

Artículo original

Evaluación del efecto sinérgico de la metformina y los inhibidores mTOR sobre la endotelización de los *stents* farmacoactivos en pacientes diabéticos

Héctor Cubero-Gallego^a, Rafael Romaguera^{a,*}, Josep Gómez-Lara^a, Joan A. Gómez-Hospital^a, Manel Sabaté^b, Eduardo Pinar^c, Montserrat Gracida^a, Gerard Roura^a, José L. Ferreiro^a, Luis Teruel^a, Cristian Tebé-Codorni^d, Pilar Jiménez-Quevedo^e, Eduard Montanya^f, Fernando Alfonso^g y Ángel Cequier^a

^a Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Departamento de Estadística, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2017

Aceptado el 24 de noviembre de 2017

On-line el 18 de mayo de 2018

Palabras clave:

Metformina
Stents farmacoactivos
Diabetes mellitus

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudios recientes en animales han demostrado que la metformina (MF) perjudica la endotelización de los *stents* farmacoactivos (SFA). Se evaluó el efecto de la MF en el recubrimiento neointimal de los SFA en pacientes diabéticos por tomografía de coherencia óptica (OCT).

Métodos: El ensayo RESERVOIR aleatorizó 116 lesiones en 112 pacientes con diabetes mellitus a *stents* liberadores de amphilimus o everolimus, a los que se realizó una OCT a los 9 meses. Los pacientes se dividieron en 3 grupos según el tratamiento hipoglucemiante recibido: a) no MF; b) MF sin insulina, y c) MF con insulina. El objetivo primario fue el porcentaje de *struts* no recubiertos.

Resultados: Diecisiete pacientes (19 lesiones) al grupo sin MF; 53 pacientes (54 lesiones) al grupo MF sin insulina y 28 pacientes (28 lesiones) al grupo MF con insulina. Las características basales fueron comparables, aunque los pacientes del grupo MF sin insulina tuvieron un mejor control glucémico ($p < 0,01$). Por OCT la frecuencia relativa de *struts* no recubiertos fue comparable entre grupos ($3,07 \pm 4,80\%$ frente a $2,23 \pm 4,73\%$ frente a $3,43 \pm 6,69\%$ respectivamente, $p = 0,48$). El análisis multivariante confirmó que la MF no altera el recubrimiento de los SFA (OR = 1,49; IC95%, 0,71-3,08, $p = 0,29$). La angiografía cuantitativa tampoco mostró efecto de la MF sobre la pérdida luminal tardía, mientras que el tratamiento con insulina sí se asoció a una mayor pérdida luminal tardía ($p = 0,02$).

Conclusiones: El uso de MF no perjudica el recubrimiento neointimal de los SFA en diabéticos independientemente de que reciban o no tratamiento con insulina. De acuerdo a nuestros resultados, el uso de MF parece no estar desaconsejado en estos pacientes.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

In Vivo Evaluation of the Synergic Effect of Metformin and mTOR Inhibitors on the Endothelial Healing of Drug-eluting Stents in Diabetic Patients

ABSTRACT

Introduction and objectives: Recent animal studies have shown metformin (MF) to impair endothelialization of drug-eluting stents (DES). The aim of this study was to evaluate the effect of MF on the healing of DES in human coronary arteries of patients with diabetes mellitus by optical coherence tomography (OCT).

Methods: The RESERVOIR trial randomized 116 lesions in 112 patients with diabetes mellitus to amphilimus- or everolimus-eluting stents and included mandatory OCT at 9 months of follow-up. Patients were divided in 3 groups according to the glucose-lowering agents received: a) no MF; b) MF in noninsulin treated patients, and c) MF in insulin-treated patients. The primary safety endpoint was the rate of uncovered stents.

Keywords:

Metformin
Drug-eluting stents
Diabetes mellitus

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: rafaromaguera@gmail.com (R. Romaguera).

Results: Seventeen patients with 19 lesions did not receive MF, whereas MF was administered to 53 noninsulin treated patients (54 lesions) and 28 insulin-treated patients (28 lesions). Baseline characteristics were comparable, although noninsulin treated patients who received MF had better glycemic control ($P < .01$). By OCT, rates of uncovered struts were comparable between groups ($3.07 \pm 4.80\%$ vs $2.23 \pm 4.73\%$ vs $3.43 \pm 6.69\%$, respectively; $P = .48$). Multivariate models confirmed that MF had no effect on the healing of DES (OR, 1.49, 95%CI, 0.71-3.08; $P = .29$). Similarly, quantitative angiography showed no effect of MF on late lumen loss, whereas patients treated with exogenous insulin had greater late lumen loss ($P = .02$).

Conclusions: Metformin use does not impair endothelial healing of DES in patients with both insulin- and noninsulin-treated diabetes mellitus. According to these results, MF should not be discouraged in these patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus
DMTI: diabetes mellitus tratados con insulina
MF: metformina
mTOR: diana de rapamicina de mamífero
NI: neointima
SFA: *stent* farmacológico

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan un aumento del riesgo de eventos coronarios tras una intervención coronaria percutánea^{1,2}. El uso de *stents* farmacológicos (SFA) en estos pacientes se asocia con una significativa reducción de eventos, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento³. Sin embargo, la DM es un factor predictivo de trombosis del SFA claramente identificado, lo cual puede tener entre otras causas la falta de endotelización del *strut*⁴.

