

Diabéticos y *stents* liberadores de fármacos en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: confianza en las cifras

Vivian G. Ng y Gregg W. Stone

Columbia University Medical Center y Cardiovascular Research Foundation. Nueva York. Estados Unidos.

La diabetes mellitus afecta a más de 15 millones de adultos en Estados Unidos y a más de 180 millones de pacientes en todo el mundo, incluido un 25-30% del total de pacientes a los que se practican intervenciones coronarias percutáneas (ICP)¹⁻³. Tras una ICP, los pacientes diabéticos, en comparación con los no diabéticos, presentan un mayor riesgo de muerte, infarto de miocardio (IM) y trombosis del *stent*⁴⁻⁶, y la presencia de diabetes es uno de los factores de riesgo más potentes y consistentes para la reestenosis y la revascularización de la lesión diana (RLD) por excesiva hiperplasia de la íntima⁷⁻⁹.

Los estudios experimentales han demostrado que, en presencia de diabetes, las células de músculo liso vascular son hipersensibles a la acción estimuladora del factor de crecimiento plaquetario liberado tras la lesión producida por el balón y a las concentraciones elevadas de insulina y de factores de crecimiento de tipo insulínico¹⁰⁻¹⁶. Además, la hiperglucemia puede aumentar directamente la reestenosis al incrementar la expresión del factor de crecimiento fibroblástico básico, un potente mitógeno para la proliferación de las células de músculo liso tras la lesión del balón, y al inducir la síntesis de matriz extracelular en el lugar de tratamiento^{17,18}. La glucosilación avanzada de las proteínas de la pared vascular puede potenciar la reacción inflamatoria tras la lesión de la pared, con lo que se favorece la liberación de citocinas estimuladoras y se fomenta la proliferación de músculo liso^{19,20}. En conjunto, estos mecanismos desempeñan un papel importante en la excesiva hiperplasia neointimal y en el estado hipertrombótico existente en los pacientes diabéticos, y pueden explicar la peor evolución observada tras la ICP en estos pacientes.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 354-64

Correspondencia: Gregg W. Stone, MD.
Columbia University Medical Center. The Cardiovascular Research Foundation.
111 E. 59th St., 11th Floor. New York, NY 10022. Estados Unidos.
Correo electrónico: gs2184@columbia.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) en pacientes con enfermedad coronaria, sobre todo en los diabéticos, han reducido extraordinariamente las tasas de reestenosis angiográfica y la RLD, con disminuciones de entre el 50 y el 80% tanto con los *stents* liberadores de sirolimus (SLS) como con los liberadores de paclitaxel (SLP), en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento (SM)²⁰⁻²³. En el subestudio de pacientes diabéticos del ensayo SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions), 279 pacientes diabéticos fueron tratados con SLS (n = 131) o SM (n = 148). En comparación con los SM, a los 9 meses de seguimientos, los SLS produjeron reducciones significativas de la RLD (el 22,3 frente al 6,9%; p < 0,001) y de los acontecimientos adversos cardíacos mayores (el 25 frente al 9,2%; p < 0,001), con unas tasas de trombosis de *stent* comparables²². La seguridad y la eficacia de los SLP se han descrito en un análisis combinado de cinco ensayos clínicos aleatorizados en los que se incluyó a 827 pacientes diabéticos (SLP, n = 408; SM, n = 416). A los 4 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad (el 8,4 frente al 10,3%), IM (el 6,9 frente al 8,9%) o trombosis del *stent* (el 1,4 frente al 1,2%) con los SLP en comparación con los SM (diferencias no significativas en todos los casos). Sin embargo, los SLP se asociaron a una reducción significativa (del 50%) y duradera en la RLD en comparación con los SM (el 12,4 frente al 24,7%; p < 0,0001)²³.

Aunque la eficacia de los SLF en la reducción de la tasa de reestenosis angiográfica y clínica en los pacientes diabéticos ha sido extraordinaria y concordante entre los diversos ensayos, la seguridad de los SLF en este subgrupo de pacientes de alto riesgo no está tan bien establecida, en parte por el número relativamente bajo de casos estudiados, con la consiguiente amplitud de los intervalos de confianza de los resultados. Los pacientes diabéticos tienen predisposición a presentar complicaciones trombóticas a causa del aumento de las concentraciones de inhibidor de activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1)²⁴, la reducción del nivel de actividad de cNOS

plaquetaria²⁵ y la mayor disfunción endotelial que presentan respecto a los pacientes no diabéticos²⁶. Iakovou et al²⁷ demostraron que la diabetes es un factor predictivo de la trombosis del *stent* en los pacientes tratados con SLF. Además, un metaanálisis de ensayos aleatorizados con doble ciego ha descrito una mortalidad superior en los diabéticos tratados con SLS en comparación con los tratados con SM tras 4 años de seguimiento (el 12,2 frente al 4,4%; $p = 0,004$) y una tendencia al aumento de las trombosis del *stent* muy tardías (11 frente a 3 episodios) con los SLS²⁸. Por otra parte, son pocos los estudios que han examinado la seguridad y la eficacia de los SLF en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), en los que las tasas de mortalidad, reinfarto y trombosis del *stent* son superiores, tanto con los SM como con los SLF, que la de los pacientes a los que se practica una ICP por cardiopatía isquémica estable.

