

Artículo original

Evaluación de los cambios dinámicos de las placas coronarias y sus consecuencias clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de ecografía intracoronaria seriada

Pilar Jiménez-Quevedo^a, Nobuaki Suzuki^b, Cecilia Corros^a, María Cruz Ferrer^a, Dominick J. Angiolillo^b, Fernando Alfonso^a, Rosana Hernández-Antolín^a, Nieves Gonzalo^a, Camino Bañuelos^a, Javier Escaned^a, Cristina Fernández^c, Marco Costa^b, Carlos Macaya^a, Theodore Bass^b y Manel Sabaté^{a,*}

^a Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Florida, Estados Unidos

^c Unidad de Investigación, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2010

Aceptado el 21 de enero de 2011

On-line el 8 de junio de 2011

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Ecografía intracoronaria

Estatinas

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

RESUMEN

Introducción y objetivos: Uno de los objetivos de la prevención secundaria es conseguir la estabilización de la placa. En este estudio se investigaron las consecuencias clínicas y los factores predictivos del cambio en el tipo de placa (CTP) mediante ecografía intracoronaria seriada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria conocida.

Métodos: Se estudiaron 237 segmentos (45 pacientes) de los ensayos DIABETES I, II y III. La ecografía intracoronaria se realizó con retirada motorizada (0,5 mm/s) tras la intervención inicial y en un seguimiento angiográfico llevado a cabo a los 9 meses en el mismo segmento coronario. Se incluyeron las lesiones leves no tratadas (estenosis angiográfica < 25%) con grosor de la placa \geq 0,5 mm y longitud \geq 5 mm evaluadas mediante ecografía intracoronaria. Dado que puede haber diferentes tipos de placas en distintos lugares de una determinada lesión coronaria, cada lesión evaluada se dividió en tres segmentos para los análisis seriados cuantitativos y cualitativos. Se aplicó un ajuste estadístico por múltiples segmentos por lesión por paciente (método de ecuaciones de estimación generalizada). Se definió como CTP cualquier cambio cualitativo del tipo de placa observado en el seguimiento. En el seguimiento realizado a 1 año, se registraron los eventos adversos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana).

Resultados: Se observó un CTP en 48 lesiones (20,2%) y su aparición fue más frecuente (52,1%) en las placas mixtas. Los factores predictivos independientes del CTP fueron las cifras de glucohemoglobina (*odds ratio* [OR] = 1,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,5; $p = 0,04$); los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (OR = 0,3; IC del 95%, 0,1-0,7; $p = 0,004$) y la administración de estatinas (OR = 0,3; IC del 95%, 0,1-0,8; $p = 0,02$). En el seguimiento realizado a 1 año, el CTP se asoció a un aumento de la tasa de eventos adversos cardíacos mayores (CTP, 20,8% frente a ausencia de CTP, 13,8%; $p = 0,008$; *hazard ratio* = 1,9; IC del 95%, 1,3-1,9; $p = 0,01$).

Conclusiones: Los cambios cualitativos en las estenosis leves documentados mediante ecografía intracoronaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se asocian a una prevención secundaria subóptima y pueden tener consecuencias clínicas.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Assessment of Dynamic Coronary Plaque Changes and the Clinical Consequences in Type-II Diabetic Patients: a Serial Intracoronary Ultrasound Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: One of the aims of secondary prevention is to achieve plaque stabilization. This study sought to investigate the clinical consequences and predictive factors of the change in the type of plaque (CTP) as assessed by serial intracoronary ultrasound in type II diabetic patients with known coronary artery disease.

Methods: 237 segments (45 patients) from the DIABETES I, II, and III trials were included. Intracoronary ultrasound from motorized pullbacks (0.5 mm/s) after index procedure and at 9-month angiographic follow-up was performed in the same coronary segment. Nontreated mild lesions (angiographic stenosis <25%) with \geq 0.5 mm plaque thickening and \geq 5 mm of length assessed by intracoronary ultrasound were included. As different types of plaques may be encountered throughout a given coronary lesion,

Keywords:

Diabetes mellitus

Intracoronary ultrasound

Statins

Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.016, Rev Esp Cardiol. 2011; 64:549-50.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico San Carlos, Plaza Cristo Rey s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: manelsabate1@telefonica.net (M. Sabaté).

each study lesion was divided into 3 segments for serial quantitative and qualitative analyses. Statistical adjustment by multiple lesion segments per patient (generalized estimating equations method) was performed. A CTP was defined as any qualitative change in plaque type at follow-up. At 1-year follow-up, major adverse cardiac events – death, myocardial infarction and target vessel revascularization) – were recorded.

Results: A CTP was observed in 48 lesions (20.2%) and occurred more frequently (52.1%) in mixed plaques. Independent predictors of CTP were glycated hemoglobin levels (odds ratio [OR] 1.2; 95% confidence interval [CI] 1.01-1.5; $P = .04$); glycoprotein IIb-IIIa inhibitors (OR 0.3; 95% CI 0.1-0.7; $P = .004$) and statin administration (OR 0.3; 95% CI 0.1-0.8; $P = .02$). At 1-year follow-up CTP was associated with an increase in major adverse cardiac events rate (CTP 20.8% vs non-CTP 13.8%, $P = .008$; hazard ratio = 1.9, 95% CI 1.3-1.9, $P = .01$).