La metformina (MF), una biguanida sensibilizante a la insulina, inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y produce la activación de la proteincinasa activada por el 5'-monofosfato de adenosina, lo cual da lugar a la inhibición del complejo 1 de diana de rapamicina de mamífero (mTOR) y su sustrato, la S6-cinasa⁵. Así pues, la MF y los inhibidores de mTOR procedentes de la elución de la mayoría de los SFA (como sirolimus o everolimus) tienen unas vías de señalización convergentes comunes. En consecuencia, la asociación de sirolimus y MF podría actuar de manera sinérgica y deteriorar la endotelización tras la colocación del *stent*. En cambio, los pacientes con DM, en especial los tratados con insulina, presentan un crecimiento exagerado de la neointima (NI) y no una falta de endotelización, de modo que la combinación de MF e inhibidores de mTOR puede aumentar su eficacia.

En estudios clínicos previos se ha demostrado una reducción significativa de la endotelización del *stent* en los animales no diabéticos tratados con MF^{5,6}. Sin embargo, el efecto de la MF en la endotelización del *strut* en el ser humano no se ha evaluado hasta ahora mediante técnicas de imagen intracoronarias. El objetivo de este estudio es comparar el efecto de la MF en la endotelización de los SFA mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con diabetes mellitus tratada con insulina (DMTI) y no tratada con insulina (DMNTI).

MÉTODOS

Población del estudio

Se incluyó en el presente estudio a todos los pacientes del ensayo RESERVOIR⁷ evaluados mediante OCT a los 9 meses de

seguimiento. Anteriormente se ha publicado una descripción completa del ensayo⁷. De forma resumida, el RESERVOIR es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y prospectivo cuyo objetivo fue comparar la endotelización de 2 SFA diferentes mediante OCT en 112 pacientes con DM⁸. Formaban la población diana los pacientes diabéticos con un cuadro documentado de isquemia silente, angina estable, angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Los criterios de exclusión principales fueron los pacientes con DM tratados únicamente con dieta y cambios del estilo de vida, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, estenosis de arteria principal izquierda o descendente izquierda en el *ostium*, bifurcaciones grandes, lesiones muy calcificadas, reestenosis del *stent*, insuficiencia renal crónica o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 30\%$. De un total de 112 pacientes aleatorizados, a los 9 meses se dio seguimiento con exploraciones angiográficas y por OCT a 98 pacientes (101 lesiones). Los resultados de la OCT mostraron que la formulación del fármaco con un portador anfífilo (*stents* liberadores de anfilimus, CID Saluggia; Italia)⁹ proporcionaba una eficacia no inferior a la de la liberación clásica a partir de polímeros duraderos (*stents* liberadores de everolimus, Abbott Vascular; Illinois, Estados Unidos).

Todos los pacientes fueron objeto de seguimiento por un endocrinólogo durante todo el estudio. Se determinó un perfil metabólico completo, que incluía los valores de índice de masa corporal, creatinina, glucohemoglobina, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, en la situación inicial y en el momento del seguimiento angiográfico. El tratamiento de la DM se realizó según las recomendaciones de tratamiento estándar de la guía de práctica clínica europea sobre la DM¹⁰.

Se dividió a los pacientes en 3 grupos según los fármacos hipoglucemiantes recibidos durante el seguimiento del estudio: a) pacientes no tratados con MF; pacientes tratados con MF, luego divididos en función del uso de insulina exógena; b) pacientes tratados con MF pero que no recibían insulina exógena, y c) pacientes tratados con insulina y también con MF.

Variables de valoración y definiciones del estudio

La sinergia entre la MF y los inhibidores de mTOR para inhibir la cicatrización de la neointima se evaluó en este estudio mediante la frecuencia relativa de *struts* no cubiertos según la evaluación realizada mediante OCT en el seguimiento a los 9 meses (objetivo principal). Los *struts* se clasificaron como no cubiertos si alguna parte del *strut* mostraba una exposición visible a la luz del vaso, o como cubiertos si había una capa de tejido visible sobre la totalidad de las superficies de reflexión¹¹. La obstrucción de volumen de NI se utilizó como objetivo de eficacia para valorar la inhibición de la hiperplasia de la NI. La obstrucción de volumen de neointima se

