

Eficacia de la implantación del *stent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños ($\leq 2,25$ mm). Subanálisis del estudio DIABETES

Pilar Jiménez-Quevedo^a, Manel Sabaté^a, Dominick J. Angiolillo^a, Fernando Alfonso^a, Rosana Hernández-Antolín^a, José A. Gómez-Hospital^b, Marcelo Sanmartín^c, Camino Bañuelos^a, Raúl Moreno^a, Javier Escaned^a, Cristina Fernández^a, Marco A. Costa^d, Francisco Fernández-Avilés^e y Carlos Macaya^a

^aInstituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bUnidad de Hemodinámica. Hospital Prínceps d'Espanya. Barcelona. España.

^cUnidad de Hemodinámica. Hospital Do Meixoeiro. Vigo. España.

^dUniversidad de Florida. Cardiovascular Imaging Core Laboratorios. Jacksonville. Florida. Estados Unidos.

^eServicio de Cardiología. Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid. España.

Introducción y objetivos. La presencia de vasos de pequeño calibre en pacientes diabéticos es una combinación frecuente que confiere un riesgo elevado de reestenosis. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del *stent* recubierto de rapamicina en esta situación de riesgo tras intervencionismo percutáneo.

Métodos. La población incluida en este estudio consistió en un subgrupo de 85 diabéticos (100 lesiones: *stent* recubierto de rapamicina = 49, *stent* convencional = 51) incluidos en el estudio DIABETES (DIABETes and sirolimus Eluting Stent) con vasos muy pequeños, definido como un diámetro de referencia $\leq 2,25$ mm. El uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fue recomendado por protocolo y se administró doble antiagregación durante un año.

Resultados. Las características basales y angiográficas fueron comparables entre los grupos. La edad media fue 66 ± 9 años, el 42% fueron mujeres y el 37%, insulinodependientes. La longitud media de la lesión fue $15,0 \pm 9,0$ mm y el diámetro de referencia, $1,9 \pm 0,2$ mm. A los 9 meses de seguimiento, la pérdida luminal tardía y la tasa de reestenosis fueron significativamente menores en el grupo de *stent* recubierto de rapamicina comparado con el grupo de *stent* convencional ($-0,03 \pm 0,3$ frente a $0,44 \pm 0,5$ mm; $p < 0,001$ y el 9,1 frente al 39,1%; $p = 0,001$, respectivamente). Esta reducción se observó también en el subgrupo de pacientes insulinodependientes. Al año de seguimiento, la tasa de trombosis del *stent* en el grupo de *stent* recubierto de rapamicina fue del 0%, mientras que 2 pacientes presentaron trombosis del *stent* en el grupo de *stent* convencional.

Conclusiones. La implantación del *stent* recubierto de rapamicina en diabéticos con vasos muy pequeños es segura y eficaz al año de seguimiento, incluso en el subgrupo de pacientes insulinodependientes.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Stent recubierto. Angioplastia coronaria. Vasos pequeños.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 991-3

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

Recibido el 13 de marzo de 2006.

Aceptado para su publicación el 22 de junio de 2006.

Efficacy of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients With Very Small Vessels (≤ 2.25 mm). Insights from the DIABETES Trial

Introduction and objectives. Diabetic patients frequently have small-diameter vessels, which increases their risk of restenosis. The aim of this study was to determine the efficacy of sirolimus-eluting stent implantation in these high-risk patients following percutaneous coronary intervention.

Methods. Our study population comprised a subset of 85 diabetic patients from the DIABETES (DIABETes and sirolimus Eluting Stent) trial who had very small vessels, defined as those with a reference diameter ≤ 2.25 mm. In the 100 lesions treated, 49 sirolimus-eluting stents and 51 bare-metal stents were used. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were used as recommended by the protocol and dual antiplatelet therapy was administered for 1 year.

Results. Baseline clinical and angiographic characteristics were comparable in the two groups. The patients' mean age was 66 (9) years, 42% were women, and 37% were insulin-dependent. On average, the lesion length was 15.0 (9.0) mm and the reference diameter was 1.9 (0.2) mm. At 9-month follow-up, both late lumen loss and the restenosis rate were significantly lower in the sirolimus-eluting stent group than in the bare-metal stent group, at -0.03 (0.3) mm vs 0.44 (0.5) mm ($P < .001$), and 9.1% vs 39.1% ($P = .001$), respectively. These differences were also observed in the subgroup of insulin-dependent patients. At 1-year follow-up, the stent thrombosis rate was 0% in the sirolimus-eluting stent group, whereas two patients in the bare-metal stent group presented with stent thrombosis.

Conclusions. Sirolimus-eluting stent implantation in diabetics with very small vessels is safe and effective, even in insulin-dependent patients.

