

Artículo original

Análisis de la eficacia y la seguridad de distintos balones liberadores de paclitaxel en un modelo animal



Armando Pérez de Prado^{a,*}, Claudia Pérez-Martínez^a, Carlos Cuellas Ramón^a, Marta Regueiro Purriños^a, Alejandro Diego Nieto^a, José M. Gonzalo-Orden^a, María Molina Crisol^b, Alex Gómez Castel^b, Luis Duocastella Codina^b y Felipe Fernández-Vázquez^a

^a Grupo Cardiovascular (HemoLeon) de la Fundación Investigación Sanitaria en León y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad y Hospital de León, León, España

^b Life Vascular Devices (LVD) Biotech, iVascular, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2013

Aceptado el 20 de septiembre de 2013

On-line el 13 de febrero de 2014

Palabras clave:

Modelo animal

Stent

Balón liberador de paclitaxel

Restenosis

Reparación vascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los balones liberadores de paclitaxel tienen demostrada eficacia en el tratamiento y la prevención de la restenosis. Sin embargo, no todos los dispositivos comercializados son igualmente efectivos; por ello es importante comparar los resultados en un modelo preclínico. Nuestro objetivo es analizar la seguridad y la eficacia preclínicas de distintos dispositivos.

Métodos: En 17 cerdos domésticos (25 ± 3 kg) se implantaron 51 stents metálicos (Architect[®], iVascular), uno en cada rama coronaria principal, y se sobredilataron con distintos balones de control ($n = 10$) o liberadores de paclitaxel: balón liberador de paclitaxel 1 (iVascular) ($n = 15$); balón liberador de paclitaxel 2 (iVascular) ($n = 16$) e In.Pact Falcon[®] (Medtronic) ($n = 10$). Tras 28 días, se analizaron los resultados de restenosis (angiografía e histomorfometría) y de reparación vascular: daño vascular, endotelización, persistencia de fibrina e inflamación.

Resultados: Los distintos balones liberadores de paclitaxel mostraron valores similares de estenosis en el seguimiento significativamente menores que los controles: angiografía, el $9 \pm 12\%$ frente al $34 \pm 18\%$ ($p < 0,0001$); histomorfometría, el $22 \pm 8\%$ frente al $51 \pm 18\%$ ($p < 0,0001$). Los grados de daño vascular ($0,6 \pm 0,5$) e inflamación ($0,8 \pm 0,3$) fueron bajos, sin diferencias entre los grupos. Los marcadores del efecto farmacológico fueron significativamente distintos entre los dispositivos liberadores de paclitaxel (sin diferencias entre ellos) y los controles: superficie endotelizada, el $87 \pm 10\%$ frente al $99 \pm 2\%$ ($p = 0,0007$); grado de fibrina, $2,1 \pm 0,7$ frente a $0,4 \pm 0,5$ ($p < 0,0001$). No hubo diferencias entre los distintos balones liberadores de paclitaxel.

Conclusiones: En este modelo preclínico, los balones liberadores de paclitaxel analizados mostraron una reducción significativa de la restenosis. Aunque no se observaron datos de daño vascular o inflamación persistentes, sí se apreciaron los efectos de la acción farmacológica en forma de endotelización retrasada y acumulación de fibrina.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety and Efficacy of Different Paclitaxel-eluting Balloons in a Porcine Model

ABSTRACT

Introduction and objectives: Paclitaxel-eluting balloons have shown high antiproliferative efficacy in the treatment and prevention of restenosis. Nevertheless, not all available devices are equally effective, which makes it interesting to compare results in a preclinical model. Our objective was to assess the preclinical efficacy and safety of different devices.

Methods: We implanted 51 metallic stents (Architect[®], iVascular) in 17 domestic swine (mean, $25 [3]$ kg), inserting 1 stent per major coronary artery. Stent postdilatation was performed with different control balloons ($n = 10$) or paclitaxel-eluting balloons: paclitaxel-eluting balloon 1 (iVascular) ($n = 15$); paclitaxel-eluting balloon 2 (iVascular) ($n = 16$) and In.Pact Falcon[®] (Medtronic) ($n = 10$). The restenosis rate (using angiography and histomorphometry) and vascular healing parameters (balloon-related vascular injury score, endothelialization rate, and fibrin and inflammation scores) were analyzed at 28 days.

Results: The distinct paclitaxel-eluting balloons showed a similar degree of stenosis at follow-up, which was significantly lower than that in the control group: diameter stenosis was 9% (12%) vs 34% (18%) by angiography ($P < .0001$) and was 22% (8%) vs 51% (18%) by histomorphometry ($P < .0001$). Scores for vascular injury (mean, $0,6 [0,5]$) and inflammation (mean, $0,8 [0,3]$) were uniformly low across all groups. Drug effect markers differed significantly between the paclitaxel-eluting balloons and control groups, with lower endothelialization rates (87% [10%] vs 99% [2%]; $P = .0007$) and higher fibrin scores ($2,1 [0,7]$ vs $0,4 [0,5]$; $P < .0001$) in the paclitaxel-eluting balloons groups. There were no differences between the different paclitaxel-eluting balloons.

Keywords:

Animal model

Stent

Paclitaxel-eluting balloon

Restenosis

Vascular healing

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología Intervencionista, Hospital de León, Complejo Asistencial Universitario de León, Altos de Nava s/n, 24008 León, España. Correo electrónico: aperez@secardiologia.es (A. Pérez de Prado).