Conclusions: Qualitative changes in mild stenosis documented by intracoronary ultrasound in type II diabetics are associated with suboptimal secondary prevention and may have clinical consequences.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CTP: cambio en el tipo de placa
 EIC: ecografía intracoronaria
 MACE: eventos cardíacos adversos mayores
 MEE: membrana elástica externa
 RVD: revascularización de vaso diana

INTRODUCCIÓN

La ecografía intravascular (EIC) permite caracterizar la composición de la placa según su ecogenicidad¹. De hecho, se ha demostrado que la EIC predice las características histológicas de las placas ateroscleróticas en el 96% de los pacientes estudiados en autopsias². Se han descrito cuatro tipos básicos de componentes que corresponden a diferentes señales ecogénicas: depósitos de lípidos (hipoecogénicos), tejido fibromuscular (ecos blandos), tejido fibroso (ecos brillantes) y depósitos de calcio (ecos brillantes con sombra por detrás de la lesión)³. Se obtuvieron resultados similares en muestras histológicas extraídas en una aterectomía coronaria direccional, que mostraron que las placas con mayor fracción de tejido fibroso denso, elástico o calcificado son predominantemente ecogénicas, mientras que las placas blandas ecotransparentes tienen una mayor fracción de músculo liso y elementos trombóticos o necróticos⁴.

La evaluación de la morfología de la placa mediante EIC, con independencia de la gravedad de la estenosis subyacente, ha llevado a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad coronaria y de sus consecuencias clínicas en los estudios transversales^{5,6}. Así, las placas con mayor porcentaje de área lipídica y una cápsula fibrosa fina son más propensas a la rotura que las placas fibrosas⁷. A este respecto, las placas vulnerables que pueden conducir a episodios coronarios agudos se observan con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que en los no diabéticos⁸. Para alcanzar la estabilización de la placa mediante la reducción de la cantidad de lípidos presentes en ella, se ha recomendado el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria⁹.

Hasta la fecha, no se han evaluado prospectivamente las repercusiones clínicas del cambio en el tipo de placa (CTP) en los pacientes con DM2 mediante un examen seriado con EIC. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la detección de los cambios dinámicos de la placa podría identificar a pacientes con riesgo de sufrir posteriores episodios coronarios. En consecuencia, diseñamos este estudio de EIC para evaluar las consecuencias clínicas y

los factores predictivos del CTP en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria conocida.

MÉTODOS

Población en estudio

Se incluyeron en este estudio pacientes con DM2 que participaban en los ensayos DIABETES (*DIABETes and sirolimus Eluting Stent*) I, II y III¹⁰⁻¹² en los que se llevó a cabo una evaluación mediante EIC. El diagrama de flujo del estudio y los criterios de inclusión y exclusión se han descrito ya con anterioridad¹³. De forma resumida, se seleccionaron para el estudio las lesiones leves no tratadas (estenosis angiográfica < 25% mediante evaluación visual), con grosor de la placa $\geq 0,5$ mm y longitud ≥ 5 mm según la evaluación de EIC. Los segmentos coronarios elegibles para los análisis seriados debían estar situados al menos a 10 mm, distal o proximal al segmento tratado anteriormente con un *stent* y no debían haberse visto afectados por una lesión causada por el balón durante la intervención inicial. Excluimos del análisis las lesiones con artefactos relacionados con la EIC, como la distorsión rotacional no uniforme, el artefacto de *ring down*, las lesiones con circunferencia incompleta y la retirada del catéter de EIC que no incluía la lesión en el seguimiento, así como las lesiones que fueron tratadas antes de los 9 meses de seguimiento. Se excluyó también a los pacientes en los que se hinchó el balón múltiples veces durante procedimientos complejos habiendo dudas acerca de la ubicación del balón hinchado. Los protocolos del estudio fueron aprobados por los comités éticos médicos de los centros participantes y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Imágenes y análisis de la ecografía intracoronaria

Se realizaron análisis cualitativos y cuantitativos de las retiradas del catéter motorizadas (0,5 mm/s) tras la intervención inicial y en el seguimiento angiográfico a los 9 meses, en el mismo segmento coronario. En todos los casos, el sistema de EIC utilizado fue la consola ClearView™ (CVIS, Sunnyvale, California) y el catéter Atlantis-Pro 40 MHz™ (CVIS, Sunnyvale, California, Estados Unidos). Se analizaron de manera seriada las placas angiográficamente no significativas que no estaban relacionadas con el lugar del tratamiento. La placa individual se definió como un ateroma continuo con grosor de la placa más la capa media $> 0,5$ mm y longitud ≥ 5 mm y sin ramificaciones en ella. Se exigió que hubiera un segmento intermedio no afectado de al menos 5 mm para diferenciar las placas. Se utilizaron como referencia

segmentos adyacentes sin ramas laterales significativas que cumplieran los criterios de normalidad y tuvieran una longitud > 2,5 mm.

