

# Utilidad de los *stents* recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas

Alberto Berenguer, Vicente Mainar, Pascual Bordes, José Valencia y Silvia Gómez

Servicio de Cardiología. Hospital General de Alicante. Alicante. España.

**Introducción y objetivos.** Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de complicaciones tras el implante de *stents* convencionales; por ello, los *stents* farmacológicos pueden ser útiles en estos pacientes. El objetivo es evaluar la utilidad de los *stents* recubiertos de rapamicina en diabéticos con lesiones coronarias complejas.

**Pacientes y método.** Entre mayo de 2002 y agosto de 2003 tratamos a 231 pacientes con 260 lesiones complejas con *stents* recubiertos con rapamicina. Un 56% no tenía diabetes (ND), un 22% eran pacientes diabéticos no insulino-dependientes (DMNID) y un 20% eran pacientes diabéticos insulino-dependientes (DMID). El evento clínico primario de análisis fue el fracaso del vaso diana (FVD) a 1 año. Los eventos angiográficos de análisis fueron la pérdida tardía en el *stent* y la reestenosis binaria a 6 meses.

**Resultados.** Al sexto mes, la pérdida tardía en DMID ( $0,35 \pm 0,71$  mm) fue mayor que en ND ( $0,096 \pm 0,54$  mm;  $p = 0,016$ ) y DMNID ( $0,058 \pm 0,52$  mm;  $p = 0,017$ ), así como la reestenosis (DMID, 16,3%; ND, 6,3%; DMNID, 7,8%;  $p = 0,05$ , tendencia lineal). Al año, la incidencia de FVD fue superior en DMID (DMID, 17,4%; DMNID, 7,7%; ND, 7,7%;  $p = 0,07$ , tendencia lineal) y la supervivencia libre de FVD fue inferior en DMID (82,1%) en relación con ND (92,3%;  $p = 0,06$ ) y DMNID (92,3%;  $p = NS$ ). El único predictor independiente de reestenosis y FVD fue el sexo femenino.

**Conclusiones.** Aunque los pacientes con DMID mostraron una mayor pérdida tardía y una mayor reestenosis al sexto mes, así como una tendencia hacia una peor evolución clínica al año, no se ha podido constatar una asociación independiente del tipo de diabetes con el pronóstico.

**Palabras clave:** Diabetes. Stent recubierto de fármacos. Angioplastia.

## Efficacy of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetics With Complex Coronary Lesions

**Introduction and objectives.** Diabetics are at an increased risk of restenosis and adverse events after coronary stenting. Drug-eluting stents may, therefore, be useful in these patients. Our objective was to evaluate the use of sirolimus-eluting stents in diabetics with complex coronary lesions.

**Patients and method.** Between May 2002 and August 2003, we treated 231 patients with 260 complex coronary lesions using sirolimus-eluting stents. Of these patients, 56% did not have diabetes (ND), 22% had non-insulin-dependent diabetes (NIRD), and 20% had insulin-dependent diabetes (IRD). The primary clinical endpoint was target vessel failure at 1 year. The primary angiographic endpoints in the stent were late loss and binary restenosis at 6 months.

**Results.** At 6 months, late loss was greater in the IRD group ( $0.35 [0.71]$  mm) than in the ND group ( $0.096 [0.54]$  mm;  $P = .016$ ) or the NIRD group ( $0.058 [0.52]$  mm;  $P = .017$ ), and restenosis was more frequent (IRD, 16.3%; ND, 6.3%; and NIRD 7.8%;  $P = .05$  for linear trend). At one year, target vessel failure occurred more frequently in the IRD group (IRD, 17.4%; NIRD, 7.7%; ND, 7.7%;  $P = .07$  for linear trend) and the rate of survival free of target vessel failure was lower in the IRD group (82.1%) compared with the ND group (92.3%,  $P = .06$ ) or the NIRD group (92.3%,  $P = NS$ ). The only independent predictor of restenosis and target vessel failure was female sex.

**Conclusions.** Despite IRD patients having greater late lumen loss and more frequent restenosis at six months and a trend towards a poorer clinical outcome at 1 year, no independent relationship was found between type of diabetes and clinical outcome.

**Key words:** Diabetes. Drug-eluting stent. Angioplasty.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 91-3

Correspondencia: Dr. A. Berenguer Jofresa.  
Jorge Comín, 3 esc. 2, pta. 9. 46015 Valencia. España.  
Correo electrónico: berenguer\_alb@gva.es

Recibido el 24 de enero de 2005.  
Aceptado para su publicación el 8 de noviembre de 2005.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un potente predictor de reestenosis y complicaciones isquémicas tras el implante de *stents* coronarios<sup>1</sup>. Ligeras elevaciones de los valores de glucemia en ayunas<sup>2</sup>, requerimiento de insulina<sup>3,4</sup> o un control subóptimo de la glucemia<sup>4,5</sup> pueden tener un impacto significativo en el pronóstico clínico.

## ABREVIATURAS

DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente.  
DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente.  
FVD: fracaso del vaso diana.  
ND: no diabético.  
SF: *stent* farmacoactivo.  
SRR: *stent* recubierto de rapamicina.