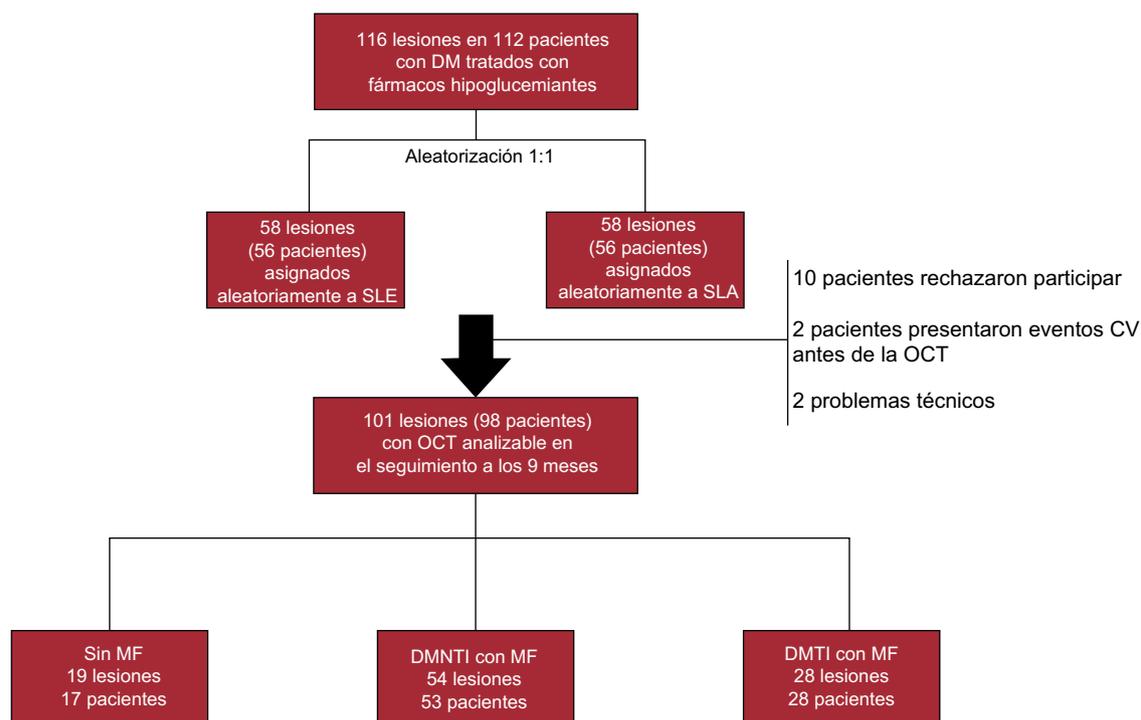


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; MF: metformina; OCT: tomografía de coherencia óptica; SLA: *stent* liberador de anfilimus; SLE: *stent* liberador de everolimus.

definió como el volumen de NI (mm^3) dividido por el volumen del *stent* (mm^3) multiplicado por 100¹¹. Otros objetivos fueron la frecuencia relativa de los *struts* con mala aposición, la frecuencia relativa de los *struts* no cubiertos y con mala aposición, el grosor de la NI, la obstrucción de área máxima de la NI evaluada mediante OCT y la pérdida tardía en el *stent* angiográfica⁸.

Análisis angiográfico y por tomografía de coherencia óptica

Analistas con experiencia, a los que se ocultó el tratamiento médico recibido por los pacientes para la DM, realizaron el análisis cuantitativo en un laboratorio central (BARCICORE Lab, Barcelona, España)¹², mediante un programa informático dedicado para análisis de las coronariografías (CAAS versión 5.9, Pie Medical BV; Maastricht, Países Bajos).

Analistas también experimentados, a los que se ocultó los datos clínicos, analizaron los datos de OCT en el mismo laboratorio central (BARCICORE Lab, Barcelona, España) por con un programa comercial (LightLab Imaging, St. Jude Medical Inc.) aplicado *offline*. Se analizaron, con métodos ya descritos, cortes transversales a intervalos de 1 mm en el interior del segmento del *stent* y en los 5 mm proximales y distales a los límites del *stent*. No se tuvieron en cuenta para el análisis los fotogramas con *stents* solapados u orígenes de ramas laterales. En los vasos con una oclusión total que no se asociaba con una trombosis del *stent*, se consideró que toda la longitud del *stent* estaba ocupada por hiperplasia de la NI¹³.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar, a menos que se indique otra cosa. Las variables discretas se expresan mediante frecuencia y porcentaje del grupo. Las características iniciales se compararon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fischer

para las variables discretas y con un ANOVA (análisis de la varianza) para las variables continuas. Se utilizó un ajuste de Bonferroni para las comparaciones múltiples entre los grupos. Para evaluar el efecto sinérgico de los inhibidores de mTOR y la MF teniendo en cuenta la falta de independencia de los *struts* en las lesiones, se usaron modelos de ecuaciones de estimación generalizada y un análisis no paramétrico de los datos agregados¹⁴. Los modelos de ecuaciones de estimación generalizada se elaboraron con un anidado de los *struts* con lesiones y utilizando los grupos de tratamiento y el tipo de *stent* utilizado según la aleatorización como covariables. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ para todas las comparaciones.

RESULTADOS

Entre octubre de 2012 y octubre de 2013, se incluyó a 98 pacientes (101 lesiones) para el estudio y se llevó a cabo una evaluación por OCT en el seguimiento a los 9 meses; 17 pacientes (19 lesiones) no recibieron MF, mientras que se prescribió MF a 53 con DMNTI (54 lesiones) y 28 con DMTI (28 lesiones) (figura 1).

Las características clínicas iniciales y de la intervención se muestran en la tabla 1 y la tabla 2. Es de destacar que un 60% de los pacientes del grupo sin MF recibían tratamiento con insulina. En consecuencia, el control de la glucemia tendió a ser mejor en el grupo tratado tan solo con MF ($p = 0,06$). La frecuencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares fue mayor entre los pacientes con DMTI. En cambio, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad fueron similares en ambos grupos ($p > 0,50$ en todos los casos).

Características en la angiografía cuantitativa

Las características angiográficas se presentan en la tabla 3. Tras el implante del *stent*, el diámetro del vaso de referencia, el diámetro luminal mínimo y la ganancia aguda fueron similares en todos los grupos. En el seguimiento a los 9 meses, la pérdida luminal tardía