Además, dado que puede haber diferentes tipos de placas dentro de una determinada lesión coronaria, cada lesión estudiada se dividió en tres segmentos para los análisis cuantitativos y cualitativos¹⁴. Este análisis seriado de la EIC fue realizado por un laboratorio central independiente (*University of Florida Health Science Center at Shands Jacksonville*, Florida, Estados Unidos), que no conocía los datos clínicos ni de laboratorio. Para los análisis se siguió una metodología descrita con anterioridad¹⁵. A partir de las imágenes digitalizadas, se midió el área de la luz, la placa y la membrana elástica externa (MEE) a intervalos de 0,5 mm en cada segmento coronario. Se calcularon los valores medios del área de la luz, la placa y la MEE en la situación basal y en el seguimiento realizado a los 9 meses. Se registró la distancia de la placa al *stent* implantado previo y la distancia de la placa a cualquier rama lateral, con objeto de garantizar que los análisis correspondieran al mismo segmento coronario en el seguimiento. Se efectuó un análisis cuantitativo de EIC tridimensional con el empleo de un sistema de análisis de EIC dedicado (QIVA, Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Bajos). Este sistema permite delimitar de forma semiautomática la luz y el vaso, así como realizar un análisis cuantitativo de sus dimensiones en una proyección longitudinal y transversal. La localización de las áreas transversales mínima y máxima (luz, placa y MEE) se definió automáticamente con un algoritmo informatizado. Las mediciones se hicieron a lo largo de toda la placa y todas las referencias relacionadas. Los volúmenes se determinaron con la suma de las áreas transversales medidas en la región en la que se realizaba la retirada del catéter, basándose en la regla de Simpson. Para los cortes transversales calcificados, se interpoló el contorno de la MEE basado en los cortes sin calcificación. Además, los segmentos fueron clasificados cualitativamente en cuatro categorías morfológicas por dos observadores experimentados: placas blandas, fibrosas, mixtas y calcificadas. La variabilidad intraobservador se evaluó mediante el análisis de una serie de 40 segmentos con al menos 3 meses de separación. El porcentaje de coincidencia es > 95% ($\kappa = 0,946$ para el tipo de placa basal y $\kappa = 0,965$ para el tipo de placa en el seguimiento); en los casos de desacuerdo entre los dos observadores se solicitó la opinión de un tercero.

Definiciones

El tipo de placa se definió de la siguiente manera¹⁶: tejido blando cuando al menos un 80% del área estaba formado por un material que mostraba una reflectividad ecogénica inferior a la de la adventicia, con un arco de calcio < 10°; placa fibrosa cuando la reflectividad ecogénica de al menos un 80% del material era brillante o más brillante que la adventicia, sin sombra acústica; placa calcificada difusa cuando contenía un material más brillante que la adventicia, con sombra acústica > 90°, y mixta cuando la placa no satisfacía el criterio del 80%. El CTP se definió como cualquier cambio cualitativo en el tipo de placa entre la intervención inicial y el seguimiento realizado a los 9 meses. Los cambios vasculares seriados se clasificaron como CTP o no CTP.

Los cambios vasculares seriados cuantitativos se clasificaron como una reducción o un aumento de tamaño del vaso. La reducción de tamaño del vaso se definió como el cociente entre el cambio del área del vaso respecto al cambio del área del ateroma < 0^{13,17}.

Los eventos cardíacos adversos mayores (MACE) se definieron como muerte cardíaca, infarto de miocardio (IM) y revascularización del vaso diana (RVD), y su adjudicación se realizó a los 12 meses de seguimiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con las versiones de los programas SPSS 12.0 y SAS 9.1. Los datos cuantitativos se presentan en forma de media \pm desviación estándar y los cualitativos, como porcentajes. Con objeto de tener en cuenta la variabilidad intraindividual (evaluaciones repetidas), todas las comparaciones (univariadas y multivariadas) se ajustaron mediante un modelo de ecuaciones de estimación generalizada, con estratificación por paciente, lesión y segmento¹⁸. Para evaluar la asociación entre el CTP y los datos clínicos, de laboratorio y cuantitativos de EIC, se utilizó un modelo de regresión logística multivariable. Las variables con un valor de probabilidad < 0,1 en el análisis univariable o clínicamente relevantes fueron incluidas en los análisis: cifras de glucohemoglobina, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, edad, tabaquismo, hipercolesterolemia, angina estable y DM, área media basal del vaso, área media basal de la placa, tipo basal de placa y uso de estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) e inhibidores de la gluco proteína (GP) IIb/IIIa. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* bilateral < 0,05.