Los *stents* farmacoactivos (SF) han mostrado reducciones importantes en el riesgo de reestenosis<sup>6,7</sup> y como consecuencia de ello ha surgido un interés creciente por el tratamiento de lesiones coronarias en escenarios complejos. Los subanálisis realizados en pacientes diabéticos procedentes de los grandes ensayos clínicos con SF han indicado importantes reducciones en el riesgo de reestenosis y de nuevas revascularizaciones<sup>8,9</sup>. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de SF, los pacientes diabéticos muestran un mayor riesgo que los no diabéticos<sup>10,11</sup>. La hiperinsulinemia y la insulino-resistencia han sido implicadas en una variedad de mecanismos moleculares que podrían predisponer a que los diabéticos tengan mayores tasas de reestenosis<sup>12-14</sup>. Además, el pronóstico angiográfico tras el implante de *stents* recubiertos de rapamicina (SRR) podría estar influido por la modalidad de tratamiento de la diabetes<sup>8</sup>.

Ciertas variables anatómicas en vasos nativos tienen un alto riesgo de reestenosis y plantean cuestiones acerca de su mejor tratamiento, particularmente cuando se presentan varias de éstas a la vez, en la enfermedad multivascular, o en diabéticos. El objetivo del presente trabajo es analizar el impacto de la diabetes y el tipo de tratamiento en la reestenosis angiográfica y el pronóstico clínico en pacientes con anatomías coronarias complejas tratados con SRR.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Población de estudio

Entre mayo de 2002 y agosto de 2003 se realizaron 1.379 procedimientos de revascularización percutánea en nuestro centro. De ellos, 231 pacientes con un total de 260 lesiones coronarias complejas y con isquemia demostrada fueron tratados con el implante de SRR (Cypher<sup>®</sup>, Cordis, Johnson & Johnson Company) y se incluyeron en un registro prospectivo.

Se incluyeron lesiones coronarias con al menos una de las siguientes características:

1. Estenosis significativa del tronco común.
2. Bifurcaciones.
3. Lesiones largas (>18 mm).
4. Lesiones calcificadas.
5. Estenosis del segmento proximal de la descendente anterior (DA).

6. Lesiones reestenóticas, preferentemente reestenosis intra-*stent*.

7. Oclusiones totales.

8. Lesiones ostiales.

9. Estenosis en vasos pequeños (< 2,75 mm) en concurrencia con alguna de las condiciones anteriores.

### Procedimiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento con aspirina y clopidogrel. La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel se administró siempre antes de la angioplastia a los pacientes que no lo recibían previamente. Se administró heparina a dosis de 100 U/kg, o 70 U/kg si el paciente recibía inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa. La utilización de éstos durante el procedimiento se dejó a criterio del hemodinamista. El procedimiento de implante se llevó a cabo según la práctica habitual de nuestro laboratorio<sup>15</sup>. Se definió infarto periprocedimiento de acuerdo con 3 criterios: a) aparición de nuevas ondas Q tras el procedimiento; b) elevación de la creatinina, o c) elevación de la troponina T al menos 2 veces en dos muestras extraídas inmediatamente antes de la angioplastia y 12-18 h después de ésta.

### Seguimiento

En el momento del alta, los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses. Se propuso seguimiento angiográfico al sexto mes a todos los pacientes. Se les informó del procedimiento y sus objetivos, y se obtuvo consentimiento informado de todos los que fueron reevaluados. Se contactó con los pacientes en los meses 1, 6 y 12.

### Análisis angiográfico

El análisis cuantitativo se realizó con el sistema MEDIS<sup>®</sup> versión 5.2 (Leiden, Holanda) que incluye el paquete Drug Eluting Stent Analysis-QCA y que permite el análisis correspondiente al segmento del *stent* y de sus márgenes proximal y distal. El análisis lo realizó de forma ciega un observador de nuestro grupo sin acceso a los datos clínicos de los pacientes.

### Definiciones y objetivos de análisis

Los objetivos angiográficos fueron la pérdida tardía en el segmento del *stent* (*in-stent*) y la reestenosis binaria angiográfica (*in-segment*) a los 6 meses. Se consideró reestenosis cuando la estenosis angiográfica en el segmento del *stent* o en sus márgenes proximal y/o distal era > 50%.

Se registraron todas las muertes y se intentaron identificar las causas mediante el contacto con la familia o con el médico responsable. Se consideraron muertes cardíacas las muertes súbitas, por infarto agudo de miocardio (IAM) y por insuficiencia cardíaca.

Se consideró IAM en el seguimiento a la concurrencia de dolor precordial prolongado y la aparición de nuevas ondas Q o elevaciones significativas de la creatinina o la troponina. Se pidió a los clínicos responsables que remitiesen a los pacientes del registro para ser sometidos a un nuevo cateterismo en caso de que presentasen nuevos eventos durante el período de seguimiento. El objetivo era identificar si el evento estaba relacionado con el vaso diana y, en ese caso, identificar el mecanismo (reestenosis, trombosis del *stent*, progresión de enfermedad). Se consideró que la trombosis del *stent* era segura cuando se constató angiográficamente y probable cuando un evento podía ser producido por una trombosis pero no había confirmación angiográfica.