Key words: Diabetes mellitus. Drug eluting stent. Coronary angioplasty. Small vessels.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DIABETES: DIABETes and sirolimus Eluting Stent.

EIC: ecografía intracoronaria.

RLD: revascularización de la lesión diana.

SC: *stent* convencional.

SRR: *stent* recubierto de rapamicina.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la asociación entre la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria. Los pacientes diabéticos tienen una elevada incidencia de cardiopatía isquémica que se caracteriza por ser más agresiva que en pacientes no diabéticos^{1,2}. Además, la presencia de diabetes tras la revascularización coronaria percutánea constituye un factor predictor independiente de reestenosis³, al igual que otros factores, como la longitud de la lesión y el tamaño del vaso⁴. Así, parece que hay un efecto sumatorio entre estos factores, de manera que la incidencia de reestenosis tras la implantación de un *stent* convencional (SC) en pacientes diabéticos con vasos pequeños se incrementa al doble en comparación con los pacientes no diabéticos con el mismo tamaño de vaso⁵.

En estudios aleatorizados se ha demostrado que el *stent* recubierto de rapamicina (SRR) es efectivo en la reducción de la tasa de reestenosis y que mejora el pronóstico de los pacientes con estenosis coronarias^{6,7}. En este sentido, este tipo de *stent* ha resultado ser especialmente eficaz en pacientes de alto riesgo, como los pacientes diabéticos⁸⁻¹⁰. Los pacientes diabéticos presentan con frecuencia enfermedad difusa y vasos pequeños¹¹. Un porcentaje no despreciable de estos pacientes acude para revascularización percutánea debido a que la opción quirúrgica se descarta a causa del tamaño del vaso¹². Por tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la implantación del SRR en el subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en el estudio DIABETES con vasos muy pequeños y, asimismo, identificar los factores predictores de reestenosis a los 9 meses de seguimiento en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de pacientes

En el estudio DIABETES⁷ se incluyó a 160 pacientes diabéticos insulín dependientes o no insulín dependientes con una o varias lesiones coronarias de novo, que fueron aleatorizados para recibir un SRR (Cypher™; Cordis, J&J) o un SC (Velocity™; Cordis; J&J). Los criterios de inclusión y exclusión han sido descritos con anterioridad⁷. Brevemente, se excluyó a

los pacientes diabéticos en tratamiento con dieta o con insuficiencia renal o hepática grave, síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST de menos de 72 h de evolución, lesiones localizadas en el tronco de la coronaria izquierda no protegido, lesiones en bifurcación o en injerto de safena o mamaria.

Para la inclusión en este subestudio se seleccionaron las lesiones con un diámetro de referencia basal $\leq 2,25$ mm medido por angiografía coronaria cuantitativa.

El estudio DIABETES fue aprobado por el comité ético de cada centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión.

Procedimiento

La angioplastia se llevó a cabo según el procedimiento estándar. Tanto la implantación del *stent* de forma directa como la predilatación fueron permitidas siempre que se cubriera todo el segmento dañado con el balón. La administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fue recomendada por protocolo.

Recogida de datos, seguimiento y análisis angiográfico y de ecografía intracoronaria

El seguimiento clínico se llevó a cabo al mes y a los 9, 12 y 13 meses (un mes tras la retirada del clopidogrel). La recolección de datos fue centralizada en el centro coordinador (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España). Todos los pacientes recibieron doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante un año, a menos que hubiera contraindicaciones.

El estudio angiográfico y con ecografía intracoronaria (EIC) se realizó tras la implantación del *stent* y a los 9 meses de seguimiento. El análisis angiográfico y con EIC se llevó a cabo en un *core-lab* independiente, ciego al tipo de tratamiento asignado, localizado en la Universidad de Florida, Estados Unidos. Se analizó el segmento que incluye el propio *stent* y 5 mm proximales y distales a éste. La pérdida luminal tardía fue definida como la diferencia entre el diámetro luminal tras la implantación del *stent* y el medido durante el seguimiento. La reestenosis binaria se definió como una estenosis $> 50\%$ del diámetro luminal en la lesión diana en el seguimiento.

Las imágenes de EIC fueron adquiridas mediante una retirada automática a velocidad constante de 0,5 mm/s, tras la administración de nitroglicerina intracoronaria. Todos los estudios de EIC fueron grabados en citas de vídeo VHS. El análisis cuantitativo tridimensional de EIC se llevó a cabo mediante un sistema de análisis (QIVA; Pie Medical Imaging)¹³ que permite no sólo la detección semiautomática de la luz, del vaso y del *stent*, sino también el análisis cuantitativo en los cortes transversal y longitudinal. El volumen se determinó mediante el sumatorio de las áreas en cortes transversales en todos los cortes durante retirada

basada en la regla de Simpson¹³. El volumen de hiperplasia neointimal se calculó como la diferencia entre el volumen del *stent* y el volumen de la luz a los 9 meses de seguimiento. El porcentaje de volumen de obstrucción se definió como el volumen de hiperplasia neointimal dividido por el volumen del *stent* y multiplicado por 100. El análisis cualitativo incluyó el estudio de la aposición inadecuada del *stent*, que se definió como al menos 1 *strut* del *stent* claramente separado de la pared del vaso con evidencia de flujo sanguíneo detrás de éste¹⁴, y se clasificó en 3 categorías: resuelta, persistente o adquirida¹⁵.

