

ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO LIBERADO POR UN STENT CORONARIO PARA TRATAR LA REESTENOSIS CON PACLITAXEL Y SIROLIMUS DADA LAS VARIACIONES EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PUNTALES DEL DISPOSITIVO

Ariana Araujo, Jeremy Guerrero, Jairo Narro, Daniella Rivero, Francesca Rivas
Universidad de Ingeniería y Tecnología - Departamento de Bioingeniería

INTRODUCCIÓN

La reestenosis consiste en el estrechamiento de arterias debido a diversos factores como la acumulación de placas. Uno de los tratamientos más usados para combatirlo es el uso de stents. Se encarga de ensanchar las arterias mediante una fuerza mecánica, complementado con la liberación de fármacos que previenen la formación de tejido de cicatrización dentro del vaso sanguíneo. Entre los fármacos que liberan los stents tenemos tanto al Paclitaxel como al Sirolimus. El primero inhibe la migración y proliferación de los microtúbulos que reprimen el ciclo celular en la fase M [1]. El segundo es un potente agente con propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas que induce la inhibición del ciclo celular G1 [2]. En la presente investigación nos centramos en el uso de ambas drogas junto a diferentes grosores de strut para el tratamiento de la reestenosis para analizar la eficacia de los mismos. Ello dado que los struts son sumamente importantes, porque en ellos se encuentra el recubrimiento con los fármacos que serán liberados.

PREGUNTAS E HIPÓTESIS

Preguntas de investigación:

- ¿De qué manera existe una relación entre la concentración máxima de los dos fármacos con respecto a su eficacia?
- ¿De qué manera las características de los puntales (struts) afectan la distribución del fármaco a través del tiempo?

Hipótesis:

- Con respecto a las características del fármaco, el Sirolimus puede alcanzar mayores niveles de concentración que el Paclitaxel dado que es más efectivo que el segundo fármaco.
- Con respecto a las dimensiones del puntal (strut) del stent, un mayor tamaño del strut permite alcanzar mayores niveles de concentración del fármaco a lo largo del tiempo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Estudiar el proceso de difusión en el stent coronario.

Objetivos específicos:

- Determinar si la características de los struts del stent afectan directamente a la distribución del fármaco.
- Determinar si la características de los fármacos se relacionan con su eficacia.

METODOLOGÍA

En nuestro modelo se consideró el transporte de fármacos a través de un stent por difusión. Una vez que el dispositivo se encuentre en su lugar, sucederá el transporte difusivo hacia el tejido para controlar la inflamación. A partir de ello, se consideró a Paclitaxel y Sirolimus como los fármacos de estudio. Adicionalmente, esta distribución puede verse afectada por las características del stent [1].

Ecuaciones

Se consideró la primera y segunda Ley de Fick:

$$N_i = -D_{ij}\nabla c_i + c_i v$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ij} \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} + R_i$$

$$\frac{dc_A}{dt} = D_{AB} \left[\frac{\partial^2 c_A}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial c_A}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 c_A}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 c_A}{\partial z^2} \right]$$

Consideraciones

- Flujo laminar

Parámetros

- Paclitaxel
 - Coef. de difusión: $2.56 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$
 - Tasa de liberación: 0.2 hr^{-1}
 - Contenido inicial en el stent: 49.2 nmol
- Sirolimus
 - Coef. de difusión: $1.49 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$
 - Tasa de liberación: 0.022 hr^{-1}
 - Contenido inicial en el stent: 43.83 nmol

