

## Diabetes mellitus y revascularización coronaria. La controversia continúa

Joaquín J. Alonso

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Universitario de Valladolid.

La selección del tipo de revascularización coronaria en los pacientes diabéticos ha sido objeto de controversia desde que en 1996 se publicó el estudio BARI. En este estudio, realizado en pacientes con enfermedad coronaria multivaso, el subgrupo de diabéticos tratados con angioplastia tenía, a los 5 años, una mortalidad casi cuatro veces superior que los asignados a revascularización quirúrgica<sup>1</sup>. Esta observación cambió la actitud terapéutica de muchos grupos de cardiólogos, que consideraron, en general, desaconsejable la angioplastia en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, y por extensión vieron con más recelo la revascularización percutánea en cualquier diabético<sup>2,3</sup>. No obstante, esta opinión no fue admitida de forma unánime por todos los cardiólogos, surgiendo una controversia todavía no resuelta: ¿en qué diabéticos se puede indicar angioplastia coronaria?

### REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS EN LA ERA PRE-STENT

En el conjunto de conocimientos de que disponemos en el momento actual sobre la revascularización coronaria en los diabéticos existen aspectos bien sentados y otros en los que la evidencia es escasa o aun confusa. Todos los estudios han demostrado que la enfermedad coronaria tiene peor pronóstico en los pacientes diabéticos<sup>4</sup> y que la revascularización, bien con cirugía, bien con angioplastia, tiene peor resultado a largo plazo en los pacientes diabéticos<sup>1-3,5,6</sup>. La angioplastia con balón en los diabéticos, aunque con una tasa de éxito clínico inicial similar a la de los no diabéticos, se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos en el seguimiento. En el estudio de Stein et al<sup>5</sup>, la mortalidad a los 5 años fue un 70% superior en los diabéti-

cos. La cirugía de derivación aortocoronaria tiene mayor mortalidad inicial y a largo plazo y mayor incidencia de eventos adversos en el seguimiento en los diabéticos<sup>1-3,6</sup>. Otros aspectos de la revascularización relacionados con la diabetes son más discutibles y muchos son objeto de investigación en el momento actual. Uno de ellos es la selección del mejor tipo de revascularización en los diabéticos. En principio parecería incontestable que la cirugía en los diabéticos con enfermedad multivaso tiene mejores resultados, en términos de mortalidad, que la angioplastia con balón. El estudio BARI<sup>1</sup> parece demostrarlo así y, como hemos descrito, la mortalidad a los 5 años en los diabéticos asignados a revascularización mediante angioplastia fue del 20,6% y en los aleatorizados a cirugía del 5,8%. Aunque el diseño de este análisis en el subgrupo de diabéticos se realizó al final del período de inclusión de pacientes, lo que constituye una limitación, es el único que aporta datos que proceden de un estudio experimental (ensayo clínico). La dilatada experiencia de la Universidad de Emory<sup>7</sup> coincide con las observaciones del estudio BARI. La mortalidad ajustada en un seguimiento de 10 años fue un 35% mayor en los pacientes con diabetes insulino dependiente y enfermedad coronaria multivaso tratados con angioplastia (64%) en relación con los operados (53%,  $p = 0,04$ ). Las conclusiones de estos dos estudios serían definitivamente aplicables hoy a la práctica clínica si los resultados de todos los estudios fueran concordantes y si la técnica de angioplastia que se utilizó fuera similar a la actual, pero esto no es así. Al menos dos grandes estudios de cohortes muestran una mortalidad a 5 años similar en los diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia o con cirugía. Estos dos estudios son el análisis de la base de datos de la Universidad de Duke<sup>8</sup> y del registro del estudio BARI<sup>9</sup>, formado, este último, por pacientes que cumplían los criterios de inclusión de este ensayo clínico y que fueron registrados y seguidos, pero en los que la asignación del tratamiento no fue aleatoria sino decidida por su cardiólogo y/o cirujano y el paciente. La explicación a esta aparente paradoja se basa en la principal característica que diferencia el diseño de los dos tipos