Objetivo del estudio y definiciones

En este subestudio se evaluaron los mismos parámetros que en el estudio DIABETES⁸. Así, el objetivo primario del estudio fue valorar la pérdida luminal tardía mediante análisis coronario cuantitativo a los 9 meses de seguimiento. Como objetivos secundarios se incluyeron otros parámetros angiográficos de reestenosis, datos de ecografía intracoronaria, la aparición de eventos cardíacos mayores como la muerte cardíaca, el infarto agudo de miocardio, la necesidad de revascularización de la lesión diana (incluida dentro del *stent* y en ambos bordes) y la trombosis del *stent*⁷.

El infarto agudo de miocardio se definió como la aparición de dolor torácico prolongado y/o el desarrollo de ondas Q patológicas con una duración de al menos 0,04 s en 2 o más derivaciones contiguas con elevación de la fracción MB de la creatincinasa (CK), o en ausencia de ondas Q patológicas, una elevación de las concentraciones de CK mayor de 2 veces el límite alto de la normalidad con elevación de la fracción MB.

La revascularización de la lesión diana (RLD) guiada clínicamente se definió por la necesidad de nueva revascularización debido a reestenosis de al menos el 50% del diámetro luminal (considerando todo el segmento) junto con evidencia objetiva de isquemia miocárdica mediante la realización de un estudio funcional, o en el caso de que la reestenosis fuera de al menos el 70% asociada con síntomas recurrentes.

Se consideró trombosis del *stent* a la presencia de un síndrome coronario agudo con documentación angiográfica de la oclusión del vaso o trombo en la lesión o adyacente a la lesión previamente tratada con *stent*. En ausencia de confirmación angiográfica, tanto la presencia de un infarto agudo de miocardio en la distribución del vaso tratado como la muerte súbita fueron consideradas trombosis del *stent*⁷.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 12.0 o STATA (versión 9.0). Las variables continuas se presentaron como medias $\pm$ desviación estándar y las variables categóricas, como

porcentaje. Tras comprobar que la variable sigue una distribución normal mediante la realización del test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables categóricas se compararon mediante el test de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando al menos el 25% de los valores mostró una frecuencia esperada < 5 . Se ha utilizado un modelo de regresión logística para identificar los predictores de reestenosis a los 9 meses de seguimiento. Se ha utilizado un modelo por pasos hacia atrás, en el que se han incluido las variables con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariado o que sean clínicamente relevantes. Además, para tener en cuenta la variabilidad intraindividual, el análisis de las lesiones (mediciones repetidas) fue ajustado mediante un modelo de ecuaciones de estimación generalizadas. La curva de supervivencia se ha obtenido mediante el método de Kaplan-Meier. La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$ bilateral.

RESULTADOS

Características basales

En este estudio se incluyó a 85 pacientes (100 lesiones), lo que representa el 53% de los pacientes (el 45% de las lesiones) incluidos en el estudio DIABETES. En total, 42 pacientes (49 lesiones) recibieron un SRR y 43 pacientes (51 lesiones), un SC. El 90% de las lesiones incluidas presentan análisis angiográfico a los 9 meses de seguimiento.

Con respecto a las características basales de los pacientes incluidos, no hubo diferencias significativas entre grupos, ni con el resto de la población incluida en el estudio DIABETES, excepto que los pacientes incluidos en este estudio presentaron con mayor frecuencia enfermedad multivaso (el 74 frente al 54,7%; $p = 0,01$). La edad media fue de 66 ± 9 años y el 42% eran mujeres. El 37% eran diabéticos insulín dependientes y el 75% presentó enfermedad multivaso. El resto de las características basales se representa en la tabla 1.

Datos angiográficos y de procedimiento

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a los datos angiográficos y de procedimiento (tabla 2). Al comparar las características de las lesiones incluidas en este subestudio con el resto de las lesiones incluidas en el estudio DIABETES, las lesiones situadas en vasos pequeños se localizan con más frecuencia en la arteria descendente anterior (el 49 frente al 34,7%; $p = 0,03$) y la arteria circunfleja (el 33 frente al 14%; $p = 0,001$). Además, por razones inherentes al propio estudio, tanto el diámetro del vaso como el diámetro del *stent* fueron significativamente menores en este subgrupo de pacientes (tabla 2).