RESULTADOS

Características basales y resultados de la ecografía intracoronaria

Se efectuaron análisis seriados de EIC de 237 segmentos ateroscleróticos de 45 pacientes en la situación basal y de los mismos segmentos en el seguimiento realizado a los 9 meses. Las características basales de los pacientes incluidos se han descrito en una publicación anterior¹³ (tabla 1).

La media de longitud de las lesiones fue de 10,3 mm. El tipo de placa observado con mayor frecuencia fue el mixto (39,2%), seguido del calcificado (31,3%), el fibroso (16,5%) y el blando (13,1%). Se produjo un CTP en 48 lesiones (20,2%) (fig. 1). El tipo de placa que se modificó con más frecuencia durante el seguimiento fue el mixto (52,1%), seguido del fibroso (22,9%). El CTP se produjo con menor frecuencia en las placas blandas y calcificadas (el 12,5% en ambos tipos). En la tabla 2 se presentan los resultados cuantitativos de la EIC. Los valores del cambio de las dimensiones vasculares fueron comparables en el grupo con CTP y el grupo sin

Tabla 1
Características clínicas basales (n=45)

Edad (años)	67,4 \pm 9,1
Mujeres	19 (22,2)
DMID	13 (28,9)
Hiperlipemia	29 (64,4)
Hipertensión	30 (66,7)
Tabaquismo	26 (57,8)
IM previo	19 (42,2)
Revascularización previa	8 (17,8)
Angina estable	11 (24,4)
Enfermedad multivaso	30 (66,7)
FEVI (%)	66,6 \pm 14,1
Estatinas	37 (82,2)
Inhibidores de la GPIIb/IIIa	26 (57,8)
Glucohemoglobina	7,2 \pm 1,4

DMID: diabetes mellitus insulino dependiente; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GPIIb/IIIa: gluco proteína IIb/IIIa; IM: infarto de miocardio. Los datos se presentan en forma de media \pm desviación estándar o n (%).

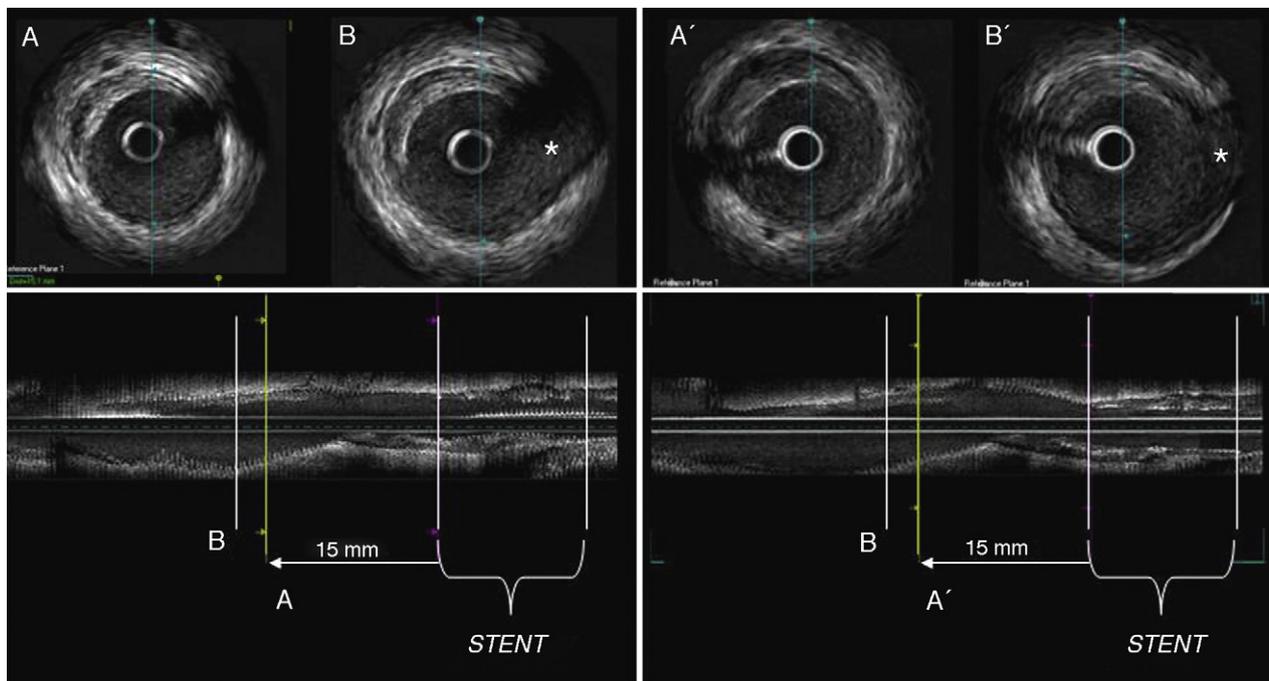


Figura 1. Ejemplo de una exploración de ecografía intracoronaria en un paciente incluido en el estudio, que muestra un cambio en el tipo de placa, que pasa de fibrosa a blanda. En el panel izquierdo se muestra la exploración basal en la que se aprecia una placa fibrosa situada proximalmente al *stent* (15 mm) y proximal a un punto de referencia: B (asterisco: rama lateral). En el panel derecho se muestra la exploración de seguimiento en la que se aprecia una lesión blanda (B) situada en la misma posición. B' corresponde al punto de referencia en el seguimiento.