El objetivo primario de análisis clínico fue el fracaso del vaso diana (FVD), definido como la ocurrencia de alguno de los siguientes acontecimientos en el seguimiento: muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización del vaso diana. Con este objetivo pretendíamos analizar la incidencia de eventos adversos relacionados con la decisión clínica de tratar la lesión causante con SRR. Otros objetivos secundarios de análisis clínico fueron la revascularización de la lesión diana y la incidencia de IAM en otras localizaciones.

En algunos casos con reestenosis angiográfica a 6 meses se podría realizar una nueva revascularización; esto podría resultar en una sobrestimación de la incidencia real de revascularización de la lesión diana, por lo que recomendamos una nueva revascularización únicamente en casos de reestenosis sintomática o en casos de reestenosis muy crítica en los que se pudiese esperar la aparición de síntomas poco después de la angiografía.

### Diseño del estudio y análisis estadístico

Este trabajo representa un análisis *a posteriori* del pronóstico clínico y angiográfico de una cohorte de pacientes con lesiones coronarias complejas tratadas con SRR en función de la modalidad de tratamiento de la diabetes. Para este propósito, el grupo de estudio se dividió en tres: los pacientes no diabéticos (ND, 133 pacientes), los pacientes no insulino dependientes (DMNID, 52 pacientes) y los insulino dependientes (DMID, 46 pacientes). DMNID eran pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2 que recibían tratamiento dietético (15 pacientes) o con antidiabéticos orales (37 pacientes) en el momento de inclusión. DMID eran pacientes con diabetes que requerían insulina antes de la inclusión, la gran mayoría eran diabéticos tipo 2 de larga duración que recibieron insulina por fracaso del tratamiento con antidiabéticos orales.

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Las variables continuas se compararon con la prueba de ANOVA y en el caso de comparaciones múltiples con la prueba de Bonferroni. Las variables

cualitativas clínicas y angiográficas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$ . La incidencia de reestenosis y eventos adversos en los tres subgrupos se comparó con la prueba de asociación lineal. El análisis de supervivencia libre de FVD se realizó con el método de Kaplan-Meier. En los pacientes que tuvieron dos o más eventos del objetivo compuesto se consideró el tiempo hasta el primer evento. Para comparar las curvas de supervivencia se utilizó la prueba de rangos logarítmicos.

Puesto que el estudio no era aleatorizado, esperamos importantes diferencias en las características basales de los 3 grupos, lo que reflejaría el distinto perfil clínico y angiográfico de estos pacientes. Para analizar la relación entre diabetes y pérdida tardía realizamos un análisis de regresión múltiple escalonada, entre diabetes y reestenosis con un análisis de regresión logística, y entre diabetes y el FVD con un análisis de regresión de Cox. En estos modelos se planeó la inclusión del tipo de diabetes y todas las variables de confusión que mostraban diferencias en la distribución por grupos. Se utilizó el software SPSS 11.0 (Chicago, Illinois). Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$  y, en el caso de comparaciones múltiples, los valores de  $p < 0,016$ .

## RESULTADOS

### Características basales clínicas, angiográficas y del procedimiento

Las características clínicas de los pacientes se presentan en la tabla 1 y el análisis coronario cuantitativo en la tabla 2. Las variables angiográficas cualitativas (tabla 3) mostraron prevalencias mayores de afeción de DA proximal en ND, de lesiones largas en la DMID y de lesiones de grado B2 o C en diabéticos.

Las características del procedimiento fueron homogéneas en los tres grupos (tabla 4), se observó una tendencia no significativa de los DMID a requerir mayores longitudes de *stent* y mayor necesidad de solapamiento de *stents*. Los antiagregantes plaquetarios IIb-IIIa se usaron con mayor frecuencia en la DMID. La incidencia de infarto periprocedimiento no difería en los tres grupos. Se obtuvieron las dos muestras para las determinaciones enzimáticas en 107 (80,4%) ND, 38 (73,1%) DMNID y 37 (80,4%) DMID ( $p = NS$ ).

### Seguimiento angiográfico al sexto mes

Tras  $180 \pm 12$  días de seguimiento, 202 pacientes (87%) con 230 lesiones (88%) fueron reevaluados angiográficamente.

### Pérdida tardía

La pérdida tardía intra-*stent* no difería de forma significativa entre diabéticos ( $0,20 \pm 0,63$ ) y no diabéticos.