Tabla 1
Características basales y perfil metabólico

Característica	No MF 17 pacientes 19 lesiones	MF + DMNTI 53 pacientes 54 lesiones	MF + DMTI 28 pacientes 28 lesiones	p
Edad (años)	66,9 ± 9,1	66,8 ± 9,5	67,3 ± 9,1	0,97
Mujeres	4 (23,5)	10 (18,9)	10 (35,7)	0,24
Factores de riesgo				
Hipertensión	15 (88,2)	45 (84,9)	24 (85,7)	0,94
Hiperlipemia	14 (82,4)	42 (79,2)	24 (85,7)	0,77
Tabaquismo en algún momento	9 (52,9)	30 (56,6)	19 (67,9)	0,83
Perfil metabólico				
Índice de masa corporal	29,6 ± 4,2	28,7 ± 3,7	30 ± 3,2	0,26
Glucohemoglobina ^a	7,9 ± 1,3	7,2 ± 0,9	7,8 ± 1,2	0,01
cLDL	79,6 ± 27,6	81,3 ± 27,3	89,1 ± 37,6	0,48
cHDL	35,7 ± 7,3	36,7 ± 7,9	34,9 ± 8,3	0,60
Creatinina	0,97 ± 0,17	0,98 ± 0,27	0,95 ± 0,27	0,86
Complicaciones vasculares				
Complicaciones microvasculares	4 (23,5)	9 (17,0)	12 (42,9)	0,04
IM previo	3 (17,6)	16 (30,2)	9 (32,1)	0,54
ICP previa	3 (17,6)	18 (34,0)	16 (57,1)	0,02
CABG previa	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (3,6)	0,71
Ictus previo	2 (11,8)	9 (17,0)	3 (10,7)	0,71
EVP	5 (29,4)	6 (11,3)	8 (28,6)	0,09
Tratamiento de la diabetes				
Insulina	10 (58,8)	0 (0,0)	28 (100,0)	< 0,01
Biguanidas	0 (0)	53 (100)	28 (100)	< 0,01
Dosis diaria de MF	0	2170 ± 437,3 ^b	2119 ± 414,9 ^b	< 0,01
Sulfonilurea	7 (41,2)	17 (32,1)	3 (10,7)	0,05
Meglitinidas	2 (11,8)	4 (7,5)	1 (3,6)	0,58
Tiazolidinedionas	0	0	0	
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	0	0	0	
DPP4	3 (17,6)	10 (18,9)	3 (10,7)	0,63
Estatinas (cualquiera)	16 (94,1)	53 (100,0)	27 (96,4)	0,26
IECA	15 (88,2)	40 (75,5)	20 (71,4)	0,42

CABG: cirugía de *bypass* arterial coronario; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; EVP: enfermedad vascular periférica; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; MF: metformina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Intragrupos MF + DMNTI frente a no MF, p = 0,06; MF + DMNTI frente a MF + DMTI, p = 0,06.

^b Intragrupos p > 0,05.

en el segmento fue significativamente menor en los pacientes con DMNTI tratados con MF que en los pacientes con DMTI tratados con MF (p < 0,01), mientras que no hubo diferencias entre los pacientes con DMNTI tratados y no tratados con MF (p = 1,0). Los pacientes tratados con insulina presentaron una pérdida tardía significativamente mayor que la de los nunca tratados con insulina (p = 0,02) (figura 2).

Tomografía de coherencia óptica

Los resultados de la OCT se presentan en la tabla 4, la figura 3 y la figura del material suplementario. Se dispuso de datos de volumen de neointima analizables de todos los pacientes; sin embargo, no fue posible evaluar la cobertura del *strut* en 1 paciente del grupo sin tratamiento de MF debido a problemas técnicos. Los resultados en cuanto al objetivo principal, es decir, la frecuencia relativa de *struts* no cubiertos, fue similar en los 3 grupos (el 3,07 ± 4,80% de los pacientes sin tratamiento de MF frente al 2,23 ± 4,73% del grupo de DMNTI + MF frente al 3,43 ± 6,69% del grupo de DMTI +

MF; p = 0,48). Los modelos de ecuaciones de estimación generalizada confirmaron la ausencia de asociación entre la MF y la frecuencia relativa de *struts* no cubiertos, con independencia del uso de tratamiento con insulina o del tipo de *stent* asignado durante la aleatorización del estudio (*odds ratio* [OR] = 1,49; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,71-3,08; p = 0,29). De igual modo, la obstrucción del volumen de NI (objetivo de eficacia respecto a la combinación de fármacos) fue también similar en todos los grupos (p = 0,87).

Resultados clínicos

Se dispuso de un seguimiento clínico de todos los pacientes a los 12 meses (tabla 5). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los objetivos preespecificados, si bien numéricamente hubo más revascularizaciones del vaso diana en el grupo sin MF y en el de DMTI + MF (el 15,8 y el 14,3% respectivamente, en comparación con el 5,6% del grupo de DMNTI + MF; p = 0,28).

Tabla 2
Características clínicas y de la intervención

Características	No MF 17 pacientes 19 lesiones	MF + DMNTI 53 pacientes 54 lesiones	MF + DMTI 28 pacientes 28 lesiones	p
<i>Forma de presentación clínica</i>				0,44
Estable	6 (35,3)	28 (52,8)	13 (46,4)	
SCA	11 (65,7)	25 (47,2)	15 (53,6)	
<i>Fracción de eyección del VI</i>	60,0 ± 8,0	58,3 ± 7,6	56,4 ± 9,9	0,4
<i>Inhibidor del P2Y₁₂</i>				0,04
Clopidogrel	11 (64,7)	44 (83,0)	26 (92,9)	
Prasugrel	6 (35,3)	6 (11,3)	2 (7,1)	
Ticagrelor	0 (0,0)	3 (5,7)	0 (0,0)	
Ácido acetilsalicílico	17 (100)	53 (100)	28 (100)	
<i>Inhibidores de la GPIIb/IIIa</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	0,08
<i>Acceso radial</i>	17 (100,0)	44 (83,0)	24 (85,7)	0,19
<i>Número de vasos sanguíneos afectados</i>	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,49
<i>Vaso diana</i>				0,74
DA	7 (36,8)	22 (40,7)	12 (42,9)	
CX	5 (26,3)	20 (37,0)	8 (28,6)	
CD	7 (36,8)	12 (22,2)	8 (28,6)	
<i>Lesión de tipo B2/C</i>	6 (31,6)	17 (31,5)	13 (46,4)	0,78
<i>Volumen total de contraste (ml)</i>	229,6 ± 80,5	236,6 ± 93,9	230,1 ± 74,8	0,92
<i>Asignado aleatoriamente a SLE</i>	10 (52,6)	25 (46,3)	15 (53,6)	0,78
<i>Longitud total del stent</i>	20,5 ± 6,9	22,6 ± 7,9	18,5 ± 6,1	0,05
<i>Diámetro del stent</i>	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,3	3 ± 0,3	0,44
<i>Número de stents/lesión</i>	1,05 ± 0,23	1,13 ± 0,34	1,04 ± 0,29	0,31
<i>Presión máxima del balón</i>	16,1 ± 2,8	16,5 ± 2,5	16,5 ± 2,5	0,82
<i>Posdilatación</i>	3 (15,8)	9 (16,7)	5 (17,9)	0,98
<i>Éxito angiográfico</i>	19 (100)	53 (98,1)	28 (100)	0,64