TABLA 1. Características demográficas basales

	Población total del estudio DIABETES (n = 160)	Subestudio diabéticos vaso pequeño (n = 85)		p
		Stent recubierto de rapamicina (n = 42)	Stent convencional (n = 43)	
Edad (años)	66,5 ± 9	65,1 ± 8	68,3 ± 9	0,10
Varones, n (%)	100 (62,5)	23 (54,8)	27 (62,8)	0,45
DMID, n (%)	53 (33,1)	15 (35,7)	17 (39,5)	0,71
Dislipidemia, n (%)	98 (61,3)	24 (57,1)	24 (55,8)	0,90
Hipertensión, n (%)	106 (66,3)	31 (73,8)	29 (67,4)	0,52
Fumadores, n (%)	76 (47,5)	15 (35,7)	20 (46,5)	0,31
Infarto previo, n (%)	59 (36,9)	13 (31,0)	17 (39,5)	0,41
Revascularización previa, n (%)	30 (18,7)	10 (23,8)	5 (11,6)	0,14
Angina inestable	92 (57,5)	18 (42,9)	22 (51,2)	0,44
Hemoglobina glucosilada	7,3 ± 1,4	7,4 ± 1,5	7,4 ± 1,7	0,99
N.º de vasos enfermos	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,8	2,1 ± 0,6	0,20
IMC	29,1 ± 4	29,3 ± 3,9	28,1 ± 3,5	0,16
FEVI	65,4 ± 13	68,2 ± 12,6	64,0 ± 13,3	0,14
Inhibidores de la GP IIb/IIIa, n (%)	94 (58,8)	25 (59,5)	28 (65,1)	0,59

DMID: diabetes mellitus insulín dependiente; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GP: glucoproteína; IMC: índice de masa corporal. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de pacientes y porcentaje (%).

TABLA 2. Características basales angiográficas y de procedimiento

	Lesiones totales del estudio DIABETES (n = 160)	Subestudio diabéticos vaso pequeño		p
		Stent de rapamicina (n = 49)	Stent convencional (n = 46)	
Arteria tratada				
DA	91 (41,2) ^a	25 (49,0)	24 (49,0)	0,99
CX	50 (22,6) ^a	17 (33,3)	16 (32,7)	0,94
CD	80 (36,2) ^a	9 (17,6)	9 (18,4)	0,92
Longitud de la lesión ^b (mm)	15,0 ± 8	14,8 ± 9,7	15,3 ± 8,5	0,76
Diámetro de referencia (mm)	2,34 ± 0,6 ^a	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,55
Stent multivaso	37 (23,1) ^a	12 (28,6)	14 (32,6)	0,69
N.º de estenosis/paciente	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	0,80
N.º de stent/paciente,	1,6 ± 0,9 ^a	1,8 ± 1	2,0 ± 0,9	0,26
Longitud del stent ^d , mm	22,6 ± 11,9	22,7 ± 11,0	23,4 ± 14,8	0,78
B2/C, n (%) ^c	177 (80,1)	38 (74,5)	43 (87,8)	0,91

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de pacientes y porcentaje (%). ^ap < 0,05 entre las lesiones incluidas en este estudio y el resto de lesiones incluidas en el estudio DIABETES. ^bLas oclusiones totales fueron excluidas en el análisis de la longitud de la lesión. ^cSegún la clasificación de las lesiones del American College of Cardiology-American Heart Association. ^dLongitud del stent analizado por lesión.

La tasa de éxito de la implantación del stent fue del 100%. En general, el diámetro medio de los vasos incluidos fue de 1,9 ± 0,2 mm y la longitud, de 15,0 ± 9,0 mm; además, se incluyó un 12% de oclusiones crónicas totales. El diámetro medio del stent implantado fue de 2,5 ± 0,2 mm, la longitud, de 23,0 ± 12,9 mm, y se implantó un stent de forma directa en el 25% de los casos.

Análisis coronario cuantitativo

A los 9 meses de seguimiento se observó una reducción significativa de la pérdida luminal tardía en el grupo de SRR en comparación con el SC (tabla 3). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos en la pérdida luminal tardía en ninguno de los 2

bordes. Como consecuencia, la tasa de reestenosis tanto dentro del stent como cuando se analiza todo el segmento (dentro del stent y ambos bordes) se redujo significativamente en el grupo de SRR en comparación con el grupo de SC. Es importante resaltar que esta disminución significativa de la tasa de reestenosis también se observó al analizar el subgrupo de pacientes diabéticos insulín dependientes. La tasa de reestenosis según el tipo de tratamiento antidiabético se representa en la figura 1. Finalmente, la incidencia de reestenosis oclusiva fue de 0% en el grupo de SRR en comparación con el 8,2% en el grupo control (p = 0,05).