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes según el tipo de tratamiento de la diabetes**

	ND (n = 133)	DMNID (n = 52)	DMID (n = 46)	p
Edad, años, media ± DE	62 ± 11	65 ± 10	65 ± 11	NS
Mujeres	21 (20,0%)	11 (21,2%)	26 (56,5%)	0,0001
Hipertensión	66 (50,8%)	32 (61,5%)	34 (73,9%)	0,02
Dislipemia	63 (48,5%)	24 (46,2%)	27 (58,7%)	NS
Fumador activo	34 (26,2%)	12 (23,1%)	3 (6,5%)	0,004
SCA	104 (81,2%)	43 (85,6%)	42 (87,0%)	NS
IAM previo	36 (27,7%)	13 (25,5%)	14 (30,4%)	NS
Cirugía coronaria previa	3 (2,3%)	5 (9,6%)	1 (2,2%)	0,06
Vasculopatía periférica	2 (1,5%)	4 (7,7%)	9 (19,6%)	0,0001
ACV previo	7 (5,4%)	3 (5,8%)	5 (10,9%)	NS
Insuficiencia cardíaca	4 (3,1%)	3 (5,8%)	9 (19,6%)	0,001
FE < 50%	21 (17,1%)	10 (20,0%)	15 (34,9%)	0,1
Insuficiencia renal crónica	8 (6,2%)	3 (5,9%)	6 (13,0%)	NS

ACV: accidente cerebrovascular; DMID: diabetes insulino dependiente; DMNID: diabetes no insulino dependiente; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no diabéticos; SCA: síndrome coronario agudo.  
Insuficiencia renal crónica: creatinina > 1,4 mg/dl.

**TABLA 2. Análisis coronario cuantitativo de las lesiones incluidas en los 3 grupos de estudio**

	ND (n = 147)	DMNID (n = 56)	DMID (n = 57)	p
Diámetro de referencia, mm	2,54 ± 0,72	2,48 ± 0,69	2,48 ± 0,79	NS
DLM, mm	0,68 ± 0,37	0,67 ± 0,35	0,68 ± 0,37	NS
Porcentaje de estenosis,	73,80 ± 13,30	73,44 ± 13,64	73,37 ± 11,85	NS
Longitud de la lesión, mm	15,10 ± 10,15	16,45 ± 9,90	20,72 ± 13,11	0,005
DLM post-ACTP, mm	2,56 ± 0,41	2,47 ± 0,40	2,45 ± 0,55	NS
Porcentaje de estenosis post-ACTP	12,40 ± 5,39	14,05 ± 5,41	13,21 ± 5,18	NS
Ganancia aguda, mm	1,86 ± 0,48	1,80 ± 0,44	1,77 ± 0,48	NS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; DLM: diámetro luminal mínimo; DMID: diabetes insulino dependiente; DMNID: diabetes no insulino dependiente; ND: no diabético; NS: no significativo.  
Los valores expresan la media ± desviación estándar.

**TABLA 3. Características angiográficas de las lesiones incluidas en los tres grupos de estudio**

	ND (n = 147)	DMNID (n = 56)	DMID (n = 57)	p
DA proximal	64 (43,9%)	16 (29,6%)	12 (21,1%)	0,005
Ostial	23 (15,5%)	13 (20,4%)	4 (7,0%)	Ns
Calcificación	17 (11,6%)	8 (14,8%)	7 (12,3%)	NS
Bifurcación	41 (27,9%)	15 (26,8%)	10 (17,5%)	NS
> 18 mm	35 (23,8%)	20 (37,0%)	25 (43,9%)	0,01
Oclusión	18 (12,3%)	8 (14,8%)	6 (10,5%)	NS
RIS	29 (19,7%)	11 (20,4%)	13 (22,5%)	NS
Multivaso	61 (42,5%)	24 (44,5%)	25 (43,9%)	NS
Vaso < 2,75 mm	92 (61,3%)	35 (64,8%)	40 (70,2%)	NS
AHA B2/C	119 (71,0%)	49 (90,7%)	52 (91,2%)	0,03

AHA: American Heart Association; DA: descendente anterior; DMID: diabetes insulino dependiente; DMNID: diabetes no insulino dependiente; ND: no diabético; RIS: reestenosis intra-stent.

cos ( $0,096 \pm 0,54$ ;  $p = NS$ ), aunque fue significativamente superior en DMID ( $0,35 \pm 0,71$  mm) en relación con ND ( $0,096 \pm 0,54$ ;  $p = 0,016$ ) y DMNID ( $0,058 \pm 0,52$ ;  $p = 0,017$ ). En el análisis univariable, la pérdida tardía también se relacionó con el sexo femenino (varón,  $0,09 \pm 0,51$  mm, frente a mujer,  $0,30 \pm 0,74$  mm;  $p = 0,016$ ), el tabaquismo activo (no,  $0,18 \pm 0,60$  mm, frente a sí,  $-0,01 \pm 0,44$  mm;  $p = 0,048$ ) y la insuficiencia renal (no,  $0,12 \pm 0,55$  mm, frente a sí,

$0,35 \pm 0,84$  mm;  $p = 0,086$ ). El único determinante independiente de la pérdida tardía fue la DMID ( $R^2 = 0,04$ ;  $B = 0,28$ ; IC del 95%,  $0,10-0,46$ ;  $p = 0,003$ ).