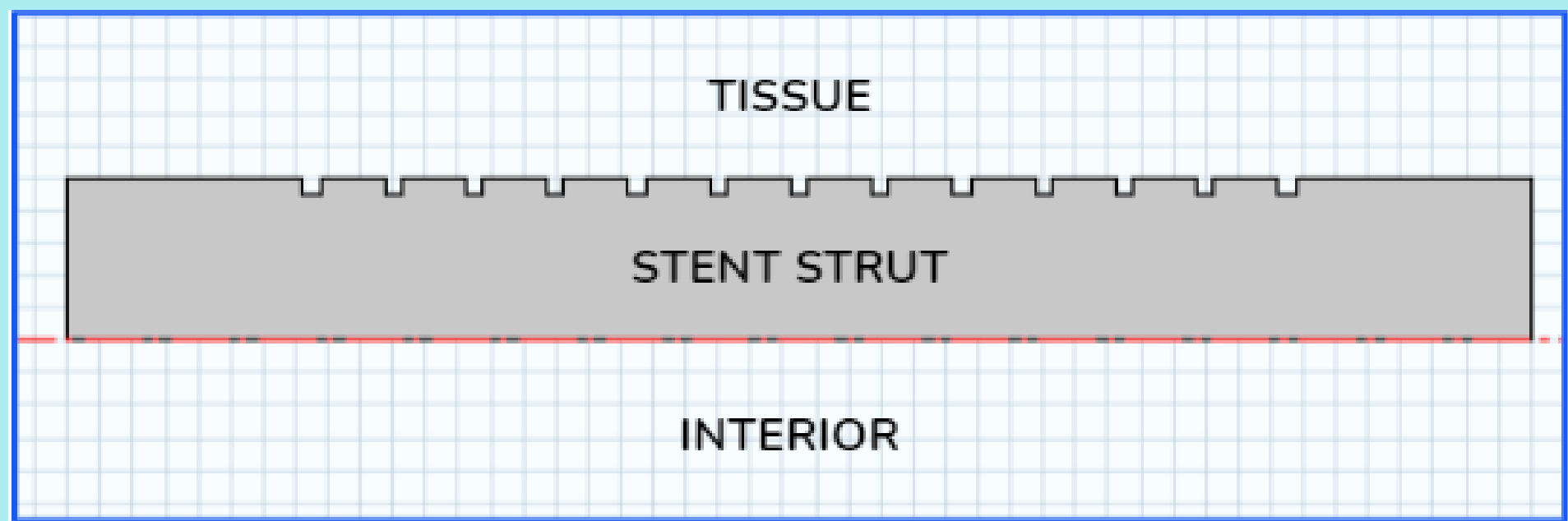
Se evaluó entonces 2 diseños de struts distintos tanto para Paclitaxel como Sirolimus.

Simulaciones

Utilizamos la plataforma COMSOL Multiphysics para modelar los siguientes gráficos:

	Puntal de tamaño 1 (P1)	Puntal de tamaño 2 (P2)
Paclitaxel (P)	Modelado 1.1 (P-P1)	Modelado 1.2 (P-P2)
Sirolimus (S)	Modelado 2.1 (S-P1)	Modelado 2.2 (S-P2)