CD: arteria coronaria derecha; CX: arteria circunfleja; DA: arteria coronaria descendente anterior; DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; MF: metformina; SCA: síndrome coronario agudo; SLE: *stent* liberador de everolimus; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en el que se evalúa el papel de la MF en la endotelización de los SFA mediante técnicas de imagen intravasculares en el ser humano. Los principales resultados de este estudio son: a) el uso de MF no se asocia con un deterioro de la cicatrización de la NI en los SFA en el ser humano con DM, y b) los pacientes tratados con insulina presentaron en el seguimiento unos resultados angiográficos significativamente peores que los de pacientes no tratados con insulina exógena.

Los estudios previos realizados en animales indicaban que la MF puede inhibir la endotelización después de un implante de *stents* liberadores de fármacos limus, y por consiguiente, esta combinación puede aumentar el riesgo de trombosis del *stent*^{5,6}. Es de destacar que estos estudios se realizaron en modelos de animales no diabéticos. En cambio, nuestros resultados se obtuvieron en arterias coronarias humanas de pacientes diabéticos. Es importante señalar que el engrosamiento de la íntima se regula por la p27^{Kip1} (un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina), que está aumentada en las células de músculo liso vascular quiescentes e inhibe la proliferación celular vascular y la migración celular. En el ser humano sin DM, una lesión vascular como la causada por el despliegue de un *stent* produce una degradación de la proteína p27^{Kip1} de un modo dependiente de mTOR, lo cual induce una proliferación y migración que permite la endotelización del *stent*¹⁵. Así pues, la sinergia entre la MF y los inhibidores de mTOR puede aumentar la concentración de p27^{Kip1}, lo cual inhibe de manera potente la endotelización del *stent*. En cambio, en los pacientes con

DM, la cantidad de ARN mensajero de la p27^{Kip1} suele mostrar una reducción debido a un aumento de la actividad de la cinasa de respuesta de señal extracelular¹⁵, que fomenta el crecimiento de la NI con independencia de la inhibición de mTOR (un proceso denominado «resistencia a la inhibición de mTOR»)¹⁶. En consecuencia, aunque la combinación de MF + *stents* liberadores de fármacos limus puede reducir la endotelización del *stent* en los mamíferos no diabéticos, este efecto no parece tener trascendencia clínica en el ser humano con DM, probablemente porque la concentración de p27^{Kip1} está reducida a pesar de la inhibición de mTOR.

Nuestros resultados coinciden con los de un estudio de Lipinski et al.¹⁷, que observaron unas tasas de trombosis del *stent* similares en los pacientes tratados y no tratados con MF en una cohorte retrospectiva de pacientes con DM no insulino dependiente. Sin embargo, estos autores señalaban que la falta de asociación entre la MF y la trombosis del *stent* se debía a los efectos antiinflamatorios de la MF, y también a que el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble puede superar la mala endotelización en casos con tratamiento de MF. No obstante, nuestro estudio muestra que se produce una cobertura endotelial en las arterias coronarias humanas de pacientes con DM independientemente del uso de MF.

A los pacientes tratados con insulina se los ha excluido sistemáticamente de los análisis previos. Así pues, nuestro estudio es también el primero en el que se evalúa el efecto de la MF en los pacientes con DMTI (grupo 3). Los pacientes tratados con insulina suelen ser pacientes con una DM de más tiempo de evolución y a menudo con un mayor grado de resistencia a la insulina^{18,19}. De

Tabla 3

Resultados emparejados de la angiografía coronaria cuantitativa

	No MF 17 pacientes 19 lesiones	MF + DMNTI 53 pacientes 54 lesiones	MF + DMTI 28 pacientes 28 lesiones	p
Antes de la intervención índice				
DVR (mm)	2,48 ± 0,40	2,63 ± 0,49	2,64 ± 0,55	0,49
DLM (mm)	0,90 ± 0,42	0,86 ± 0,39	1,01 ± 0,34	0,23
Estenosis del diámetro, %	64,22 ± 15,96	67,61 ± 13,04	61,32 ± 12,65	0,13
Después de la intervención índice				
DLM (mm)				
En el stent	2,34 ± 0,31	2,45 ± 0,33	2,55 ± 0,42	0,12
En el segmento	1,95 ± 0,49	2,08 ± 0,51	2,18 ± 0,48	0,31
Estenosis del diámetro				
En el stent	6,92 ± 14,11	5,29 ± 11,63	4,75 ± 10,34	0,82
En el segmento	21,31 ± 10,03	19,89 ± 10,33	17,20 ± 5,60	0,29
Ganancia aguda (mm)				
En el stent	1,43 ± 0,52	1,59 ± 0,40	1,55 ± 0,32	0,37
En el segmento	1,05 ± 0,64	1,22 ± 0,51	1,18 ± 0,52	0,49
Seguimiento a los 9 meses				
DVR (mm)	2,52 ± 0,39	2,61 ± 0,47	2,57 ± 0,52	0,76
DLM (mm)				
En el stent	2,09 ± 0,62	2,34 ± 0,40	2,24 ± 0,63	0,19
En el segmento	1,83 ± 0,62	2,06 ± 0,46	1,83 ± 0,58	0,10
Pérdida luminal tardía (mm)				
En el stent	0,25 ± 0,62	0,10 ± 0,22	0,32 ± 0,58	0,09
En el segmento	0,13 ± 0,66	0,02 ± 0,33 ^a	0,35 ± 0,55 ^a	0,01
Estenosis del diámetro (%)				
En el stent	16,31 ± 22,14	9,23 ± 11,45	9,80 ± 25,06	0,35
En el segmento	26,44 ± 21,15	19,78 ± 9,29	23,27 ± 1418,50	0,23
Reestenosis binaria ^b				
En el stent	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (7,1)	0,16
En el segmento	1 (5,6)	1 (1,9)	2 (7,1)	0,48

