

Editorial

Naturaleza dinámica de las placas coronarias y resultados clínicos en pacientes diabéticos: ¿es malo el cambio de por sí?

Dynamic Nature of Coronary Plaques and Clinical Outcomes in Diabetic Patients: Is Change in Itself Bad?

Javier Sanz y George D. Dangas*

The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute y Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 28 de mayo de 2011

Los eventos cardiovasculares aterotrombóticos están relacionados no sólo con la gravedad de la estenosis luminal, sino también con la composición de la placa. Esto ha llevado al concepto de la placa vulnerable, que hace referencia a las lesiones que tienen una mayor probabilidad de rotura y de causar síndromes clínicos. Las características propias de la vulnerabilidad son el núcleo necrótico grande, la cubierta fibrosa fina o la inflamación activa, entre otras¹. La diabetes mellitus, a través de una serie de mecanismos, es un factor de riesgo bien conocido que comporta un aumento del riesgo cardiovascular^{2,3}. Estudios previos, en los que se ha utilizado la ecografía intravascular (IVUS) seriada para evaluar la aterosclerosis coronaria, han mostrado una asociación entre la presencia de diabetes y no sólo la mayor carga de placa, sino también su progresión más rápida y el remodelado constrictivo inadecuado⁴. Además, en los estudios en que se emplea histología virtual de IVUS, los pacientes diabéticos presentan núcleos necróticos más grandes y mayor prevalencia de fibroateromas de cubierta fina, únicos o múltiples^{5,6}.

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Jiménez-Quevedo et al⁷ describen los cambios de la placa en 45 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una enfermedad coronaria que fueron incluidos en tres ensayos prospectivos de *stents*, en los que se realizaron IVUS seriadas en la situación basal y tras un seguimiento de 9 meses. Los autores estudiaron 237 segmentos coronarios que contenían placas no tratadas que causaban una estenosis leve (reducción del diámetro < 25%) y estaban situadas a una distancia de al menos 10 mm de otras lesiones tratadas anteriormente con *stents*. Basándose en el aspecto en la IVUS, las lesiones se clasificaron cualitativamente como *blandas*, *fibrosas*, *calcificadas* o *mixtas*. El cambio de tipo de placa (CTP) se definió como una diferencia en la categoría asignada a la lesión al comparar la exploración de IVUS basal con la obtenida en el seguimiento. Además, los autores correlacionaron el CTP con los eventos clínicos mayores (muerte cardíaca, infarto de miocardio y

revascularización del vaso diana) durante los 12 meses siguientes. En total, se observó un CTP en 48 lesiones (20,2%). El tipo de placa más frecuente en situación basal fue el *mixto* (39,2%), y el CTP se produjo con mayor frecuencia en ese subtipo (52,1%). Las placas mixtas evolucionaron a cualquiera de los demás fenotipos (*blando*, *fibroso* o *calcificado*), y a la inversa, estos otros tipos de placas se transformaron también, sobre todo, en placas mixtas. No hubo diferencias detectables en los cambios seriados de las áreas luminal, vascular o de la placa entre las lesiones con o sin CTP, y es importante destacar que el subtipo de placa en la situación basal no difería entre los grupos. En los análisis multivariados con la inclusión de los factores de riesgo convencionales, el tipo de enfermedad coronaria, las medicaciones recibidas, las características de la placa basal y diversos biomarcadores séricos, los valores más altos de glucohemoglobina se asociaron a la presencia de CTP (*odds ratio* [OR] = 1,25; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,56; p = 0,04), mientras que el empleo de estatinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa estaba relacionado con menor frecuencia de CTP (OR = 0,14; IC del 95%, 0,14-0,88; p = 0,02, y OR = 0,34; IC del 95%, 0,16-0,72; p = 0,004, respectivamente). Durante el seguimiento clínico de 12 meses, se produjeron eventos cardiovasculares mayores en 13 (27,1%) pacientes con CTP frente a 29 (15,3%) de los pacientes sin CTP (p < 0,001). Esto se debió principalmente a la mayor incidencia de revascularizaciones (el 20,8 frente al 13,8%; p = 0,008) y a la tendencia a menor frecuencia de infartos de miocardio (el 6,3 frente al 1,6%; p = 0,08) en los pacientes con CTP. No se produjeron muertes cardíacas en ninguno de los dos grupos. Por último, el CTP se asoció de manera independiente a los eventos cardiovasculares a 1 año, tras introducir un ajuste para edad, tipo de diabetes mellitus y enfermedad coronaria de múltiples vasos (OR = 1,9; IC del 95%, 1,3-9,9; p = 0,01).

El estudio de Jiménez-Quevedo et al⁷ aporta observaciones importantes en la aterotrombosis diabética y plantea cuestiones interesantes. En primer lugar, a pesar de las limitaciones y las capacidades de caracterización relativamente toscas de la IVUS en escala de grises, el hecho de que aproximadamente un 20% de las lesiones coronarias presentaran un cambio cualitativo durante un periodo de 9 meses resalta el carácter dinámico de la aterosclerosis coronaria y concuerda con otros datos recientemente publicados. Con el empleo de histología virtual mediante IVUS en la situación

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.01.020, Rev Esp Cardiol. 2011;64:557-63

* Autor para correspondencia: One Gustave L. Levy Place, Cardiovascular Institute, Box 1030, Nueva York, NY 10029, Estados Unidos.

Correo electrónico: George.Dangas@mssm.edu (G.D. Dangas).