Tabla 2

Mediciones cuantitativas de ecografía intracoronaria

	Cambio en el tipo de placa (n = 48)	Ausencia de cambio en el tipo de placa (n = 189)	p
<i>Basal</i>			
Área de MEE (mm ²)	19,3 ± 3,5	20,5 ± 5,1	0,07
Área de placa (mm ²)	9,3 ± 3,1	10,3 ± 3,4	0,07
Área de luz (mm ²)	10 ± 2,7	10,1 ± 3,8	0,78
<i>Seguimiento</i>			
Área de MEE (mm ²)	20,6 ± 4,4	21,5 ± 5	0,15
Área de placa (mm ²)	9,9 ± 3,3	10,8 ± 3,5	0,22
Área de luz (mm ²)	10,7 ± 3,4	10,8 ± 3,9	0,91
Reducción de tamaño del vaso	16 (33,3)	72 (38,1)	0,7

MEE: membrana elástica externa.

Los datos se expresan en forma de media ± desviación estándar o n (%). Todas las estadísticas se calcularon con el método de ecuaciones de estimación generalizada, estratificando según pacientes, vaso y segmento.

CTP: área del vaso ($1,3 \pm 3,5$ frente a $1,1 \pm 3,6$; $p = 0,66$), área de la placa ($0,6 \pm 2,1$ frente a $0,4 \pm 2,1$; $p = 0,86$) y área de la luz ($0,7 \pm 2,5$ frente a $0,6 \pm 2,5$; $p = 0,7$).

($p = 0,04$), el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa ($p = 0,004$) y el uso de estatinas ($p = 0,02$) (tabla 4).

Cambio en el tipo de placa frente a ausencia de cambios

El análisis clínico de los grupos con y sin CTP se muestra en la tabla 3. El grupo con CTP tenía una edad significativamente mayor y mayor prevalencia de DM insulino dependiente, así como menor prevalencia de hiperlipemia, tabaquismo y uso de estatinas, IECA e inhibidores de la GPIIb/IIIa. Se observaron cifras de colesterol unido a LDL inferiores y tendencia a valores más altos de glucohemoglobina basal en el grupo de CTP. No hubo relación alguna entre los cambios vasculares cuantitativos y el CTP ni entre el tipo de placa basal y el CTP. En los análisis multivariados, los factores asociados de manera independiente al CTP fueron los valores de glucohemoglobina

Seguimiento clínico

En el seguimiento clínico realizado a 1 año, hubo un aumento significativo del total de MACE en el grupo de CTP (13 [27,1%] frente a 29 [15,3%]; $p < 0,001$) debido principalmente a un aumento significativo de la necesidad de RVD (10 [20,8%] frente a 26 [13,8%]; $p = 0,008$). En el grupo de CTP, la RVD se debió a la progresión de la aterosclerosis en otros segmentos coronarios en 6 casos y fue necesaria una revascularización de la lesión diana a causa de restenosis en 4 casos. En el grupo sin CTP, la RVD se debió a la progresión de la aterosclerosis en otros segmentos coronarios en 20 casos, mientras que en 6 casos se realizó una revascularización de la lesión diana. Tan solo en 1 caso estuvo relacionada la arteria causal

Tabla 3

Análisis univariable estratificado entre las lesiones con cambio en el tipo de placa y las lesiones que no presentaron cambio en el seguimiento

	Cambio en el tipo de placa (n=48)	Sin cambio en el tipo de placa (n=189)	p
Edad (años)	69,4 ± 7	66,5 ± 9,7	0,024
Varones	43 (75,4)	146 (81,1)	0,35
DMID	18 (31,6)	35 (18,5)	0,028
Hiperlipemia	23 (47,9)	136 (72)	0,002
Hipertensión	33 (68,8)	126 (66,7)	0,78
Tabaquismo	23 (47,9)	136 (72)	0,007
IM previo	17 (35,4)	79 (41,8)	0,42
Revascularización previa	17 (35,4)	79 (41,8)	0,42
Angina estable	18 (37,5)	45 (23,8)	0,057
Enfermedad multivaso	35 (72,9)	133 (70,4)	0,72
FEVI (%)	63,8 ± 16,9	66 ± 16,6	0,4
Estatina	32 (66,7)	172 (91)	< 0,001
IECA	23 (47,9)	121 (64)	0,04
Inhibidores de la GPIIb/IIIa	21 (43,8)	111(58,7)	0,06
Colesterol total (mg/dl)	175,9 ± 52,8	166,1 ± 29,5	0,15
Triglicéridos (mg/dl)	124,7 ± 48,9	141,3 ± 61,6	0,09
cHDL (mg/dl)	41,9 ± 9,3	42,54 ± 12,6	0,74
cLDL (mg/dl)	108,5 ± 45	195 ± 32,3	0,03
Apolipoproteína A (mg/dl)	118,4 ± 27,3	119,1 ± 24,4	0,88
Apolipoproteína B (mg/dl)	98,3 ± 32,7	93,6 ± 21,6	0,38
Glucohemoglobina (%)	7,8 ± 1,2	7,4 ± 1,4	0,059
PCRhs	0,7 ± 0,7	1,1 ± 1,5	0,23