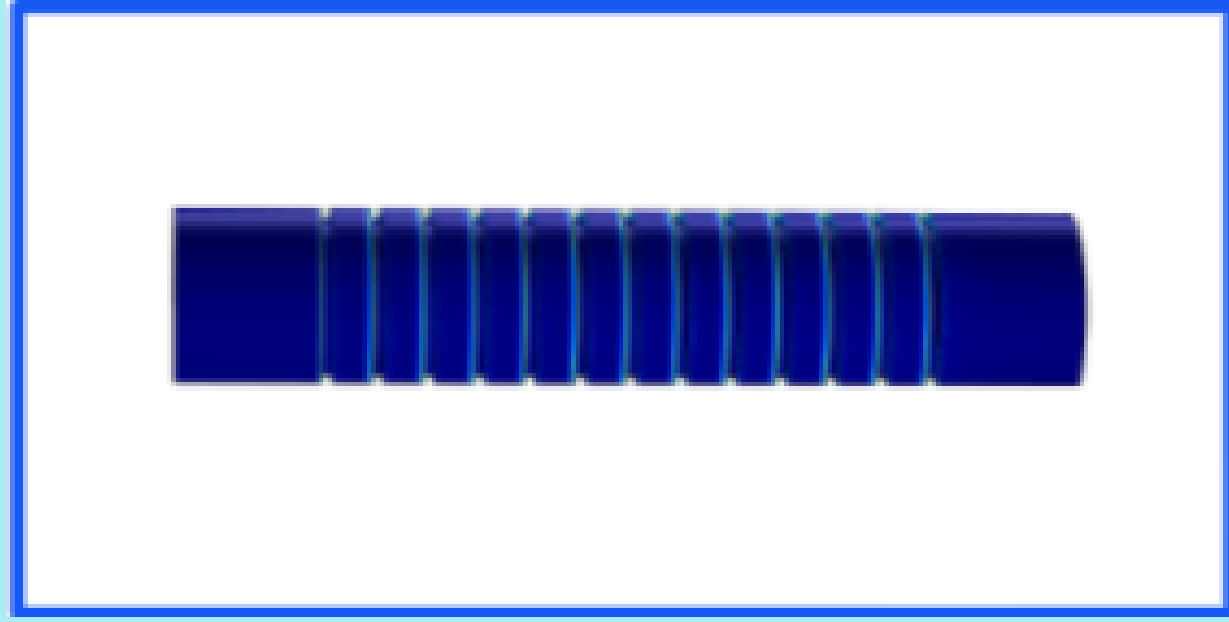
Geometría general



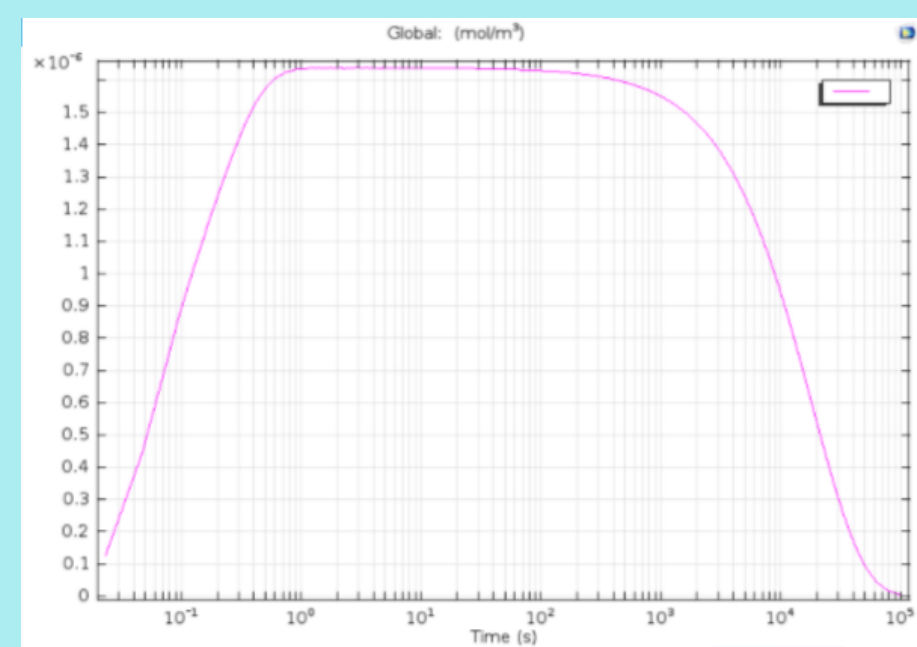
RESULTADOS

Para los resultados obtenidos se utilizaron dos medidas diferentes de struts, 0.1 mm y 0.06 mm.