El metaanálisis de Iijima et al²⁹ publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA es un paso importante en la evaluación del papel de los SLF en los pacientes diabéticos con IAMCEST. Mediante la realización de un análisis combinado de los datos concretos de los pacientes de 7 ensayos aleatorizados, los investigadores compararon las tasas de RLD y la evolución clínica de 206 pacientes diabéticos tratados con SLF (utilizando SLS o SLP) con las de 183 pacientes diabéticos tratados con SM. Los pacientes tratados con SLF presentaron un riesgo significativamente inferior de RLD (*hazard ratio* [HR] = 0,44; $p = 0,02$), sin que hubiera un aumento de las trombosis del *stent* ni de la variable de valoración combinada formada por muerte o infarto de miocardio durante un periodo de seguimiento de 12-24 meses. Estos datos son tranquilizadores respecto a que los pacientes diabéticos pueden ser tratados de forma segura y pueden obtener un efecto beneficioso con el tratamiento de SLF en el contexto de un IAMCEST.

Los resultados y las conclusiones de este análisis combinado concuerdan con lo observado con los SLF en el contexto de una ICP electiva^{22,23}, así como con lo indicado por el amplio metaanálisis de estudios en red recientemente publicado por Stettler et al³⁰ sobre 35 ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon los SLS con los SLP y con los SM en una gama más amplia de pacientes (que incluía los que presentaban síndromes coronarios agudos). En este análisis, el riesgo de RLD fue significativamente inferior en los diabéticos tratados con SLF (SLS frente a SM, HR = 0,29; SLP frente a SM, HR = 0,38). De los pacientes tratados con SLF, los que recibieron una terapia antiagregante plaquetaria combinada con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 6 meses no presentaron

un aumento de las tasas de mortalidad. Así pues, en conjunto estos estudios sugieren que el uso de SLF es seguro y efectivo en los pacientes diabéticos en todo el espectro de los síndromes coronarios agudos, incluido el IAMCEST, a pesar del mal pronóstico general de este grupo.

Aunque el análisis realizado por Iijima et al es prometedor, las conclusiones definitivas deben moderarse teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. Aunque se combinaron los datos de siete ensayos aleatorizados, el número de diabéticos incluidos en cada ensayo era bajo. No se han indicado las características basales de los pacientes de este metaanálisis, y hay que descartar la posibilidad de que pueda haber algún desequilibrio en una o varias características clínicas o angiográficas que influyera en las tasas de revascularización y en los resultados de seguridad, por ejemplo la edad, la enfermedad renal crónica, el tamaño del vaso, la longitud de la lesión, etc. Las curvas relativas a la reintervención divergen en las primeras 24 h tras la intervención, lo que sugiere que el azar podría haber favorecido, en cierta medida, a los SLF en este análisis. Y lo que tal vez sea más importante, a pesar de combinar los datos de siete ensayos, la cohorte de estudio total de 389 pacientes continúa teniendo una potencia estadística claramente insuficiente para respaldar de manera fiable la conclusión de que la seguridad de los SLF en pacientes diabéticos con IAMCEST ha quedado plenamente demostrada, o para examinar la seguridad y la eficacia de los SLS y los SLP en esta población de pacientes.

Hay también otras cuestiones pendientes:

1. ¿Se obtiene igual beneficio con los SLF en los diabéticos insulín dependientes y en los no insulín dependientes? ¿Un control estricto de la glucosa tras una ICP en el IAMCEST aporta efectos beneficiosos? Se ha señalado que los diabéticos que necesitan insulina tienen mayor mortalidad y pueden alcanzar un efecto beneficioso comparativamente inferior con la ICP^{31,32}.

2. ¿Cuál es la pauta de tienopiridina y la duración óptima del tratamiento antiagregante plaquetario combinado? Los diabéticos tienen unas plaquetas de mayor tamaño y mayor activación y agregación plaquetaria que los no diabéticos, y podrían obtener un efecto beneficioso con las tienopiridinas más potentes y con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado más prolongado³³⁻³⁵.

