

En la necesidad se reconoce al verdadero amigo. El problema de los *stents* farmacoactivos, la diabetes y los vasos pequeños

Adnan Kastrati, Shpend Elezi y Albert Schömig

Deutsches Herzzentrum and 1. Medizinische Klinik rechts der Isar Technische Universität. Múnich.
Alemania.

Está firmemente demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tratados con angioplastia con balón o con implantación de *stents* convencionales (STC) presentan una evolución clínica y angiográfica menos favorable que la obtenida en pacientes no diabéticos^{1,2}. Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de reestenosis y su seguimiento clínico está caracterizado por una mayor incidencia de muerte, infarto de miocardio y reintervenciones³. Por tanto, la diabetes en sí misma y la frecuente coexistencia de otros importantes factores de riesgo etiquetan a los individuos con esta enfermedad como pacientes altamente complejos que representan un reto para la cardiología intervencionista moderna. En los últimos años, los *stents* farmacoactivos (STF) han sido utilizados crecientemente en los pacientes diabéticos. Diversos estudios bien diseñados han analizado la evolución de los pacientes diabéticos tratados con STF. De forma consistente, análisis de subgrupos del estudio RAVEL⁴, el estudio DIABETES⁵ y análisis de subgrupos de los estudios TAXUS II, IV, V y VI⁶ y SIRIUS⁷ demostraron la superioridad de los STF frente a los STC en la reducción de la necesidad de revascularización del vaso tratado, aunque no lograron mostrar un claro beneficio sobre la mortalidad de estos pacientes diabéticos durante el tiempo de seguimiento analizado.

Además de la diabetes, los vasos pequeños son otro importante reto terapéutico; el tratamiento de lesiones en arterias coronarias pequeñas es complejo y con frecuencia decepcionante con todas las modalidades de intervención percutánea. La revascularización mediante cirugía de *bypass* aortocoronario es técnicamente

compleja y se asocia con altas tasas de fracaso, mientras que la revascularización con angioplastia convencional con balón² y con STC^{1,8} se asocia con una alta tasa de complicaciones y reestenosis. El mayor problema de los vasos de pequeño tamaño es su limitada capacidad de acomodar la pérdida luminal tardía que se produce tras la implantación de *stents*, cuya magnitud es independiente del calibre del vaso. Por tanto, la superioridad de los STF sobre los STC, demostrada tanto en estudios específicos como en los análisis de subgrupos de pacientes con vasos pequeños⁹⁻¹¹, no ha llegado por sorpresa.

Hay una importante evidencia que indica el mayor riesgo de reestenosis asociado con la presencia de diabetes y con vasos de pequeño calibre; de hecho, ambos factores pueden ser utilizados como una «prueba de esfuerzo» que podría ayudar a comparar la efectividad relativa de diferentes dispositivos de tratamiento coronario, incluidos los STF^{12,13}. Debemos agradecer a los autores del artículo publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA¹⁴ haber combinado la diabetes y los vasos pequeños en su análisis, creando así un escenario de particular riesgo que, por otra parte, no es infrecuente en la práctica diaria de la cardiología intervencionista. Los pacientes que presentan ambos factores son los que más necesitan una modalidad de tratamiento capaz de reducir de forma efectiva su inherente mayor riesgo de reestenosis. Por primera vez se nos presenta un estudio enfocado hacia la evaluación de las intervenciones en vasos realmente de pequeño diámetro, con un valor medio de tan sólo 1,9 mm. Hasta el momento, incluso los estudios específicos sobre intervenciones en vasos pequeños han mostrado valores medios del calibre del vaso de referencia claramente superiores al límite de 2 mm. Para hacerse una idea del terreno sobre el que Jiménez-Quevedo et al¹⁴ han trabajado, basta considerar que con una pérdida tardía de 1 mm, típica en los STC, más de la mitad de sus pacientes asignados a recibir STC podrían haber presentado reestenosis. Nos hemos visto felizmente sorprendidos al ver una pérdida luminal tardía *intra-stent* de 0,64 mm y una incidencia de