El análisis multivariado se llevó a cabo mediante análisis de regresión logística y se ajustó mediante el método de ecuaciones de estimación generalizadas. Se han incluido las siguientes variables: la implantación

TABLA 3. Resultados del análisis coronario cuantitativo a los 9 meses de seguimiento

	Stent de rapamicina (n = 44)	Stent convencional (n = 46)	p
Pérdida luminal tardía (todo el segmento), mm	-0,03 ± 0,3	0,44 ± 0,5	< 0,001
Pérdida luminal tardía (dentro del <i>stent</i>), mm	0,05 ± 0,3	0,64 ± 0,4	< 0,001
Pérdida luminal tardía (referencia proximal), mm	-0,08 ± 0,3	0,01 ± 0,3	0,23
Pérdida luminal tardía (referencia distal), mm	-0,13 ± 0,2	-0,11 ± 0,3	0,79
Reestenosis (todo el segmento), n (%)	4 (9,1)	18 (39,1)	0,001
Reestenosis (dentro del <i>stent</i>), n (%)	2 (4,5)	17 (37)	< 0,001
Reestenosis referencia proximal, n (%)	1 (2,3)	1 (2,2)	1
Reestenosis referencia distal, n (%)	1 (2,3)	0 (0)	0,49

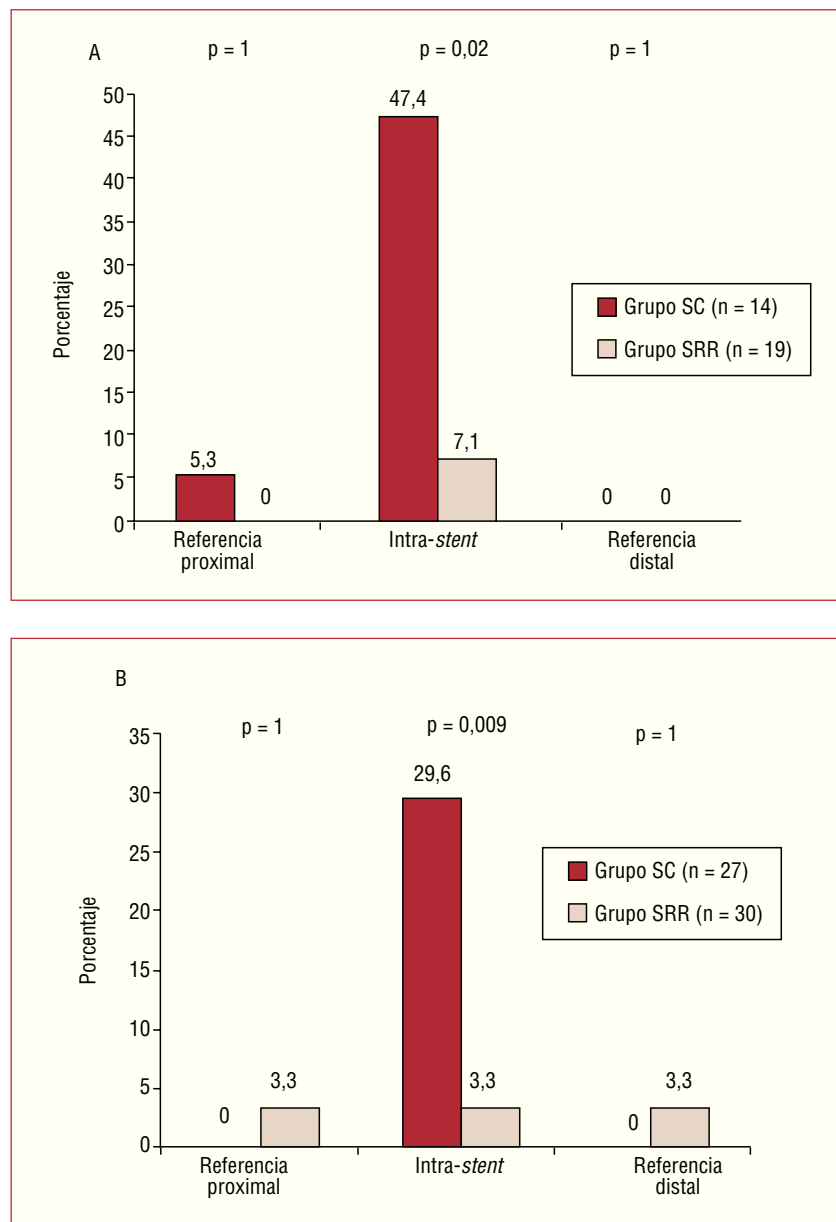


Fig. 1. Tasa de reestenosis dentro del *stent* y ambos bordes según el tipo de tratamiento antidiabético a los 9 meses de seguimiento. A) Tasa de reestenosis en el subgrupo de pacientes diabéticos insulino dependientes. B) Tasa de reestenosis en el subgrupo de pacientes tratados con antidiabéticos orales.

del SRR, el tipo de diabetes, la longitud de la lesión, la longitud del *stent*, el diámetro luminal mínimo tras la implantación del *stent*, el *stent* multivaso, el número de lesiones tratadas y el número de *stent* implantados

en cada lesión. A los 9 meses de seguimiento, el único predictor independiente de reestenosis fue la implantación del SRR (*odds ratio* [OR] = 0,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,004-0,4; p = 0,008).