### Reestenosis binaria

No se encontró ningún caso de reestenosis de bordes. No hubo diferencias significativas en la tasa de reestenosis entre diabéticos (10,8%) y no diabéticos (6,5%;

**TABLA 4. Características del procedimiento en los 3 grupos de estudio**

	ND	DMNID	DMID	p
Longitud total de <i>stent</i> <sup>a</sup> , mm, media ± DE	25 ± 12	25 ± 11	28 ± 13	NS
Número de lesiones tratadas, media ± DE	1,11 ± 0,32	1,07 ± 0,27	1,24 ± 0,60	NS
Número <i>stents</i> por paciente, media ± DE	1,23 ± 0,44	1,34 ± 0,54	1,31 ± 0,47	NS
Tamaño del <i>stent</i> <sup>a</sup> , mm, media ± DE	2,91 ± 0,23	2,88 ± 0,25	2,84 ± 0,23	NS
Solapamiento <sup>a</sup>	32 (21,8%)	11 (19,6%)	15 (25,3%)	NS
<i>Stent</i> directo <sup>a</sup>	7 (4,9%)	4 (7,1%)	3 (5,4%)	NS
Rotablator <sup>a</sup>	4 (2,8%)	1 (1,8%)	4 (7,1%)	NS
Posdilatación <sup>a</sup>	40 (30,8%)	10 (21,7%)	16 (30,8%)	NS
Atmósferas de implante <sup>a</sup> , media ± DE	16 ± 13	17 ± 2	16 ± 2	NS
Inhibidores IIb-IIIa	39/133 (30,2%)	19/52 (37,3%)	23/46 (50%)	0,022
IAM periprocedimiento				
Nuevas ondas Q	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
Creatininas	11/107 (11,2%)	5/38 (13,2%)	5/37 (13,5%)	NS
Troponina T	32/107 (29,9%)	10/38 (26,3%)	8/37 (22,2%)	NS

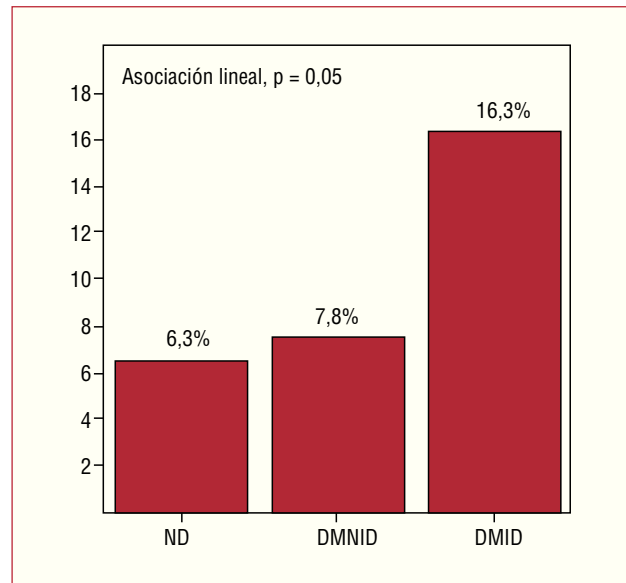
DE: desviación estándar; DMID: diabetes insulinodependientes DMNID: diabetes no insulinodependiente; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no diabético; NS: no significativo.

<sup>a</sup>Variables relativas a las 147 lesiones de ND, 56 de DMNID y 57 de DMID.

p = NS). En la figura 1 se presenta la incidencia de reestenosis angiográfica en función del tipo de diabetes, apreciándose una tendencia significativa hacia una mayor reestenosis con el incremento de la complejidad de la diabetes (p = 0,05). En el análisis univariable, la diabetes en general no se asoció de forma significativa con la reestenosis (RR = 1,73; IC del 95%, 0,67-4,49; p = NS), pero la DMID sí lo hizo (RR = 2,89; IC del 95%; 1,09-7,65; p = 0,02), como también lo hicieron las variables sexo femenino (RR = 3,65; IC del 95%, 1,40-9,49; p = 0,005), fracción de eyección deprimida (RR = 3,00; IC del 95%, 1,13-7,98; p = 0,022) y la hipertensión (RR = 2,71; IC del 95%, 0,87-8,47; p = 0,07). En el análisis multivariable, únicamente el sexo femenino fue un predictor independiente de reestenosis (*odds ratio* [OR] = 3,42; IC del 95%, 1,31-8,94; p = 0,012)<sup>15</sup>.

### Evolución clínica a un año

Se obtuvo información sobre la evolución clínica a 1 año en el 99,1% de los pacientes. Los eventos clínicos adversos tras un seguimiento medio de 357 ± 83 días se presentan en la tabla 5. El objetivo primario de



**Fig. 1.** Incidencia de reestenosis binaria en pacientes no diabéticos (ND), diabéticos no insulinodependientes (DMNID) e insulinodependientes (DMID). Se aprecia un incremento de la incidencia de reestenosis con la mayor complejidad de la diabetes.