Vista 3D

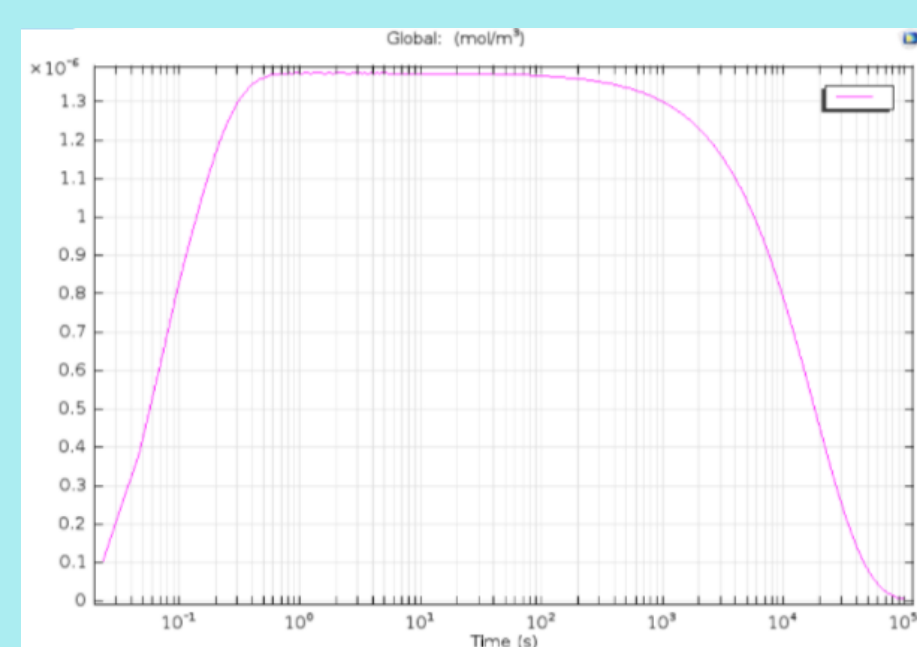


Modelo 1.1. (P-P1)



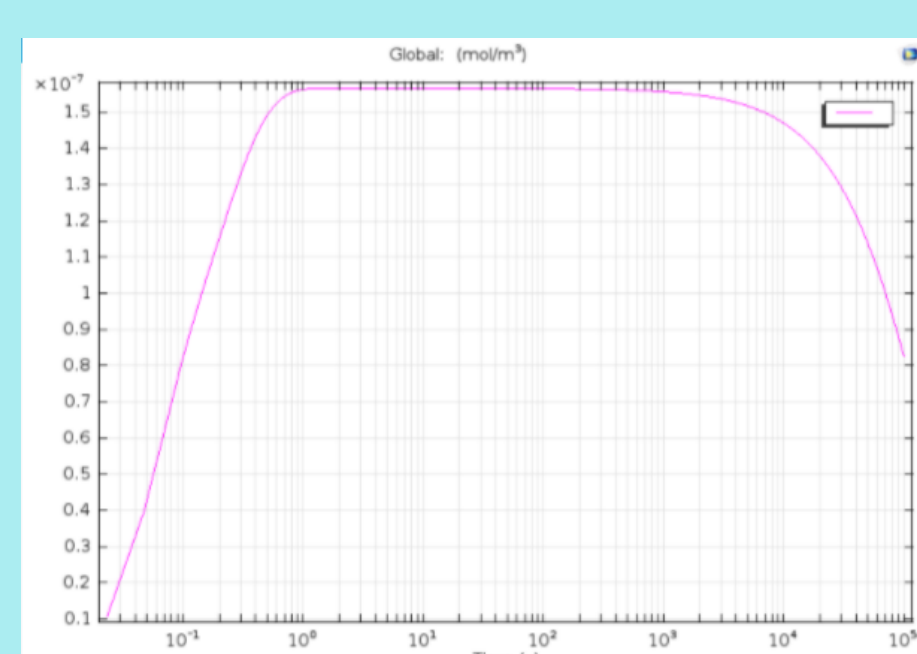
Fármaco Utilizado	Paclitaxel
Dimensiones del strut	0.1 mm
Marca Strut	Combo

Modelo 1.2. (P-P2)



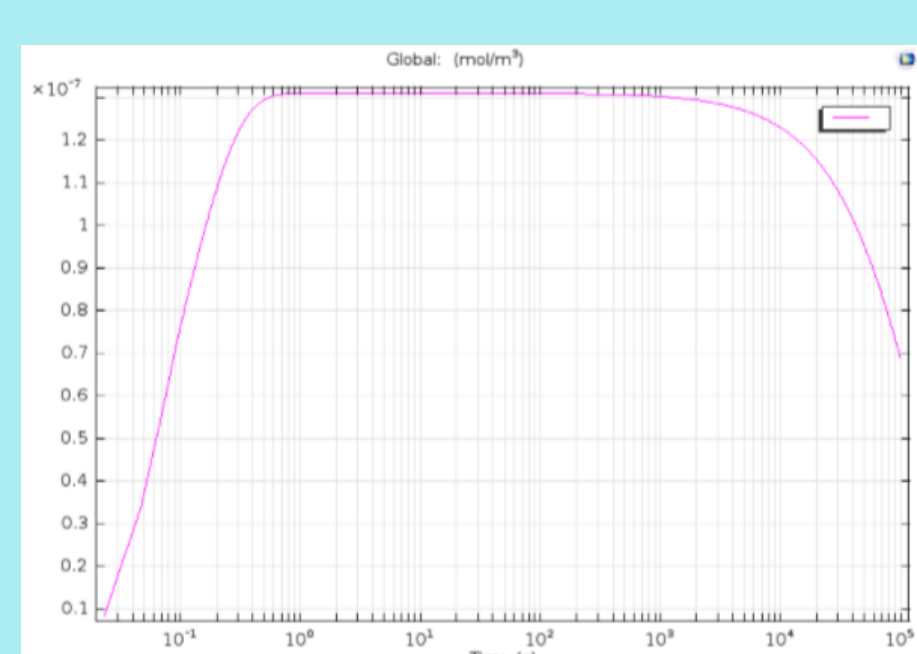
Fármaco Utilizado	Paclitaxel
Dimensiones del strut	0.06 mm
Marca Strut	Orsiro