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

basal y tras un seguimiento de 12 meses, un estudio reciente ha examinado 216 lesiones «no culpables» caracterizadas por una carga de placa > 40% en 99 pacientes (un 31% de ellos diabéticos). Las lesiones coronarias evolucionaron a un tipo diferente con una frecuencia entre 0 y el 75% según el tipo de placa basal. Los fibroateromas con una cubierta fina fueron los que mostraron un carácter más dinámico: de las 20 identificadas en la situación basal, 15 (75%) presentaron una transformación a un fenotipo teóricamente más estable al cabo de 12 meses. En cambio, 12 nuevos fibroateromas con cubierta fina se desarrollaron a partir de áreas de engrosamiento de la íntima previas o fibroateromas de cubierta gruesa⁸.

Otra observación interesante del presente estudio es que las placas evolucionaran no sólo a subtipos más «inestables» (es decir, placas blandas), sino también con frecuencia a fenotipos teóricamente más «estables» (es decir, calcificación de lesiones fibrosas). Se podría pensar que estos cambios en sentido contrario se asociarían a un mayor o menor número de eventos, respectivamente, en el seguimiento, y que probablemente sus efectos se contrarrestarían en cuanto a las repercusiones clínicas. Sin embargo, y aunque el estudio tuvo una potencia estadística insuficiente para evaluar los efectos de CTP específicos, fue la presencia de CTP frente a su ausencia lo que se relacionó de manera independiente con los eventos cardiovasculares. De igual modo, hubiera sido de esperar que los pacientes con lesiones «vulnerables», como las placas blandas que no experimentaron CTP, continuaran presentando un mayor riesgo de eventos clínicos. No parece que fuera así, puesto que los autores especifican (datos no presentados) que la distribución del tipo de placa basal era comparable en los pacientes con y sin CTP. No obstante, los resultados continuaron siendo inferiores en los pacientes en que no hubo evolución del tipo de lesión. Ciertamente, la ausencia de cambio en las placas coronarias blandas «no culpables» en periodos similares se ha descrito ya anteriormente en otros estudios⁹. Estas observaciones plantean la hipótesis de que el CTP (con el paso a un fenotipo más «estable» o «vulnerable») puede reflejar un tipo de enfermedad más activo o dinámico, y tal vez más nocivo de por sí. Las estatinas, los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa y otros tratamientos, a través de diversos mecanismos hipolipemiantes, antitrombóticos, antiinflamatorios, etc., podrían ser útiles para amortiguar el sistema, no necesariamente mediante su transformación en otro menos «vulnerable», sino simplemente en otro menos dinámico. Esta posibilidad merecería un examen más detenido en estudios prospectivos más amplios, en especial para validarlo con variables de valoración estrictas (muerte e infarto de miocardio) en vez de con el criterio menos objetivo de «necesidad de revascularización».

En el presente estudio, el deterioro del control metabólico, reflejado en un valor superior de las concentraciones de glucohemoglobina, se asoció también a un CTP más frecuente. Aunque son biológicamente plausibles, estos resultados deben interpretarse en el contexto de los ensayos clínicos recientes que indican que una reducción más intensiva de la glucosa no se traduce necesariamente en una mejora del pronóstico cardiovascular, en especial en los pacientes con una diabetes mellitus más avanzada^{10,11}. Además, la diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente se asoció al CTP en el análisis univariable en este estudio, aunque ello dejó de ser estadísticamente significativo tras introducir un ajuste respecto a otras covariables. Se han descrito diferencias de efecto de distintas estrategias de reducción de la glucosa no sólo en cuanto a la progresión de la placa evaluada mediante IVUS, sino también en cuanto a los resultados clínicos¹²⁻¹⁵.

Por otra parte, recientemente se ha descrito un estudio prospectivo de lesiones coronarias intermedias consideradas «no culpables» durante un síndrome coronario agudo¹⁶. En él se

identificó el área luminal mínima en la IVUS inferior a 4 mm², el porcentaje de carga de placa superior al 70% y el diagnóstico de núcleo necrótico basado en un algoritmo de histología virtual como factores predictivos de futuros eventos coronarios, principalmente de nuevas intervenciones de revascularización para síntomas de angina recurrentes. Habría sido muy útil disponer de un informe específico sobre los citados parámetros derivados de la IVUS en el actual estudio.

En el futuro, otras investigaciones de interés podrían centrarse en la posible influencia de fármacos orales específicos (es decir, glitazonas, metformina, etc.) en los cambios dinámicos del tipo de placa. Por último, sería interesante evaluar si pueden reproducirse asociaciones similares entre el CTP y los resultados en el contexto de la aterotrombosis no diabética.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:525-7.
- Fuster V, Ibáñez B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8:35-44.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:255-62.
- Philipp S, Bose D, Wijns W, Marso SP, Schwartz RS, König A, et al. Do systemic risk factors impact invasive findings from virtual histology? Insights from the international virtual histology registry. *Eur Heart J*. 2010;31:196-202.
- 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.
- Jiménez-Quevedo P, Suzuki N, Corros C, Ferrer MC, Angiolillo DJ, Alfonso F, et al. Evaluación de los cambios dinámicos de las placas coronarias y sus consecuencias clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de ecografía intravascular seriada. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:557-63.
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-7.
- Lee SY, Mintz GS, Kim SY, Hong YJ, Kim SW, Okabe T, et al. Attenuated plaque detected by intravascular ultrasound: clinical, angiographic, and morphologic features and post-percutaneous coronary intervention complications in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:65-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410-8.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
- Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, García-García HM, Van Es GA, et al.; APPROACH Study Group. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation*. 2010;121:1176-87.
- Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
- Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304:411-8.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.