Conclusions: In this preclinical model, the paclitaxel-eluting balloons studied significantly reduced in-stent restenosis compared with the control balloons. Although there were no findings of persistent vascular injury or inflammation, delayed endothelialization and fibrin aggregate suggest a drug deposition response.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

BLP: balón liberador de paclitaxel

INTRODUCCIÓN

Los *stents* coronarios proporcionan recubrimiento y un soporte luminal que elimina prácticamente el fenómeno de recuperación elástica y el posterior remodelado negativo del vaso, con lo que se reduce la incidencia de restenosis respecto a la angioplastia con balón en un 30%^{1,2}. Sin embargo, los *stents* metálicos no solo no disminuyen la hiperplasia intimal, sino que conllevan un comportamiento hiperproliferativo. Los *stents* farmacoactivos han eliminado prácticamente la aparición de restenosis causada por proliferación neointimal^{3,4}. A cambio, se ha demostrado un marcado enlentecimiento y deterioro de la reparación vascular^{5–8} que puede traducirse clínicamente en la aparición de trombosis del *stent*^{5–7} y desarrollo de neoaterosclerosis^{9,10}. La presencia de un recubrimiento polimérico permanente se ha relacionado con fenómenos de inflamación persistente, hipersensibilidad y reparación vascular deficiente tanto en modelos experimentales^{11,12} como en estudios necrópsicos humanos^{5,6,13}.

Para evitar estos efectos indeseables, se han propuesto sistemas alternativos para la administración de fármacos antiproliferativos como los balones liberadores de paclitaxel (BLP), de demostrada eficacia en la prevención y el tratamiento de la restenosis tanto en modelos animales^{14,15} como en estudios clínicos^{16,17}. Sin embargo, no todos los BLP disponibles actualmente ofrecen los mismos resultados^{18–22}, por lo que parece pertinente realizar análisis comparativos de distintos dispositivos. Los objetivos de este estudio son comparar los resultados en seguridad y eficacia de distintos BLP en el recomendado modelo animal porcino de arterias coronarias sanas^{23,24} y determinar la cinética de liberación y depósito arterial del fármaco.

MÉTODOS

Modelo animal

Para la realización de este estudio experimental, aleatorizado, controlado y ciego en el análisis de las muestras finales, se emplearon 17 cerdos domésticos (raza *large white*) de 2–3 meses de edad y 25 ± 3 kg de peso, procedentes de la granja experimental de nuestro centro. Todos los procedimientos se llevaron a cabo según la normativa legal vigente española (Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia) y europea (Directiva 2010/63/UE) y tras la aprobación del comité ético local del protocolo del estudio.

Se pretrató a todos los animales, 24 h antes del procedimiento, con ácido acetilsalicílico (325 mg) y clopidogrel (300 mg). El protocolo anestésico y la preparación quirúrgica de los animales se han descrito previamente^{25,26}. En breve, tras la preparación de los animales y la administración de 5.000 UI de heparina intravenosa, se realizó abordaje de la arteria carótida izquierda para realizar

angiografía de ambas coronarias tras la administración de nitroglicerina intracoronaria.

Procedimiento coronario

Con el objetivo de implantar los dispositivos con una relación de tamaños *stent*:arteria de 1,1–1,2, se localizó el mejor segmento en cada una de las tres coronarias mayores. Tras el paso de la guía de angioplastia, en cada coronaria mayor se implantó un *stent* de cromo-cobalto (Architect®, iVascular) de 14 mm de longitud y 3,5 mm (en descendente anterior y coronaria derecha) o 3 mm (en circunfleja) de calibre. La presión de hinchado se ajustó para alcanzar la sobredimensión deseada. Tras el implante de los *stents*, se realizó posdilatación con distintos balones del mismo calibre que el *stent* implantado y 20 mm de longitud, según tabla de asignación aleatorizada. El hinchado se realizó a la presión nominal que marcan los fabricantes durante 1 min (26 balones) o 2 min (25 balones) de manera aleatorizada para el análisis de posibles diferencias en la liberación del fármaco por los dispositivos.

Dispositivos analizados

Los balones empleados y su número fueron los siguientes:

1. Balón convencional de angioplastia, sin fármaco, control (n = 10): Xperience® (iVascular).
2. BLP 1 (n = 15): formulación experimental 1 (iVascular). Sobre la base del balón Xperience®, se aplica paclitaxel (3 µg/mm² de superficie) en formulación nanocristalina combinada con un plastificante biocompatible mediante tecnología de deposición ultrasónica TransferTech®, que proporciona un fino recubrimiento homogéneo. El fabricante calcula un tiempo de liberación del fármaco *a priori* en 30–60 s, de modo que el inflado del balón por encima de 60 s no proporcionaría liberación adicional de fármaco.
3. BLP 2 (n = 16): formulación experimental 2 (iVascular). Similar al BLP 1, con matriz transportadora del fármaco más hidrófila. La combinación de los grupos hidrófilos de esta nueva matriz con los grupos hidrófugos ya presentes en la cadena principal proporciona un aumento de la polaridad en el recubrimiento, lo que potencialmente incrementa la solubilidad del propio fármaco.
4. BLP 3 (n = 10): BLP comercial In.Pact Falcon® (Medtronic). La formulación de paclitaxel (3 µg/mm² de superficie) también es cristalina, emplea como excipiente urea y se aplica al balón mediante la tecnología FreePac®.

Todos los materiales fueron suministrados por iVascular, incluidos BLP 1 y BLP 2, dispositivos aún no comercializados. Tras la aplicación del tratamiento, se conservaron los balones para analizar la cantidad de paclitaxel remanente en ellos mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis angiográfico

Al finalizar el procedimiento descrito en cada arteria, se realizó una nueva coronariografía tras la administración intracoronaria de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3013862>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3013862>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)