

## Insulinoddependencia, ¿rapamicina-resistencia?

Manel Sabaté

Unidad de Hemodinámica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La aparición y el desarrollo de los *stents* farmacoactivos ha revolucionado la cardiología intervencionista. Así, en el año 2004 se implantaron en España 25.148 *stents* liberadores de fármacos según consta en el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista<sup>1</sup>. A la vista de los resultados de los principales estudios aleatorizados con *stent* recubierto de rapamicina<sup>2,3</sup> y de paclitaxel<sup>4-7</sup> todo parece indicar que la lucha por evitar la tan denostada reestenosis llega a su fin. En efecto, cuando uno lee o revisa los principales estudios a gran escala, multicéntricos, multinacionales y normalmente patrocinados por la industria, puede llegar fácilmente a la conclusión de que estos *stents* presentan una gran eficacia que va ligada a una gran seguridad. En un metaanálisis de 12 estudios clínicos<sup>8</sup> se demostró una reducción media de la tasa de revascularización del 69% (riesgo relativo = 0,31; intervalo de confianza del 95%, 0,19-0,51). Este beneficio iba ligado a un gasto adicional medio de 818.718 € por cada 1.000 pacientes con lesión *de novo* tratados con *stent* recubierto. Por tanto, su uso generalizado a precio de mercado supondría un incremento del gasto sanitario para los distintos escenarios de sensibilidad evaluados. Recientemente se ha demostrado que es en los escenarios de mayor riesgo de reestenosis donde la utilización del *stent* farmacoactivo puede tener una mejor relación coste-efectividad<sup>9</sup>. En este sentido, en todos los subgrupos analizados de los estudios SIRIUS y TAXUS<sup>10,11</sup> se ve reflejado el beneficio clínico de la utilización de estos *stents* de una forma inequívoca y uniforme. Además, con estos *stents* parece haber un fenómeno de «neutralización» del efecto deletéreo de algunas situaciones clínicas (p. ej., diabetes mellitus) o anatómicas (lesiones largas, vasos pequeños) con una tasa de fracaso comparablemente baja, tanto entre los

pacientes que presentan la situación clínica adversa como entre los que no la presentan (tabla 1).

Ahora bien, para explorar mejor la efectividad de los *stents* farmacoactivos en el «mundo real» de pacientes de alto riesgo debemos dirigir nuestra mirada hacia los resultados de los registros<sup>12-14</sup>. A diferencia de los estudios aleatorizados, los registros presentan casi una total ausencia de criterios de inclusión, con lo que se amplía la población estudiada y ésta se parece más a la de la práctica habitual del día a día. Por otro lado, al ser la inclusión de los pacientes, por lo general, voluntaria puede haber, de forma inherente a todo registro, un sesgo en la inclusión de éstos. Sin embargo, muchas veces, un registro puede ser la única forma de crear evidencia en situaciones clínicas muy adversas, que están normalmente excluidas en los estudios aleatorizados patrocinados por la industria. En este sentido, es inicialmente bienvenido el estudio de Berenguer et al<sup>15</sup> publicado en este número de nuestra Revista.

Berenguer et al<sup>15</sup> han evaluado la utilidad del *stent* farmacoactivo recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones complejas. Se trata de un subanálisis de un registro monocéntrico de lesiones complejas tratadas con *stent* recubierto de rapamicina<sup>16</sup>. Se definió como estenosis compleja a la que presentaba alguna de las siguientes condiciones anatómicas de alto riesgo de reestenosis: localización en tronco común, bifurcaciones, lesiones de más de 18 mm de longitud, lesiones calcificadas, estenosis de la descendente anterior proximal, lesiones reestenóticas, oclusiones totales, lesiones ostiales y estenosis en vasos de menos de 2,75 mm. Posteriormente, en el total de 260 lesiones tratadas se compararon el fracaso del vaso diana al año como evento primario y los datos angiográficos de reestenosis a los 6 meses entre los pacientes no diabéticos, los diabéticos no insulinodependientes (NID) y los diabéticos insulinodependientes (ID). Los pacientes con diabetes ID presentaron una mayor pérdida luminal tardía (de forma significativa) y una mayor tasa de reestenosis (tendencia en el límite de la significación). Sin embargo, estos hallazgos no se tradujeron en un incremento en la tasa de revascularización del vaso diana (el 6,5% en la diabetes tipo 1, el 5,8% en la diabetes NID y el 3,8% en los no diabéticos; p = NS). Asimismo, la tasa de fracaso del vaso diana mostró tan sólo una tendencia (p =

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 117-24

Correspondencia: Dr. M. Sabaté.  
Unidad de Hemodinámica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: msabatet@santpau.es

**TABLA 1. Reducción relativa del riesgo de revascularización del vaso diana con el uso de *stent* recubierto en los distintos subgrupos de pacientes de los estudios SIRIUS y TAXUS IV**

	Reducción relativa del riesgo estudio SIRIUS <sup>a</sup>	Reducción relativa del riesgo estudio TAXUS IV <sup>b</sup>
Todos los pacientes	75%	73%
No diabéticos	79%	76%
Diabéticos	68%	ID: 68%; NID: 67%
Tamaño vaso	< 2,75 mm: 71% ≤ 2,75 mm: 83%	≤ 2,5 mm: 76% > 2,5-3,0 mm: 71% > 3,0 mm: 68%
Longitud lesión	> 13,5 mm: 73% ≤ 13,5 mm: 79%	> 20 mm: 77% 10-20 mm: 70% < 10 mm: 73%
Descendente anterior	74%	69%
No descendente anterior	77%	76%

<sup>a</sup>Estudio SIRIUS<sup>10</sup>. <sup>b</sup>Estudio TAXUS IV<sup>11</sup>. ID: insulinodependiente; NID: no insulinodependiente.