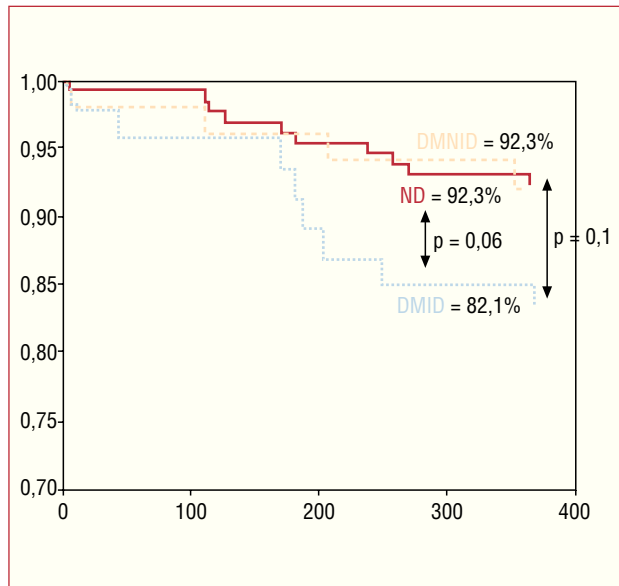
**TABLA 5. Seguimiento clínico al año. Incidencia de eventos clínicos adversos**

	Total (n = 230)	ND (n = 133)	DMNID (n = 52)	DMID (n = 46)	p*
Muertes totales	6 (2,6%)	2 (1,6%)	1 (1,9%)	3 (6,5%)	0,09
Muerte cardíaca	5 (2,1%)	2 (1,6%)	1 (1,9%)	2 (4,4%)	NS
RLD	11 (4,7%)	5 (3,8%)	3 (5,8%)	3 (6,5%)	NS
IAM vaso diana	8 (3,4%)	4 (3,1%)	1 (1,9%)	3 (6,5%)	NS
IAM otro vaso	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
FVD	22 (9,4%)	10 (7,7%)	4 (7,7%)	8 (17,4%)	0,07

DMID: diabetes insulinodependiente; DMNID: diabetes no insulinodependiente; FVD: fracaso del vaso diana; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no diabético; NS: no significativo; RLD: revascularización en la lesión diana.

\*Se ha considerado el valor de p en el test de asociación lineal.





**Fig. 2.** Supervivencia libre de fracaso del vaso diana a 1 año. No diabéticos en línea continua, diabéticos no insulino-dependientes (DMNID) en línea discontinua y diabéticos insulino-dependientes (DMID) en línea punteada. Se puede apreciar el comportamiento prácticamente idéntico de los pacientes ND y DMNID.

FVD no fue significativamente superior en diabéticos (12,2%) que en no diabéticos (7,7%;  $p = \text{NS}$ ). Sin embargo, al considerar el tipo de tratamiento, la incidencia de FVD en la DMID (17,4%) fue superior que en la ND (7,7%) o la DMNID (7,7%), esta vez en el límite de la significación estadística ( $p = 0,07$ ).

Seis pacientes (2,6%) murieron. Tres pacientes murieron de forma súbita en su domicilio. Dos fallecieron por insuficiencia cardíaca, uno tras un infarto con ascenso del segmento ST por probable trombosis subaguda del *stent* y otro por un edema agudo de pulmón a los 5 meses. La última muerte se debió a un ictus a los 9 meses.

Once pacientes (4,7%) precisaron nueva revascularización en la lesión diana. Una fue debida a una trombosis tardía confirmada de *stents* ubicados en una bifurcación en relación con la retirada del clopidogrel por una cirugía menor a los 4 meses en un paciente no diabético. Las otras se realizaron por reestenosis significativas; 3 se presentaron clínicamente como síndromes coronarios agudos y 7 fueron reestenosis críticas o sintomáticas en el cateterismo de control. Dos pacientes requirieron revascularización del vaso diana fuera de los límites del *stent* por progresión de enfermedad distal a éste.

Ocho pacientes (3,4%) tuvieron infartos de miocardio relacionados con el vaso diana. Dos fueron trombosis subagudas probables, ninguno de los dos en relación con la interrupción de la doble antiagregación, y una fue la trombosis tardía confirmada. Dos fueron reestenosis críticas y 3 fueron debidas a progresión de enfermedad distal a los *stents*.

El análisis de supervivencia (fig. 2) mostró que los pacientes con DMID (82,1%) tuvieron menor supervivencia libre de FVD que los ND (92,3%) o con DMNID (92,3%). En comparación con la DMNID, las diferencias con la DMID no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ), y en comparación con ND casi alcanzaron significación ( $p = 0,06$ ).

En el análisis univariable, la diabetes en general no se relacionó con la presencia de FVD (RR = 1,67; IC del 95%, 0,69-4,05;  $p = \text{NS}$ ), pero sí lo hizo la DMID (RR = 2,51; IC del 95%, 0,98-6,41;  $p = 0,048$ ) y el sexo femenino (RR = 2,98; IC del 95%, 1,22-7,27;  $p = 0,013$ ). En el análisis multivariable únicamente el sexo femenino se relacionó de forma independiente con un peor pronóstico (*hazard ratio* [HR] = 2,78; IC del 95%, 1,21-6,43;  $p = 0,016$ ).

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este análisis son: *a*) los pacientes con DMID tuvieron una mayor pérdida tardía en el *stent* y tasas más elevadas de reestenosis que los ND y los DMNID; *b*) al año de seguimiento, los pacientes con DMID tuvieron una tendencia en el límite de la significación estadística hacia una mayor incidencia de muerte, una mayor incidencia de FVD y una menor supervivencia libre de FVD que los ND o DMNID; *c*) a pesar de todo ello, en escenarios de alto riesgo de reestenosis, los SRR se comportaron bien en la DMID, con una tasa de reestenosis a 6 meses del 16,3% y una supervivencia libre de eventos a 1 año del 82,1%; *d*) la DMID no se relacionó de forma independiente con la reestenosis ni con el pronóstico.