3. ¿Cuáles son los resultados a largo plazo de la implantación de SLF en comparación con la de SM en los pacientes diabéticos? Los estudios relativos a la perdurabilidad del efecto de los SLF en los diabéticos han producido resultados contradictorios. En un estudio prospectivo, el uso de SLF dejó de asociarse a una disminución de las tasas de revascu-

larización y a un efecto beneficioso clínico después de 3 años de seguimiento, en comparación con los SM³⁶.

4. ¿Cuál es el perfil de seguridad y eficacia relativo en los pacientes con IAMCEST (con o sin diabetes) de los «nuevos» SLF, como los que liberan los nuevos agentes antiproliferativos zotarolimus y everolimus? ¿Pueden mejorarse los resultados con nuevos diseños que incorporen polímeros bioabsorbibles o incluso *stents* completamente bioabsorbibles?

En resumen, el presente estudio de Iijima et al²⁹ es alentador e indica que los diabéticos con IAMCEST obtienen un efecto beneficioso con el tratamiento de SLF, con una mejor eficacia sin comprometer su seguridad. Se podrá responder a las principales cuestiones pendientes respecto a la seguridad y la eficacia a largo plazo de los SLF en los diabéticos con IAMCEST cuando se estudie y se obtenga seguimiento en más pacientes. A este respecto, recientemente se ha incluido a 478 pacientes con diabetes e IAMCEST en la asignación aleatoria a SLP o SM en el ensayo internacional HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), cuyos resultados proporcionarán, cuando se presenten, nuevos datos para mejorar la toma de decisiones en cuanto a la elección de los *stents* en los diabéticos con IAMCEST.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la Dra. Lansky su «considerada revisión» del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Smith SC, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation*. 2002;105:e165-9.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:946-53.
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765-75.
- Carrozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118:344-9.
- Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1866-73.
- Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110:1226-30.
- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95:1366-9.
- Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, Leon MN, Simosa H, Fuster V, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1045-9.
- Kawano M, Koshikawa T, Kanzaki T, Morizaki N, Saito Y, Yoshida S. Diabetes mellitus induces accelerated growth of aortic smooth muscle cells: association with overexpression of PDGF beta-receptors. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:84-90.
- Kanzaki T, Shinomiya M, Ueda S, Morizaki N, Saito Y, Yoshida S. Enhanced arterial intimal thickening after balloon catheter injury in diabetic animals accompanied by PDGF beta-receptor overexpression of aortic media. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:377-81.
- Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cell. *Circ Res*. 1975;36:319-27.
- Pfeiffer B, Ditschuneit H. Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia*. 1981;20:155-8.
- Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, Graves TN, Krebs EG, Ross R. Insulin like growth factor-1 and platelet derived growth factors-BB induce direct migration of human smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest*. 1994;93:1266-74.
- Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabarti AS. Insulin regulation of IGF-1 expression in rat aorta. *Diabetes*. 1990;39:657-62.
- Banskota NK, Taub R, Zellner K, King JL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet derived growth factor interact additively in the induction of protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*. 1989;3:1183-90.
- McClain DA, Paterson AJ, Ross MD, Wei X, Kudlow JE. Glucose and glucosamine regulate growth factors gene expression in vascular smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:8150-4.
- Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cell after vascular injury is inhibited by antibody against fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:3739-43.
- Brownlee M. Glycation and diabetes complications. *Diabetes*. 1994;43:836-41.
- Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H. Advanced protein glycosylation induces selective transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of PDGF: role in vascular disease in diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:9010-4.
- Kastrati A, Mehili J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
- Moussa I, Leon M, Baim D, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, et al. Impact of Sirolimus-Eluting Stents on Outcomes in Diabetic Patients. A SIRIUS (SIRolimus-US-coated Bx Venolocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) Substudy.
- Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus. pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:708-15.
- Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a

- potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation*. 1998;97:2213-21.
25. Martina V, Bruno GA, Trucco F, Zumpano E, Tagliabue M, Di Bisceglie C, et al. Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost*. 1998;79:520-2.
 26. Pieper GM, Meier DA, Hager SR. Endothelial dysfunction in a model of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Am J Physiol*. 1995;269:H845-50.
 27. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
 28. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:989-97.
 29. Iijima R, Byrne RA, Dibra A, Ndrepepa G, Spaulding C, Laarman GJ, et al. *Stents* liberadores de fármacos frente a *stents* convencionales en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de 7 ensayos aleatorizados. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:354-64s.
 30. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
 31. Stuckey TD, Stone GW, Cox DA, Tchong JE, Garcia E, Carroll J, et al. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:1-7.
 32. Van der Schaaf RJ, Henriques JP, Wiersma JJ, Koch KT, Baan J, Mulder KJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention for patients with acute ST elevation myocardial infarction with and without diabetes mellitus. *Heart*. 2006;92:117-8.
 33. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
 34. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26:2181-8.
 35. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
 36. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667-78.