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DMID: diabetes mellitus insulino dependiente; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PCRhs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Los datos se presentan en forma de media ± desviación estándar o n (%). Todas las estadísticas se calcularon con el método de ecuaciones de estimación generalizada, estratificando por pacientes, vaso y segmento.

de un IM con placas leves previas analizadas y confirmadas por EIC. No se produjo ninguna muerte cardíaca en ninguno de los dos grupos. Además, hubo tendencia a mayor frecuencia de IM en el grupo de CTP (3 [6,3%] frente a 3 [1,6%]; p = 0,08).

El CTP también fue un factor independiente asociado a los MACE a 1 año (*hazard ratio* = 1,9; intervalo de confianza del 95%, 1,3-9,9; p = 0,01) con ajuste para la edad, el tipo de DM y la enfermedad multivaso. En la *tabla 5* se indica el sentido de los cambios de la placa y los eventos clínicos tras 1 año de seguimiento en el grupo de CTP.

DISCUSIÓN

Los principales resultados del presente estudio son los siguientes: a) un 20% de las placas estudiadas presentaron cambios

Tabla 4

Análisis multivariados estratificados para los predictores del cambio en el tipo de placa

	OR	IC del 95%	p
Glucohemoglobina	1,25	1,01-1,56	0,04
Triglicéridos	0,99	0,98-1	0,08
Hipercolesterolemia	0,55	0,25-1,19	0,12
Tabaquismo	0,59	0,28-1,27	0,18
Área del vaso basal	0,93	0,86-1,01	0,08
Estatina	0,35	0,14-0,88	0,02
Inhibidores de la GPIIb/IIIa	0,34	0,16-0,72	0,004

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*. Todas las estadísticas se calcularon con el método de ecuaciones de estimación generalizada, con estratificación por pacientes, vaso y segmento.

cualitativos en el seguimiento realizado a los 9 meses; b) el mal control de la glucemia presentó una asociación positiva con este cambio, mientras que el empleo de estatinas e inhibidores de la GPIIb/IIIa previno su aparición, y c) por último, el CTP parecía estar relacionado con los resultados clínicos a 1 año.

Se ha propuesto que es el tipo de placa, más que la gravedad de la estenosis subyacente, lo que desempeña un papel en la propensión a la vulnerabilidad y, por lo tanto, al desarrollo de un síndrome coronario agudo^{5,6,19,20}. Los estudios de anatomía patológica han puesto de manifiesto que las placas ricas en lípidos son más propensas a la rotura que las placas fibrosas²¹. Los estudios de EIC describieron que las placas con contenido de zonas ecoluculentas tienen mayor tendencia a la inestabilidad. Además, el tipo de placa determinado con la EIC se asocia a los eventos clínicos. Nakamura et al²² pusieron de relieve que las placas blandas son más propensas al remodelado positivo y a síndrome coronario agudo y constituyen un factor predictivo de la reestenosis *intrastent*²³.

Este es el primer estudio que muestra que el CTP en los pacientes con DM2 y enfermedad coronaria conocida tiene repercusiones clínicas. El cambio que se produce en una placa aterosclerótica no parece ser un fenómeno aislado limitado a un único segmento coronario, sino más bien una «pancoronaritis», según lo señalado por estudios recientes de EIC y angioscopia²⁴⁻²⁶. En este sentido, los pacientes con síndrome coronario agudo examinados mediante EIC presentaron roturas de placas en localizaciones distintas de las de la lesión causal, incluso en arterias diferentes. Esto indica que los factores sistémicos, además de los locales, probablemente influyeran en todo el árbol coronario y causarían una desestabilización difusa de las placas coronarias. Esta conclusión está respaldada por estudios previos que ponen de manifiesto una activación amplia de los neutrófilos en todo el árbol

Tabla 5

Sentido de los cambios de la placa y eventos clínicos en el seguimiento a 1 año

Tipo de placa	Tipo de placa en el seguimiento	Número de eventos a 1 año en el grupo de CTP (n = 13)
Blanda (n = 6)	Mixta (n = 6)	Eventos n = 3 (n = 2 RVD; n = 1 RLD)
Mixta (n = 25)	Blanda (n = 17)	Eventos n = 3 (n = 1 RVD; n = 1 IM; n = 1 RLD)
	Fibrosa (n = 4)	-
	Calcificada (n = 4)	Eventos n = 2 (n = 1 RVD; n = 1 RVD)
Fibrosa (n = 11)	Mixta (n = 10)	Eventos n = 4 (n = 1 RVD; n = 1 RLD; n = 2 IM)
	Calcificada (n = 1)	-
Calcificada (n = 6)	Mixta (n = 6)	Eventos n = 1 RLD

CTP: cambio en el tipo de placa; IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de lesión diana; RVD: revascularización de vaso diana. Eventos exclusivos.

coronario, con independencia de la lesión causal, en los pacientes con angina inestable²⁷. Cabe plantear la hipótesis de que el CTP en las lesiones leves alejadas de un segmento coronario tratado con anterioridad pueda ser un reflejo de un proceso que afecte a todo el vaso.