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1000-7

Correspondencia: Dr. A. Kastrati.
Deutsches Herzzentrum München.
Lazarettstr. 36, 80636 Munich, Germany.
Correo electrónico: kastrati@dhm.mhn.de

reestenosis angiográfica del 39,1% en los pacientes tratados con STC, a pesar de que el STC utilizado en este estudio no tiene una reputación de ser un *stent* con baja pérdida luminal tardía¹⁵. Sin embargo, no nos ha sorprendido ver la irrelevante pérdida luminal tardía del grupo de pacientes tratados con STF en este estudio¹⁴. De forma acorde con la relación descrita entre la pérdida luminal tardía y la reestenosis¹⁶, se obtuvo una reducción del riesgo de reestenosis angiográfica y clínica > 75% con el uso de este STF (*stent* liberador de sirolimus [STS])¹⁴. Aunque los datos presentados no muestran una ventaja en cuanto a la mortalidad asociada al tratamiento con STF en este subgrupo de pacientes de alto riesgo, las limitaciones en cuanto al número de casos y al tiempo de seguimiento no permiten realizar una valoración completa de este aspecto. Estudios previos han demostrado que la ausencia de reestenosis tras la implantación de *stents* se asocia con una mejor supervivencia a largo plazo¹⁷. Por tanto, debemos esperar a períodos de seguimientos más prolongados con la esperanza de que los STF sean capaces de mejorar no sólo la calidad, sino también la esperanza de vida. Nuestro entusiasmo en este sentido queda parcialmente reprimido por los hallazgos de ecografía intravascular que demuestran una elevada incidencia de aposición incompleta tardía de los STF¹⁴. Aunque el significado clínico de este hallazgo en este subgrupo particular de pacientes diabéticos con vasos pequeños es, de momento, desconocido, hay –al menos teóricamente– un riesgo aumentado de trombosis tardía del *stent* que justificaría la administración de un tratamiento antiplaquetario doble de forma prolongada.

Como los autores reconocen, el estudio es un análisis de subgrupos que incluye un limitado número de pacientes. Aunque desde el punto de vista científico es adecuado reclamar la realización de estudios aleatorizados más amplios en pacientes diabéticos con vasos pequeños, como se menciona en la discusión del artículo¹⁴, hay pocas posibilidades de que esto sea realizado en el futuro. La evidencia disponible es tan contundente a favor de los STF que nadie liderará una iniciativa de exponer a un amplio número de estos pacientes con alto riesgo de reestenosis al tratamiento con STC. Los hallazgos de Jiménez-Quevedo et al¹⁴ deben valorarse en el contexto de otros estudios que claramente han demostrado que cuanto mayor es el riesgo de reestenosis, mayor es el beneficio de los STF. En el estudio aleatorizado de Pache et al¹⁸, en comparación con los STC, los STF redujeron la tasa de reestenosis un 80% en los vasos < 2,8 mm de diámetro, mientras que la reducción tan sólo era del 14% en los vasos ≥ 2,8 mm. Este último estudio aleatorizado confirmó que los subgrupos de pacientes de alto riesgo proporcionan el escenario ideal que permite distinguir la efectividad de los diferentes tipos de STF. Aunque no se han encontrado diferencias significativas entre los STS y los *stents* liberadores de paclitaxel

(STP) en casos relativamente seleccionados¹⁹, son precisamente los subgrupos de alto riesgo, como los pacientes diabéticos²⁰, las lesiones en vasos pequeños²¹ y las lesiones reestenóticas²², los que acentuaron las diferencias y evidenciaron la superioridad de los STS, como posteriormente fue confirmado en una metaanálisis formal²³. Al elegir la combinación de diabetes y vasos de muy pequeño tamaño, Jiménez-Quevedo et al han empujado a los STF casi hasta el extremo de un «territorio inexplorado»²⁴. Es intuitivo pensar que la magnitud del beneficio demostrado en este estudio por los STS¹⁴ hubiera sido difícil de alcanzar con otros tipos de STF. Actualmente hay STF en uso que provocan una pérdida luminal tardía no muy diferente de la observada en el grupo tratado con STC en el presente estudio (0,64 mm)¹⁴, lo que representa un considerable *handicap* en vasos de tamaño menor de 2 mm.