### Diabéticos y *stents* coronarios: de los *stents* convencionales a los *stents* recubiertos

Los estudios que han comparado la angioplastia con balón frente al implante de *stent* en pacientes diabéticos han mostrado mejores resultados en los segundos<sup>1,16</sup>; sin embargo, a pesar del *stent*, los pacientes diabéticos siguen teniendo un mayor riesgo que los pacientes no diabéticos<sup>1,10,17</sup>.

Las experiencias con SF en humanos han mostrado su utilidad en la reducción del fenómeno de reestenosis y eventos clínicos<sup>6,7</sup>. Actualmente, la atención se ha centrado en determinar si estos resultados se podrían mantener en escenarios más complicados<sup>10-12,18-21</sup>. En pacientes diabéticos, los subanálisis de los principales ensayos clínicos con SF también han mostrado reducciones del riesgo de reestenosis y eventos clínicos<sup>8-11,22</sup>; por tanto, parecen una buena alternativa para los pacientes diabéticos, si bien se precisan más datos en lesiones más complejas que las evaluadas en los ensayos anteriores y que se observan con frecuencia en pacientes diabéticos.

## Comparación con estudios previos

En este trabajo, los pacientes ND tuvieron tasas de reestenosis y FVD del 6,3 y el 7,7%, respectivamente, similares al 7,8 y 7,7% de los DMNID. Por el contrario, los pacientes con DMID tuvieron una reestenosis del 16,3% y FVD del 17,7%. Estos resultados en la DMID son mejores que los comunicados con los *stents* convencionales, con tasas de reestenosis angiográfica del 39,6% a 6 meses<sup>23</sup> y una incidencia de eventos mayores del 39,8% a 1 año<sup>3</sup>. Además, la tasa de revascularización de la lesión diana a 1 año en los pacientes con DMID de nuestro estudio fue del 6,5%, en comparación con el 29,2% a los 6 meses en el estudio de Schöfer et al<sup>23</sup> o el 28% a 1 año en el estudio de Abizaid et al<sup>3</sup>, ambos con *stents* convencionales. Estos buenos resultados en diabéticos en relación con las series previas pueden, en parte, estar también relacionados con la utilización de inhibidores IIb-IIIa, que en nuestros pacientes con DMID ha llegado al 50,0%, ya que estos fármacos han mostrado ser eficaces en diabéticos<sup>24</sup>. Por otra parte, es importante resaltar que los resultados en ND y DMNID fueron similares, mientras que los DMID mostraron un peor pronóstico. El tratamiento insulínico ha mostrado ser un importante predictor de nueva revascularización y peor pronóstico con *stents* convencionales<sup>3,4</sup> y también con SF<sup>8</sup>. La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia se han implicado en una variedad de mecanismos moleculares que podrían predisponer a que los diabéticos tengan mayores tasas de reestenosis. Las acciones de la insulina en el crecimiento y la proliferación celulares están mediadas por dos cascadas enzimáticas; la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K) y la vía de la *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK)<sup>12</sup>. La vía PI3-K está normalmente sobreactivada en pacientes diabéticos, pero en situaciones de severa insulinoresistencia la vía MAPK se convierte en preponderante y la PI3-K se regula a la baja<sup>13</sup>. La vía PI3-K se modula por señales que implican la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), por lo que la rapamicina puede inhibirla<sup>14</sup>. En diabéticos, la rapamicina podría inhibir los procesos de proliferación dependientes de la vía PI3-K, pero en diabéticos severos con una importante insulinoresistencia, cuando la vía MAPK está al alza, los efectos biológicos de la rapamicina podrían estar atenuados.

## Stents recubiertos de rapamicina en diabéticos

El ensayo clínico DIABETES<sup>25</sup> ha sido el primer estudio aleatorizado que ha evaluado la eficacia de los SRR en pacientes diabéticos. En este ensayo, los DMID tratados con SRR tuvieron el mismo grado de reducción de los parámetros de reestenosis que los pacientes diabéticos tratados con agentes orales. Mien-