DLM: diámetro luminal mínimo del vaso; DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; DVR: diámetro del vaso de referencia; MF: metformina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Intragrupos MF + DMNTI frente a MF + DMTI; $p < 0,01$.

^b Estenosis $\geq 50\%$ del diámetro.

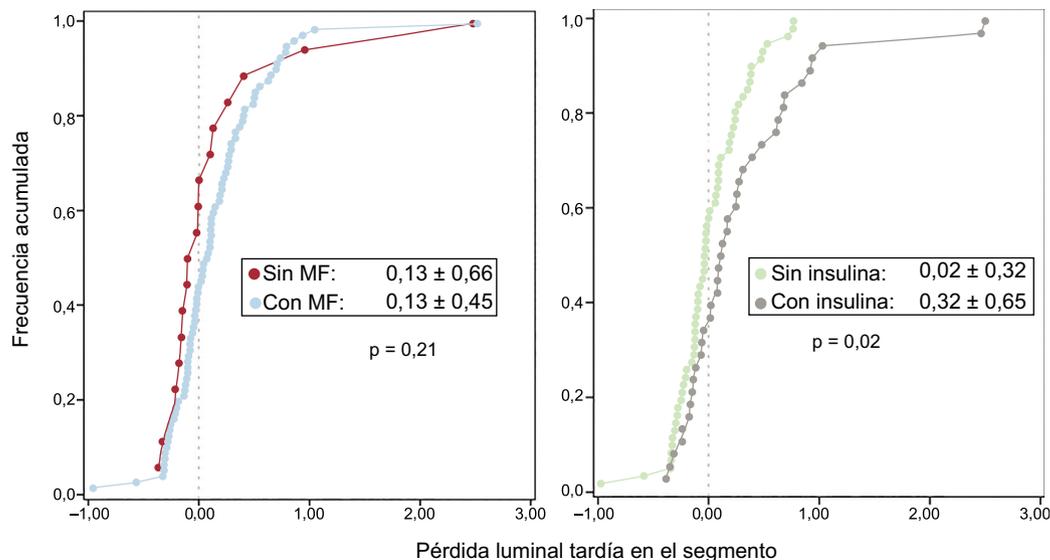


Figura 2. Frecuencia acumulada de pérdida luminal tardía en el interior del segmento, determinada mediante la angiografía coronaria cuantitativa, en función de que el paciente recibiera tratamiento con metformina (izquierda) o con insulina exógena (derecha). MF: metformina.

Tabla 4
Resultados de la tomografía de coherencia óptica

	No MF 17 pacientes 19 lesiones 2922 <i>struts</i>	MF + DMNTI 53 pacientes 54 lesiones 9866 <i>struts</i>	MF + DMTI 28 pacientes 28 lesiones 4483 <i>struts</i>	p
Volumen de la luz (mm ³)	105,2 ± 41,3	121,5 ± 52,5	119,1 ± 62,3	0,63
Volumen del <i>stent</i> (mm ³)	119,9 ± 44,8	137,9 ± 56,3	133,8 ± 67,0	0,66
Volumen de NI (mm ³)	14,6 ± 7,4	16,4 ± 9,1	14,7 ± 7,5	0,72
OVN (%)	17,9 ± 21,3	12,6 ± 6,2	14,6 ± 17,4	0,87
Estenosis media del área de NI (%)	18,1 ± 21,2	12,8 ± 6,2	14,8 ± 17,4	0,83
Porcentaje máximo de estenosis de la luz	30,7 ± 21,8	23,4 ± 11,4	28,2 ± 20,2	0,71
Grosor medio de la NI (μm)	8,9 ± 4,3	9,2 ± 5,3	8,1 ± 3,9	0,85
<i>Struts</i> no cubiertos	3,1 ± 4,8	2,2 ± 4,7	3,4 ± 6,7	0,48
<i>Struts</i> con mala aposición	0,7 ± 1,0	0,7 ± 1,3	1,8 ± 5,1	0,89
Mala aposición y sin recubrimiento	0,5 ± 0,8	0,4 ± 1,1	1,5 ± 4,9	0,59
Lesiones con ≥ 1% de <i>struts</i> sin recubrimiento	9 (52,9)	24 (44,4)	15 (55,6)	0,60
Lesiones con ≥ 1% de <i>struts</i> sin recubrimiento y con mala aposición	3 (17,6)	6 (11,1)	5 (18,5)	0,60
Lesiones con ≥ 5% de <i>struts</i> sin recubrimiento	4 (23,5)	5 (9,3)	5 (18,5)	0,26
Lesiones con ≥ 5% de <i>struts</i> sin recubrimiento y con mala aposición	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (7,4)	0,28

DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; MF: metformina; NI: neoíntima; OVN: obstrucción de volumen de neoíntima. Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