0,07) a ser mayor en los diabéticos ID. Por último, y más importante, en el análisis multivariable se eliminó la diabetes ID como predictor independiente de reestenosis y fracaso del vaso diana. Este hecho no resulta tan sorprendente si se analizan los datos de las características basales entre grupos (tablas 1-4 del estudio). Los pacientes con diabetes ID eran con mayor frecuencia mujeres, hipertensos, con cirugía coronaria previa, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección < 50%, y presentaban lesiones significativamente más largas. Por último, cuando se analiza la causa del fracaso del vaso diana (tabla 5 del estudio), ésta era debida básicamente a una tendencia hacia una mayor tasa de muerte cardíaca que no estaba en relación con una mayor tasa de infarto en el vaso diana (trombosis del *stent*) ni con una mayor tasa de reestenosis clínica. Todo ello parece lógico si tenemos en cuenta las peores características clínicas de este grupo de pacientes. Por tanto, en mi opinión, con los datos de este registro no se demuestra que los *stents* recubiertos de rapamicina conlleven una peor evolución en los pacientes con diabetes ID sino más bien que son estos pacientes los que empeoran (mayor número de muertes) a pesar de recibir un *stent*, con una tasa de reestenosis clínica similar a las de los pacientes no diabéticos o con diabetes NID.

Sin embargo, a pesar de que con el diseño de este registro no se puede llegar a la conclusión de que hay una reducción de la eficacia del *stent* recubierto de rapamicina en diabéticos ID, ¿se dispone de datos clínicos que apoyen la presencia de una resistencia a la rapamicina en estos pacientes?

En el estudio SIRIUS, los pacientes insulinodependientes no presentaron una mejoría de los parámetros de reestenosis angiográfica cuando se analizaba el *stent* junto con los bordes de éste. No obstante, al analizar sólo el *stent*, que es donde se determina el poder antiproliferativo del fármaco, sí había una reducción significativa de la pérdida luminal tardía y de la tasa de reestenosis. Este

«efecto borde» se atribuyó más a problemas técnicos (*geographic miss*) que a ineficacia del fármaco<sup>17</sup>.

El estudio aleatorizado y multicéntrico DIABETES<sup>18</sup> incluyó a pacientes diabéticos de alto riesgo, bastante comparables con los del presente estudio. Así, el diámetro medio de referencia fue de 2,34 mm para el total de pacientes y de 2,24 mm para los insulinodependientes. Contrariamente a lo que exponen los autores, no fueron excluidas las oclusiones totales crónicas (el 13% de las lesiones incluidas) ni los pacientes con insuficiencia renal (el 32% de los pacientes). Además, el 43% de las lesiones medía más de 20 mm y el 65% de los pacientes presentaba enfermedad multivaso. En este contexto, las tasas de reestenosis y de pérdida luminal tardía fueron comparables entre pacientes con diabetes ID y NID. En realidad, la reducción del riesgo fue mayor en los pacientes insulinodependientes debido a un aumento de la tasa de reestenosis en el grupo tratado con *stent* convencional. Por tanto, es una demostración más del efecto «neutralizador» del *stent* recubierto de rapamicina en un grupo de alto riesgo.

Finalmente, si analizamos los resultados de los 293 pacientes diabéticos incluidos en los registros Research y T-Search<sup>19</sup> se obtienen datos similares a los del estudio de Berenguer et al<sup>15</sup>. Los pacientes con diabetes ID presentaron una peor evolución (el 27% de eventos adversos cardíacos mayores al año frente al 14,6% en los pacientes con diabetes tipo 2; p = 0,008). Sin embargo, en el análisis multivariable, el tratamiento del tronco común y la descendente anterior, la insuficiencia renal y el sexo femenino fueron identificados como predictores independientes de fracaso al año de seguimiento, mientras que la necesidad de insulina perdía la significación estadística.

En definitiva, sobre la base de la evidencia actual, los pacientes diabéticos que requieren insulina, dada su mayor comorbilidad, deberían beneficiarse de un tratamiento médico integral más allá del puramente cardiológico, más exquisito, más controlado y proba-

blemente multidisciplinario. Asimismo, desde el punto de vista de la revascularización percutánea deberían poder recibir, casi de forma universal y por defecto, la implantación de un *stent* farmacoactivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vazquez F, Hernández R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2004). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1318-34.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108:788-94.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
- Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. *Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:617-28.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921-9.
- Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004;109:634-40.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
- De la Torre JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. Stent liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:116-22.
- Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:123-9.
- De la Torre JM, Sainz F, Ruisánchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del *stent* liberador de rapamicina, el *stent* con polímero liberador de paclitaxel y el *stent* convencional. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:262-9.
- Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gomez S. Utilidad de los *stents* recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:117-24.
- Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gómez S, Lozano T. Incidence and predictors of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in high-risk patients. *Am Heart J*. 2005;150:536-42.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolin R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Valgimigli M, Tsuchida K, et al. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol*. 2005;96:358-62.