Modelo 2.1. (S-P1)



Fármaco Utilizado	Sirolimus
Dimensiones del strut	0.1 mm
Marca Strut	Combo

Modelo 2.2. (S-P2)



Fármaco Utilizado	Sirolimus
Dimensiones del strut	0.06 mm
Marca Strut	Orsiro

Con ello, evaluamos el fármaco más efectivo para el tratamiento, así como las diferencias de acuerdo al diseño del strut.

Adicionalmente, se propone una vista transversal del stent junto a la arteria como alternativa futura para evaluar la difusión de los fármacos desde otra perspectiva.

DISCUSIÓN

Luego de desarrollar los modelos, pudimos encontrar que con un strut más pequeño se alcanza más rápido la concentración máxima del fármaco. Además, si es que se considera un tamaño de strut más grande, a comparación, se puede alcanzar una mayor concentración del fármaco. Por otro lado, entre el Paclitaxel y el Sirolimus, el Paclitaxel alcanza un valor mayor de concentración de fármaco. Por otro lado, el Sirolimus tiene una duración mayor que el Paclitaxel en cuanto a términos de concentración del fármaco.

CONCLUSIONES

De nuestro modelado, el fármaco de Sirolimus, a pesar de alcanzar menor nivel de concentración, tiene una mayor duración del nivel de concentración por aprox. 2 horas. Es posible que el fármaco de Sirolimus, tenga una menor concentración pero no por eso sea menos efectivo que el Paclitaxel. En cuanto al grosor del strut, aceptamos la hipótesis de que un grosor menor es más beneficioso para la distribución del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

[1] A. Serra-Peñaranda, F. Miranda-Guardiola, and R. Venegas-Aravena, "Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos," Revista Española de Cardiología Suplementos, vol. 7, no. 5, pp. 8E28E, Jan. 2007, doi: 10.1016/s1131-3587(07)75778-3.

[2] C. Hernández, "Stents medicados en Cardiología intervencionista," Revista Colombiana de Cardiología, vol. 24, pp. 31–38, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.rccar.2017.11.016.

[3] X. Zhang, J. Xie, G. Li, Q. Chen, and B. Xu, "Head-to-Head Comparison of Sirolimus-Eluting Stents versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 76 Studies," PLoS ONE, vol. 9, no. 5, p. e97934, May 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0097934.

[4] S. McGinty, S. McKee, R. M. Wadsworth, and C. McCormick, "Modeling Arterial Wall Drug Concentrations Following the Insertion of a Drug-Eluting Stent," SIAM Journal on Applied Mathematics, vol. 73, no. 6, pp. 2004–2028, Jan. 2013, doi: 10.1137/12089065x.

[5] A. R. Tzafirir, A. Groothuis, G. S. Price, and E. R. Edelman, "Stent elution rate determines drug deposition and receptor-mediated effects," Journal of Controlled Release, vol. 161, no. 3, pp. 918–926, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.05.039.

[6] Marco Aurelio Cremasco, L. Nien, and H. Wang, "Estimation of partition, free and specific diffusion coefficients of paclitaxel and taxanes in a fixed bed. by moment analysis: experimental, modeling and simulation studies," Acta Scientiarum, Jan. 23, 2012. doi: 10.4025/actascitechnol.v34i1.8060

[7] T. J. Parry et al., "Drug-eluting stents: Sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries," European Journal of Pharmacology, vol. 524, no. 1–3, pp. 19–29, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.042.