Los pacientes con DM2 tienen una enfermedad aterosclerótica más agresiva y mayor riesgo de complicaciones trombóticas²⁸. La hiperglucemia desempeña un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad vascular en la DM que comporta anomalías de las funciones endotelial y plaquetaria. La hiperglucemia induce una disfunción endotelial a través de múltiples mecanismos. Aumenta el estrés oxidativo, lo que da lugar a inflamación de la adventicia y neovascularización de los *vasa vasorum*, procesos ambos que se asocian a la inestabilidad de la placa²⁹. Además, el mal control de la glucemia es un factor importante en la activación de las plaquetas, que son clave en la aterogénesis, la progresión de la placa y las complicaciones trombóticas³⁰. En el presente estudio, los valores más elevados de glucohemoglobina condujeron al CTP, lo cual resalta el importante papel del control metabólico para mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con DM2.

La administración de estatinas se ha asociado a regresión de la placa y estabilización de la placa como consecuencia de la reducción del contenido lipídico⁹. En el presente estudio, el uso de estatinas fue un factor preventivo para la aparición del CTP y, por lo tanto, se asoció a un mejor resultado. Una posible explicación es que nuestros pacientes recibían un tratamiento crónico con estatinas (el 61,8 simvastatina y el 38,2% atorvastatina: 20-40 mg) y las concentraciones de LDL se mantuvieron estables: solamente en 2 pacientes se aumentó la dosis debido a un control lipídico insuficiente. Además, las placas con mayor contenido de lípidos, como las placas blandas, son infrecuentes en nuestra población, y esto puede ser otra explicación de nuestros resultados. Las propiedades antiinflamatorias de las estatinas también pueden ser importantes, al prevenir todo CTP³¹.

La administración de inhibidores de la GPIIb/IIIa tiene dos efectos principales: el efecto antitrombótico debido a la inhibición del receptor de la integrina de la GPIIb/IIIa, que causa una inhibición potente de la agregación plaquetaria y de la formación de trombos, y el efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de la interacción entre plaquetas y leucocitos. En los pacientes con angina inestable, IM o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), se ha descrito una respuesta inflamatoria sistémica con aumento de proteína C reactiva de alta sensibilidad, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral³². De igual modo, el grado de activación de células inflamatorias después de una intervención percutánea se ha asociado a aumento de la tasa de eventos en el seguimiento tanto a corto como a largo plazo³³. En cambio, la administración de inhibidores de la GPIIb/IIIa durante una intervención coronaria percutánea se asoció a supresión del aumento observado en los marcadores de la inflamación en el

periodo periintervención. Otras propiedades de los inhibidores de la GPIIb/IIIa son la reducción de sCD40L y de agregados de leucocitos-plaquetas circulantes³⁴, fenómenos ambos que desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. En nuestro estudio, los inhibidores de la GPIIb/IIIa se administraron según el protocolo, independientemente de la complejidad de la intervención de ACTP, y evitaron la aparición de un CTP. En resumen, nosotros proponemos que el CTP refleja un cambio en el vaso y/o la activación de la placa que puede estar relacionado con los eventos clínicos. En consecuencia, los factores asociados a la inestabilidad de la placa y la progresión de esta, como los valores más altos de glucohemoglobina, pueden explicar la asociación con el CTP.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio observacional, en el que la principal limitación radica en el posible sesgo de selección, por dos razones: solamente se incluyeron arterias aptas para una exploración de EIC y se excluyó a los pacientes en los que se había hinchado múltiples veces un balón durante operaciones complejas cuando quedaban dudas acerca de la ubicación exacta del balón hinchado. En el presente estudio solamente se evaluaron las lesiones leves; en consecuencia, los resultados obtenidos en este estudio no pueden extrapolarse a las lesiones más graves. El tipo de placa no se asoció al CTP. Esta observación puede estar relacionada con el pequeño tamaño muestral. De igual modo, solamente 6 placas blandas y 6 placas calcificadas presentaron un cambio en el examen de seguimiento respecto a la situación basal; por lo tanto, dado el pequeño tamaño muestral, no podemos evaluar las implicaciones de los diferentes sentidos del cambio de la placa. Probablemente el sentido del CTP no tenga las mismas consecuencias clínicas y esto constituye una limitación de este estudio. Es posible que sean necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes o un seguimiento más largo para determinar las consecuencias clínicas de un sentido específico del cambio. Sin embargo, pudimos demostrar un CTP en un porcentaje bastante elevado de placas, así como una relación entre este cambio y los resultados clínicos. Estos resultados respaldan el paradigma del proceso de aterosclerosis acelerada que se produce en la población con DM2.