TABLA 4. Eventos clínicos al año de seguimiento

	<i>Stent</i> de rapamicina (n = 42)	<i>Stent</i> convencional (n = 43)	p
Muerte, n (%)	1 (2,4)	1 (2,3)	1
IAM, n (%)			
Con elevación del ST	0 (0)	0 (0)	
Sin elevación del ST	0 (0)	4 (9,3)	0,1
RLD, n (%)	2 (4,8)	16 (37,2)	< 0,001
ECM, n (%)	3 (7,1)	18 (41,9)	< 0,001
Trombosis del <i>stent</i> , n (%)	0 (0)	2 (4,6)	0,49

ECM eventos cardíacos mayores; IAM: infarto agudo de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diana. Eventos excluyentes.

Resultados de la ecografía intracoronaria

Se analizó mediante EIC el 50% de las lesiones incluidas en el estudio, 23 lesiones en el grupo asignado a SRR y 22 lesiones en el grupo de SC. De las 45 lesiones estudiadas, 42 lesiones tienen estudio con IVUS basal y de seguimiento. Así, en 3 lesiones no se dispone de estudio basal. A los 9 meses de seguimiento se observó una reducción significativa tanto del área como del volumen de hiperplasia neointimal en el grupo de SRR en comparación con el grupo de SC (área media: $0,05 \pm 0,7$ frente a $2,3 \pm 1,5$ mm²; $p < 0,001$; volumen: $1,2 \pm 2,1$ frente a $69,1 \pm 78,5$ mm³; $p = 0,001$), lo que supone una reducción relativa del porcentaje de volumen de obstrucción a favor del SRR del 98% ($0,7 \pm 1,0$ frente a $37,9 \pm 24,5$ %; $p < 0,001$).

Con respecto al análisis cualitativo de las lesiones con EIC, en general se observó una aposición incompleta del *stent* en 8 lesiones (34,8%) en el grupo de SRR y en 2 lesiones (10%) en el grupo de SC ($p =$

0,07). No se demostraron diferencias entre grupos tanto en la tasa de malaposición resuelta (0 [0%] frente a 2 [10%]; $p = 0,2$), como en la incidencia de malaposición persistente (2 [8,7%] frente a 0 [0%]; $p = 0,2$). Sin embargo, se observó un incremento significativo de la incidencia de malaposición tardía del *stent* en el grupo del SRR (6 [26,1%] frente a 0 [0%]; $p = 0,02$). En este sentido, sólo se puede asegurar que se trata de una malaposición adquirida (y no persistente) en 3 de ellos, al no disponer las otras 3 de estudio de EIC basal.

Seguimiento clínico al año de seguimiento

El seguimiento clínico al año se llevó a cabo en el 100% de los pacientes. Durante ese período se observó una reducción significativa de los eventos cardíacos mayores en el grupo de SRR en comparación con el SC (tabla 4). Este hecho fue debido principalmente a una reducción significativa de la necesidad de revascularización de la lesión diana (RLD) en el grupo de SRR. De los 18 pacientes que precisaron RLD al año de seguimiento, 3 fueron revascularizados en 2 vasos, y sólo una de ellas correspondía a un vaso pequeño; en el resto de los pacientes ($n = 15$), el único vaso revascularizado fue el vaso de pequeño calibre. No se han demostrado diferencias entre grupos en cuanto a la tasa de muerte o de infarto de miocardio. La curva de supervivencia libre de necesidad de nueva revascularización de la lesión diana al año de seguimiento está representada en la figura 2.