El papel de la optimización del tratamiento antiplaquetario coadyuvante puede ser crucial en pacientes con diabetes y lesiones en vasos pequeños. Hay pocas dudas sobre el beneficio del pretratamiento con clopidogrel idealmente con una dosis de carga de 600 mg y con la adecuada antelación temporal, mientras que el uso de los fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa puede no ser requerido en todas las situaciones. El abciximab ha mejorado la evolución clínica de los pacientes con síndromes coronarios agudos, particularmente si presentan elevación de los biomarcadores cardíacos²⁵. Además, este tratamiento reduce la reestenosis en los pacientes diabéticos tratados con STC¹⁷, aunque todavía no conocemos si este efecto beneficioso también será observado en los pacientes tratados con STF.

Los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria requieren, independientemente del procedimiento de intervencionismo percutáneo realizado, un cuidadoso control glucémico y un tratamiento agresivo de todos los demás factores de riesgo, incluidas la hiperlipidemia, la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad. El papel real de la calidad en el control glucémico y de las opciones terapéuticas empleadas para alcanzar este objetivo están siendo evaluadas, bien como estrategias aisladas o bien en combinación con los procedimientos de revascularización (intervencionismo coronario o cirugía), en un importante estudio aleatorizado en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria²⁶.

Este subanálisis del estudio DIABETES demuestra claramente que actualmente estamos tratando a pacientes con un perfil de riesgo tan alto que tan sólo hace unos pocos años hubieran sido considerados de riesgo prohibitivo por la mayor parte de los cardiólogos intervencionistas. Esto ha sido posible por la disponibilidad de tratamientos nuevos y eficaces como los STF. Los pacientes con alto riesgo son los más necesitados de esta nueva tecnología, y sabemos bien que en la necesidad se reconoce a los verdaderos amigos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998;98:1875-80.
2. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation*. 1994;90:1239-51.
3. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1866-73.
4. 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.
5. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
6. Popma JJ. Paclitaxel eluting coronary stent trials: latest data, latest caveats. En: Popma JJ, editor. *Scripps clinic coronary interventions*. California: La Jolla; 2005.
7. 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.
8. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, Von Welsch N, et al. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. *Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries*. *Circulation*. 2000;102:2593-8.
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.
10. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García 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.
11. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
12. Elezi S, Dibra A, Mehilli J, Pache J, Wessely R, Schömig A, et al. Vessel size and outcome after coronary drug-eluting stent placement results from a large cohort of patients treated with sirolimus- or Paclitaxel- eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:262-7.
13. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniack S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113:2293-300.
14. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Gómez-Hospital JA, et al. Eficacia de la implantación del *stent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños ($\leq 2,25$ mm). Subanálisis del estudio DIABETES. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1000-7.
15. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1283-8.
16. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*. 2005;112:2833-9.
17. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627-35.
18. Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schömig A, Kastrati A. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1262-8.
19. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
20. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, Von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353:663-70.
21. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schömig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27:260-6.
22. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165-71.
23. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Goy J, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis randomized trials. *JAMA*. 2005;294:819-25.
24. Rogers C, Edelman ER. Pushing drug-eluting stents into uncharted territory: simpler than you think: more complex than you imagine. *Circulation*. 2006;113:2262-5.
25. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
26. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetics (BARI 2D) [citado 21 Ago 2006]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00006305?order=1>