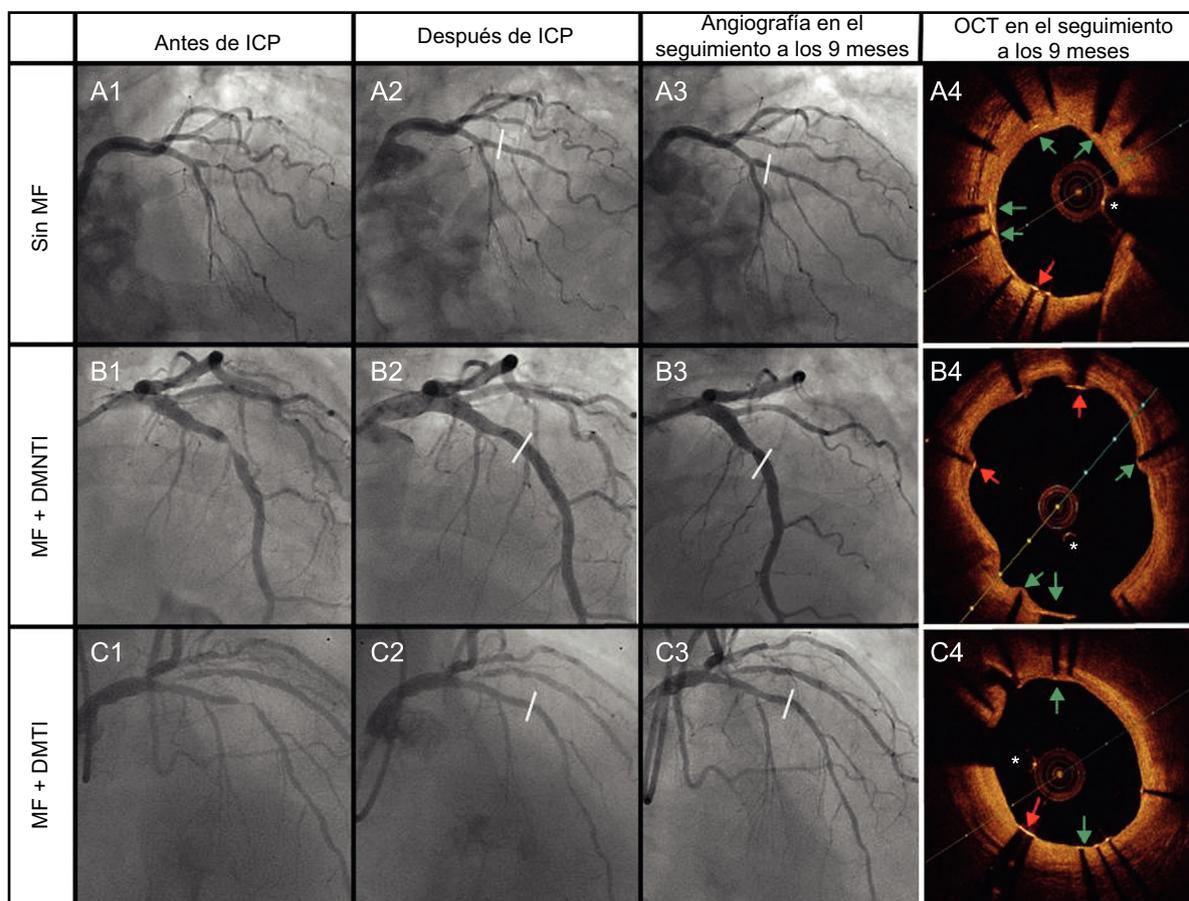


Figura 3. Los casos de los 3 grupos de tratamiento recibieron lo siguiente: A: No MF; B: MF + DMNTI; C: MF + DMTI. La columna 1 corresponde a las imágenes de angiografía previas a la ICP; la columna 2, a las posteriores a la ICP; la columna 3, a la angiografía realizada a los 9 meses, y la última columna, a las imágenes de OCT a los 9 meses. Las flechas verdes indican los *struts* cubiertos y las rojas, los no cubiertos. El asterisco indica un artefacto de la guía. DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; ICP: intervención coronaria percutánea; MF: metformina; OCT: tomografía de coherencia óptica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Tabla 5
Eventos clínicos a los 12 meses

Evento	No MF 17 pacientes 19 lesiones	MF + DMNTI 53 pacientes 54 lesiones	MF + DMTI 28 pacientes 28 lesiones	p
Muerte cardíaca, n	0	0	0	
Infarto de miocardio, n	0	0	0	
Trombosis de <i>stent</i> clara ^a , n	0	0	0	
Trombosis del <i>stent</i> clara o probable ^a	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,11
Revascularización de la lesión diana a causa de isquemia ^a	2 (10,5)	2 (3,7)	3 (10,7)	0,39
Revascularización del vaso diana ^a	3 (15,8)	3 (5,6)	4 (14,3)	0,28

DMNTI: diabetes mellitus no tratada con insulina; DMTI: diabetes mellitus tratada con insulina; MF: metformina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%).

^a Análisis basado en las lesiones.

hecho, cabe prever un aumento del crecimiento de la NI en estos pacientes y, por consiguiente, no solo el riesgo de trombosis del *stent*, sino también el de reestenosis, puede ser más alto²⁰. Así pues, en nuestro estudio se separó a los pacientes tratados con insulina a los que se administró MF de los nunca tratados con insulina. Nuestros resultados no mostraron efecto alguno de la MF en la cobertura del *stent*, con independencia del uso de insulina, y confirmaron también un peor resultado angiográfico en los pacientes tratados con insulina. Es de destacar que la mayor pérdida tardía angiográfica en el interior del segmento en los pacientes tratados con insulina no mostró relación alguna con ninguno de los parámetros determinados mediante OCT en el interior del *stent*. Esto puede indicar que la progresión de la enfermedad en los márgenes del *stent* explica la mayor parte de la diferencia de pérdida tardía entre los pacientes tratados y no tratados con insulina, lo cual puede deberse a un efecto sobre el borde del *stent* inducido por el SFA o a la progresión difusa general de la enfermedad que se incrementa en la diabetes.