Con respecto a los datos de seguridad al año de seguimiento, no se registró ningún caso de trombosis del *stent* en el grupo tratado con SRR. Por el contrario, en el grupo de SC un paciente presentó una trombosis sub-

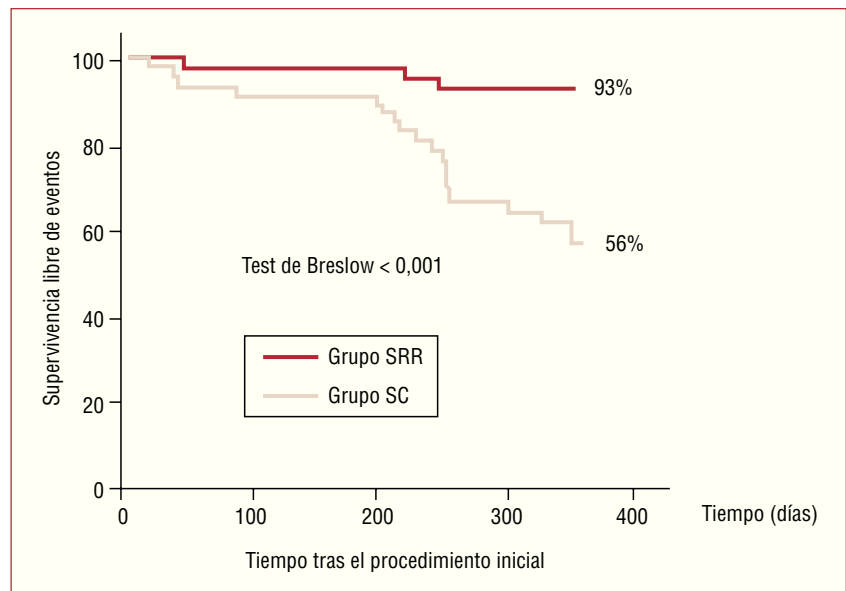


Fig. 2. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) libre de necesidad de revascularización de la lesión diana al año de seguimiento. SC: *stent* convencional; SRR: *stent* recubierto con rapamicina.

aguda que se inició como una muerte súbita y otro paciente, una trombosis tardía a los 2 meses de la inclusión. A este paciente se le había suspendido el clopidogrel debido a la realización de una cirugía gastrointestinal (tabla 4). A los 13 meses de seguimiento (un mes tras la retirada del clopidogrel) no se evidenció ningún evento trombótico en ninguno de los pacientes incluidos en este estudio.

DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio llevado a cabo en pacientes diabéticos con un tamaño medio del vaso < 2 mm y en el que se dispone de EIC en un 50% de las lesiones.

Los hallazgos más importantes de este estudio son: a) la reducción de la tasa de reestenosis tras la implantación de un SRR es independiente del tamaño del vaso, incluso en el subgrupo de pacientes diabéticos tratados con insulina; b) este hecho se traduce en una reducción significativa de los eventos cardíacos mayores a expensas de la reducción de la necesidad de nueva revascularización a favor del grupo de SRR al año de seguimiento; c) hay una incidencia elevada de malposición tardía en el grupo de SRR, y d) la implantación del SRR en pacientes diabéticos con vasos pequeños es segura, ya que no se ha observado ningún caso de trombosis del *stent* al año de seguimiento.

La superioridad en términos de eficacia de la implantación de SRR frente al SC en la población general con vasos pequeños ha sido demostrada previamente en estudios aleatorizados^{13,16}. Schofer et al¹³ (E-SIRIUS) demostraron en un estudio realizado en 352 pacientes que la implantación del SRR en comparación con el SC reduce tanto la pérdida luminal tardía ($0,19 \pm 0,38$ frente a $0,80 \pm 0,57$; $p < 0,0001$) como la tasa de reestenosis (el 5,9 frente a 42,3%; $p < 0,0001$). Del mismo modo, en el estudio conducido por Ardissino et al¹⁶ (SES-SMART) se demostró que la implantación de SRR redujo en un 82% la tasa de reestenosis en el grupo de SRR.

La eficacia del SRR en pacientes diabéticos con vasos pequeños ha sido analizada en el subanálisis de pacientes diabéticos incluidos en el estudio SES-SMART¹⁷. En este subestudio se incluyó a 74 diabéticos, de los cuales 29 recibieron SRR y 45, SC. A los 8 meses de seguimiento se demostró una disminución significativa de la tasa de reestenosis angiográfica (objetivo primario del estudio) tanto dentro del *stent* (el 11 frente al 59%; $p < 0,001$) como cuando se considera todo el segmento en el grupo de SRR (el 25 frente al 63%; $p = 0,003$). Sin embargo, desde un punto de vista clínico no se observaron diferencias en cuanto a la tasa de eventos cardíacos mayores en el seguimiento. Asimismo, al igual que ocurría en el subanálisis de diabéticos del estudio SIRIUS¹⁸, en el estudio SES-SMART se observó una excesiva tasa de reestenosis en los bordes

en el subgrupo de diabéticos insulín dependientes. En el diseño del estudio DIABETES se hacía gran hincapié en evitar el *geographic miss*¹⁹ mediante la utilización en todos los casos de balones de menor longitud y diámetro que el *stent* que se implantaba, cubriendo todo el segmento dañado en la predilatación¹⁹. Así, no se ha objetivado en nuestro estudio una tasa de efecto borde-relevante en ninguno de los 2 grupos, ni siquiera en el subgrupo de pacientes insulín dependientes.