tras que en nuestro estudio a 6 meses la pérdida tardía en DMID fue de 0,35 mm, en el ensayo DIABETES fue de -0,001 mm a 9 meses. Puesto que los SF pueden retrasar el proceso de proliferación neointimal, sería posible que a más largo plazo las diferencias fueran incluso mayores. Esta diferencia en la pérdida tardía en la DMID entre ambos estudios se podría explicar por un potencial reestenótico de las lesiones de este registro: a) en nuestro estudio, el criterio de inclusión fue la presencia de lesiones complejas de alto riesgo de reestenosis; b) en el ensayo DIABETES se excluyeron ciertos escenarios de alto riesgo de reestenosis, como las oclusiones crónicas, las bifurcaciones, las reestenosis intra-*stent* o la insuficiencia renal, que por el contrario no se excluyeron en nuestro estudio y que fueron bastante prevalentes, particularmente en la DMID, y c) la longitud de las lesiones en nuestros pacientes diabéticos fue superior. Otra cuestión que se plantea es por qué hay diferencias entre la DMID y la DMNID en nuestro estudio mientras que no las hay en el ensayo DIABETES. Nuestro estudio es un registro prospectivo no aleatorizado y, por tanto, con diferencias en las características basales clínicas y angiográficas entre los tres grupos de análisis, lo que refleja las características diferenciales que presentan estos enfermos en la vida real. Por ello, no podemos excluir que, globalmente, el peor perfil clínico y angiográfico de los pacientes DMID pueda haber contribuido a estas diferencias; además, el hecho de haber incluido hasta un 28,8% de diabéticos tratados con dieta entre los DMNID puede haber contribuido a asemejar su evolución a la de pacientes ND y, al mismo tiempo, a disminuir la gravedad de éstos respecto de los DMID.

Otros estudios han encontrado también diferencias. En un subanálisis del estudio SIRIUS<sup>8</sup>, el tratamiento insulínico en comparación con el tratamiento con dieta y/o anti-diabéticos orales se relacionó con una mayor incidencia de reestenosis (el 35 frente al 12,3%;  $p < 0,001$ ) y eventos adversos (el 15,8 frente al 6,5%;  $p < 0,001$ ).

Estos resultados no permiten extraer conclusiones definitivas respecto a si hay diferencias en la eficacia de los SRR en función del tipo de tratamiento de la diabetes, y menos aún atribuirles a una diferencia en la eficacia biológica de la rapamicina o bien a la confluencia de múltiples factores proreestenóticos. Estas hipótesis deberían confirmarse en nuevos estudios, ya que es de gran interés, en la época de los SF, conocer qué fármacos funcionan mejor en diversas situaciones<sup>26</sup>. Cabe destacar que el único predictor independiente de reestenosis y peor evolución clínica haya sido el sexo femenino<sup>15</sup>.

## Limitaciones

A pesar de que el registro se ha llevado a cabo de forma prospectiva para evaluar SRR en lesiones complejas, este análisis se ha realizado *a posteriori*. No se trata de

un estudio aleatorizado, lo que determina importantes diferencias en las características basales de los tres grupos y, por tanto, que sean poco comparables. Así pues, el peor comportamiento de los diabéticos insulinodependientes podría obedecer a la influencia de variables con un efecto de confusión. No obstante, abordamos un aspecto de gran actualidad e interés que no ha sido extensamente evaluado en estudios aleatorizados con SRR. Finalmente, más detalles sobre la duración y la severidad de la enfermedad, parámetros relativos al control glucémico y/o la insulinorresistencia hubieran sido de gran valor para establecer la utilidad real de los SRR en pacientes diabéticos.

## CONCLUSIONES

En una cohorte de pacientes con lesiones de alto riesgo de reestenosis tratadas con SRR, los pacientes DMID mostraron una tendencia a presentar una mayor pérdida tardía en el *stent*, mayores tasas de reestenosis y peor evolución clínica al año en comparación con los pacientes ND o con DMNID. No obstante, no se ha podido constatar una asociación independiente del tipo de diabetes con el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2003;24:1087-103.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al, for the Intermountain Heart Collaborative Study (IHCS). Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;146:351-8.
- Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.
- Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:8-14.
- Hasdai B, Rizza RA, Grill DE, Scott CG, Garratt KN, Holmes DR. Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary revascularization. *Am Heart J.* 2001;141:117-23.
- Hill RA, Dündar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J.* 2004;25:902-19.
- Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J.* 2004;25:895-7.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neil 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.
- Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al. on behalf of the RAVEL Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J.* 2004;25:107-12.
- Sarembock I. Stent restenosis and the use of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2004;4:13-9.
- Scheen AJ, Warzée F. Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care.* 2004;27:1840-1.
- Khan AH, Pessin JE. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia.* 2002;45:1475-83.
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP-kinase mediated signalling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105:311-20.
- Berg CE, Lavan BE, Rondinone CM. Rapamycin partially prevents insulin resistance induced by chronic insulin treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293:1021-7.
- 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.
- Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:355-65.
- Mathew V, Gersh BJ, Williams A, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era. A report from the Prevention of REStenosis with Trilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2004;109:476-80.
- Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world». *Circulation.* 2004;109:190-5.
- Radke PW, Kobella S, Kaiser A, Franke A, Schuber D, Grube E, et al. Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. *Eur Heart J.* 2004;25:920-5.
- Shawhney N, Moses JW, Leon MB, Kuntz RE, Popma JJ, Bachinsky W, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery with sirolimus eluting stents. *Circulation.* 2004;110:374-9.
- Arapatzis CA, Lemos PA, Hoye A, Saia F, Tanabe K, Van der Giessen WJ, et al. Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:292-6.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al for the 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.
- Schofer J, Schülter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1554-9.
- Huber K. The role of glycoprotein IIb/IIIa-receptor antagonists in diabetics. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15:99-103.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. 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.
- Lázaro P. *Stents recubiertos de fármacos: eficacia, efectividad, eficiencia y evidencia.* *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:608-12.