Limitaciones y puntos fuertes

El diseño de este estudio tiene algunas limitaciones. Es un análisis *post-hoc* de un ensayo clínico aleatorizado diseñado para comparar 2 SFA diferentes. El tamaño muestral se calculó basándose en una hipótesis diferente, y la MF no se asignó aleatoriamente. En consecuencia, los resultados deben interpretarse con precaución.

Sin embargo, este estudio tiene también algunos puntos fuertes. En primer lugar, la población se incluyó prospectivamente y se realizó un seguimiento. Además, los datos se obtuvieron de manera exhaustiva y los verificó una organización de investigación bajo contrato externo. En segundo lugar, los fármacos hipoglucemiantes en este estudio los prescribió un endocrinólogo local según las recomendaciones actuales, en vez de hacerse con una asignación aleatoria, por lo que las conclusiones del estudio pueden ser más representativas de una población real de pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

El uso de MF no deteriora la cicatrización endotelial de los SFA en los pacientes con DM tratados o no tratados con insulina. Según lo indicado por estos resultados, el uso de MF no debe desaconsejarse en esos pacientes.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por la Fundación Española del Corazón y la Sociedad Española de Cardiología.

CONFLICTO DE INTERESES

La Fundación Española del Corazón ha recibido una subvención no condicionada de Biomenco, una compañía que distribuye productos de Alvimedica en España.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La MF y los inhibidores de mTOR liberados por la mayor parte de los SFA (como sirolimus o everolimus) tienen en común vías de señalización convergentes.
- En estudios clínicos previos se ha demostrado una reducción significativa de la endotelización del *stent* en los animales no diabéticos tratados con MF.
- El efecto de la MF en la endotelización del *stent* en el ser humano no se ha evaluado hasta ahora mediante técnicas de imagen intracoronarias.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente estudio es el primero en el que se evalúa el papel de la MF en la endotelización de los SFA mediante técnicas de imagen intravasculares en el ser humano.
- El uso de MF no se asocia con un deterioro de la cicatrización de la neointima de los SFA en humanos con diabetes mellitus tratada o no con insulina.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.020>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients – results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016;18:4–9.
2. Cosín-Sales J, Escobar C, Marzal D, Barrios V. Selection of the Best of 2016 in Diabetes and Heart. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:124–125.
3. Jiménez-Quevedo P, Hernando L, Gómez-Hospital JA, et al. Sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in diabetic patients: the final five-year follow-up of the DIABETES trial. *EuroIntervention*. 2013;9:328–335.
4. Gomez-Lara J, Salvatella N, Gonzalo N, et al. IVUS-guided treatment strategies for definite late and very late stent thrombosis. *EuroIntervention*. 2016;12:E1355–E1365.

5. Habib A, Karmali V, Polavarapu R, et al. Metformin Impairs Vascular Endothelial Recovery After Stent Placement in the Setting of Locally Eluted Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Via S6 Kinase-Dependent Inhibition of Cell Proliferation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:971–980.
6. Habib A, Karmali V, Polavarapu R, Akahori H, Pachura K, Finn AV. Metformin Impairs Endothelialization After Placement of Newer Generation Drug Eluting Stents. *Atherosclerosis*. 2013;229:385–387.
7. Romaguera R, Gómez-Hospital JA, Gómez-Lara J, et al. A Randomized Comparison of Reservoir-Based Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:42–50.
8. Romaguera R, Brugaletta S, Gomez-Lara J, et al. Rationale and Study Design of the RESERVOIR trial: A randomized trial comparing reservoir-based polymer-free amphilimus-eluting stents versus everolimus-eluting stents with durable polymer in patients with diabetes mellitus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:E116–E122.
9. Romaguera R, Gómez-Lara J, Jacobi F, Gómez-Hospital JA, Cequier A. Polymer-free amphilimus-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiolog*. 2014;62:421–426.
10. Task Force of the Spanish Society of Cardiology for the ESC guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease, expert reviewers for the ESC guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease and the Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. Comments on the ESC Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Diseases. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:87–93.
11. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Gomez-Lara J, et al. Reproducibility of qualitative assessment of stent struts coverage by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:5–11.
12. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F, et al. Five-Year Optical Coherence Tomography in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Bare-Metal Versus Everolimus-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003670.
13. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. Vascular Effects of Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Diabetic Patients: Three-Dimensional Ultrasound Results of the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2172–2179.
14. Raber L, Zaugg S, Windecker S, Jüni P. Intricacies in the analysis and interpretation of optical coherence tomography findings. *EuroIntervention*. 2014;9:1374–1377.
15. Woods TC. Dysregulation of the Mammalian Target of Rapamycin and p27^{Kip1} Promotes Intimal Hyperplasia in Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6:716–727.
16. Lightell DJ, Woods TC. Relative Resistance to Mammalian Target of Rapamycin Inhibition in Vascular Smooth Muscle Cells of Diabetic Donors. *Ochsner J*. 2013;13:56–60.
17. Lipinski MJ, Pendyala LK, Torguson R, Chen F, Waksman R. Stent thrombosis is not increased following percutaneous coronary intervention in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus taking metformin. *Atherosclerosis*. 2014;235:295–298.
18. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL. Troponin And Cardiac Events In Stable Ischemic Heart Disease And Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:610–620.
19. Orozco-Beltrán D, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF. Trends in Mortality From Diabetes Mellitus in Spain: 1998–2013. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:433–443.
20. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential Clinical Responses to Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2011;124:893–900.