En nuestro estudio, a pesar de que la RLD estaba guiada clínicamente, la tasa de RLD al año de seguimiento en el grupo de SC es elevada para tratarse de un estudio realizado en vasos muy pequeños¹⁷. Esta alta incidencia se explica por el hecho de que el 75% de la lesiones con reestenosis del grupo de SC estaba situado en el segmento proximal y medio de la descendente anterior, la circunfleja o la coronaria derecha. En concreto, el 46% de la lesiones con reestenosis estaban localizadas en el segmento proximal o medio de la arteria descendente anterior. El hecho de ser un estudio en diabéticos con arterias difusamente enfermas hace que el diámetro luminal sea menor. Sin embargo, una lesión en dicha localización puede tener una repercusión clínica elevada debido a la extensión del miocardio en riesgo. Esto explica que se haya detectado isquemia en los pacientes con reestenosis en estos vasos de pequeño calibre.

Varios estudios han demostrado que la incidencia de trombosis del *stent* no está aumentada tras la implantación de un SRR en comparación con el SC^{6,13,19-22}. En nuestra serie, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo, la incidencia de trombosis del *stent* en el grupo de SRR es del 0% al año de seguimiento, hecho que contrasta con la incidencia de trombosis del *stent* observada en el subanálisis de diabéticos del estudio SES-SMART, en la que alcanza el 3%. Entre los factores que han podido contribuir al incremento de la incidencia de trombosis del *stent* en este estudio se encuentran el corto período de doble antiagregación administrada (2 meses) y la escasa tasa de administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (10%).

Limitaciones

Como limitaciones de este estudio se encuentran, por un lado, que no es un estudio aleatorizado sino un subanálisis del estudio DIABETES y con un escaso número de pacientes y, por tanto, las conclusiones derivadas de este estudio deben ser confirmadas en estudios aleatorizados a gran escala en pacientes diabéticos con vasos pequeños. Además, este problema puede ser especialmente relevante en los subgrupos de estudio más pequeños como, por ejemplo, entre los diabéticos con lesiones de vasos pequeños.

La realización de coronariografía sistemática en el seguimiento podría teóricamente incrementar la incidencia de RVD. Por este motivo se ha querido guiar

toda revascularización durante el seguimiento por objetivación de isquemia. Además, teóricamente, este potencial sesgo habría afectado a ambos grupos por igual y, en todo caso, la RVD, por ejemplo, del grupo de *stent* de rapamicina no ha sido mayor que la obtenida en vasos de mayor calibre. Por último, debido al tamaño de las lesiones sólo se ha llevado a cabo un estudio de EIC en el 50%. Hay, por tanto, un potencial sesgo de selección, lo que condiciona que los resultados no puedan extrapolarse a la población general de diabéticos con vasos pequeños. Sin embargo, éste es el primer estudio en la era del *stent* recubierto que presenta datos de EIC en un grupo de pacientes de tan elevado riesgo de reestenosis como son los diabéticos con vaso muy pequeño.

CONCLUSIONES

El SRR es eficaz en la reducción la tasa de reestenosis y los eventos clínicos a largo plazo en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños, sin incrementar el riesgo de trombosis del *stent*. A diferencia de otros estudios previamente publicados, en nuestra serie este efecto beneficioso del SRR se extiende al subgrupo de diabéticos insulínodpendientes, hecho que hace recomendable la utilización de este tipo de *stent* en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev*. 1997;5:294-315.
- Zueco Gil J. Importancia de los factores clínicos y anatómicos en el intervencionismo coronario. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:430-41.
- Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-36.
- Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1291-8.
- Suselbeck T, Latsch A, Siri H, Gonska B, Poerner T, Pfleger S, et al. Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88:243-7.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. 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. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-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.
- Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gómez S. Utilidad de los *stents* recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:117-24.
- Sabaté M. Insulino dependencia, ¿rapamicina resistencia? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:91-3.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94:1818-25.
- Shah PJ, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1972-7.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
- Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation*. 2003;108:2747-50.
- Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Costa MA, Alfonso F, Gomez-Hospital JA, et al. Vascular effects of sirolimus-eluting versus bare metal stents in diabetic patients: three-dimensional ultrasound results of the DIABETES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2172-9.
- Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:2727-34.
- Ortolani P, Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Aquilina M, et al. Effect of sirolimus-eluting stent in diabetic patients with small coronary arteries (a SES-SMART substudy). *Am J Cardiol*. 2005;96:1393-8.
- 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.
- Angiolillo DJ, Sabate M, Alfonso F, Macaya C. Candy wrapper effect after drug-eluting stent implantation: deja vu or stumbling over the same stone again? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:387-91.
- Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
- 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.
- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.