La EIC estándar basada en la escala de grises tiene limitaciones en lo que respecta a la caracterización del tejido. La sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad de la caracterización de la placa son bajas con la evaluación basal de la imagen de escala de grises, sobre todo para las placas ricas en lípidos. Por este motivo, el presente estudio no evalúa el cambio de la composición de la placa. Este estudio pretende evaluar las consecuencias clínicas del CTP estudiado mediante la EIC basada en la escala de grises, con todas las limitaciones que tiene esa técnica, incluido el hecho de que la

calidad de imagen de la EIC puede reducirse por diversos artefactos y depende de la posición del transductor dentro de la arteria coronaria. Además, la posición excéntrica, no coaxial, del catéter, comporta una distorsión geométrica y puede afectar a la ecogenicidad de la pared del vaso. Por otra parte, las imágenes obtenidas *in vivo* pueden sufrir cambios durante el ciclo cardiaco. A pesar de estas limitaciones, la EIC basada en la escala de grises se ha utilizado para caracterizar la composición de la placa en ensayos multicéntricos amplios^{9,22,23,35}.

CONCLUSIONES

Los cambios cualitativos en la estenosis leve documentados mediante EIC en los pacientes con DM2 se asocian a una prevención secundaria subóptima y pueden tener consecuencias clínicas. El papel de las nuevas tecnologías, como la tecnología de EIC Virtual HistologyTM o la combinación de tomografía de coherencia óptica y EIC, en este contexto está aún por determinar.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Di Mario C, The SH, Madretsma S, Van Suylen RJ, Wilson RA, Bom N, et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr.* 1992;5:135-46.
- Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation.* 1990;81:1575-85.
- Gussenhoven EJ, Essed CE, Frietman P, Van Egmond F, Lancée CT, Van Kappellen WH, et al. Intravascular ultrasonic imaging: histologic and echographic correlation. *Eur J Vasc Surg.* 1989;3:571-6.
- Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, Hodgson JM. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J.* 1995;129:631-7.
- Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnfsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:35-44.
- Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:106-11.
- Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1337-45.
- Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, et al. Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:339-49.
- Schartl M, Bocksch W, Koschky DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:387-92.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al.; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimuseluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
- Corros C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Alfonso F, Angiolillo D, Gómez-Hospital JA, et al. Efficacy of paclitaxel-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses. Final results of the DIABETES II trial. *Am J Cardiol.* 2005;96 Suppl S:411H.
- Sabaté M, Ferrer MC, Jiménez-Quevedo P, Gómez-Hospital JA, Costa M, Angiolillo DJ, et al. Efficacy of tacrolimus-eluting stent to prevent restenosis in diabetic patients: Final results of the DIABETES-3 trial. *Am J Cardiol.* 2006;98 Suppl 8A:117M.
- Jiménez-Quevedo P, Suzuki N, Corros C, Ferrer C, Angiolillo DJ, Alfonso F, et al. Vessel shrinkage as a sign of atherosclerosis progression in type 2 diabetes: a serial intravascular ultrasound analysis. *Diabetes.* 2009;58:209-14.
- Gundersen HJ, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc.* 1987;147:229-63.
- Abizaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, et al. First human experience with the 17betaestradiol-eluting stent: the Estrogens and Stents to Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1118-21.
- Mintz G, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1479-82.
- Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nicholls SJ, Crowe T, Kapadia S, et al. Static and serial assessments of coronary arterial remodeling are discordant: an intravascular ultrasound analysis from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am Heart J.* 2006;152:544-50.
- McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2.^a ed. London: Chapman and Hall; 1989.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:56-62.
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988;78(5 Pt1):1157-66.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103:934-40.
- Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:63-9.
- Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Hara H, et al. Soft plaque detected on intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J.* 2004;25:2026-33.
- Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, et al. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:734-41.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I, André-Fouët X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2002;106:804-8.
- Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1284-8.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002;347:5-12.
- Sobel BE. Altered fibrinolysis and platelet function in the development of vascular complications of diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 1996;3:355-60.
- Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2293-300.
- Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23:89-94.
- Toutouzas K, Markou V, Drakopoulou M, Mitropoulos I, Tsiamis E, Vavuranakis M, et al. Increased heat generation from atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes: an increased local inflammatory activation. *Diabetes Care.* 2005;28:1656-61.
- Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation.* 2001;104:163-7.
- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1512-21.
- Furman MI, Krueger LA, Linden MD, Fox ML, Ball SP, Barnard MR, et al. GPIIb-IIIa antagonists reduce thromboinflammatory processes in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost.* 2005;3:312-20.
- Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Anderson TJ, Reeves F, et al. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators. *Atherosclerosis.* 2008;197:480-6.