Correspondencia: Dr. J.J. Alonso.  
Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).  
Hospital Universitario de Valladolid.  
Ramón y Cajal, 3. 47011 Valladolid.  
Correo electrónico: jalonso@secardiologia.es

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 255-258)

de estudios: la selección de los pacientes. Mientras que en el ensayo clínico BARI la estrategia revascularizadora se asignó al azar, en los pacientes de los registros del BARI y de la Universidad de Duke el médico y el cirujano de cada paciente seleccionaron el tratamiento que les parecía más adecuado para cada paciente. Este sesgo metodológico explica la diferencia, y nos proporciona un dato clínico de interés. Si seleccionamos adecuadamente a los pacientes diabéticos en los que indicamos angioplastia estaremos en condiciones de asegurar unos resultados a largo plazo aceptables. Es, sin embargo, necesario conocer qué factores clínicos y angiográficos deben intervenir en la selección. El otro aspecto importante que debe tenerse en cuenta para analizar con rigor el problema de la revascularización, a partir de los estudios comentados previamente, es el diferente enfoque técnico actual de la angioplastia en relación con el empleado en aquellos estudios. La técnica de la angioplastia y los criterios para considerar adecuado el resultado utilizados son muy diferentes a los que hoy se aceptan en cualquier laboratorio de hemodinámica. Esto, evidentemente, limita la aplicación de estos conocimientos, aunque nadie duda de que han proporcionado una base insustituible, todavía, en la toma de decisiones. Desde el punto de vista técnico las dos diferencias fundamentales son: la disponibilidad de inhibidores de la gluco-proteína IIb/IIIa y la utilización generalizada del *stent*. Los bloqueadores de los receptores IIb/IIIa de la plaquetas han demostrado mejorar los resultados iniciales y a largo plazo de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria con y sin *stent*, especialmente en los diabéticos<sup>10</sup>. La pregunta de mayor interés sería: ¿habrían cambiado estos aspectos los resultados del estudio BARI? Todavía no disponemos de la respuesta definitiva, pero estudios como el publicado por Pascual et al<sup>11</sup> en la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA aportan información relevante para, poco a poco, completar los conocimientos que den una respuesta a las preguntas que nos hemos planteado.

### INFLUENCIA DEL STENT EN LA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

El *stent* mejora la evolución clínica y angiográfica a corto y, sobre todo, a largo plazo de la angioplastia coronaria en la mayoría de los pacientes. Los mejores resultados clínicos del *stent* a medio y largo plazo se deben fundamentalmente a su capacidad de disminuir la incidencia de reestenosis y, consecuentemente, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. Esta disminución de la incidencia de reestenosis con el *stent* parece deberse fundamentalmente a su capacidad para evitar el retroceso elástico inmediato y conseguir un remodelado de la pared arterial favorable. Sin embargo, la implantación de un *stent* incre-

menta la hiperplasia intimal, el tercer mecanismo que interviene en el proceso reestenótico, y se convierte en el principal mecanismo responsable de la reestenosis en las lesiones tratadas con *stent*. El balance final de los tres efectos en la mayoría de los pacientes con *stent* es un mayor diámetro luminal final y a largo plazo y una disminución de la incidencia de reestenosis.

En los diabéticos se ha podido demostrar mediante estudios con ultrasonidos intravasculares, que la reestenosis se debe fundamentalmente a hiperplasia intimal, que es mayor que en los no diabéticos, tanto en la angioplastia con balón como con *stent*<sup>12</sup>. Así pues, en los diabéticos coinciden dos factores que incrementan la hiperplasia intimal: su propia condición de diabéticos y la utilización del *stent*, por lo que el resultado final pudiera no ser tan favorable como en los no diabéticos. No obstante, diversos estudios han demostrado que el *stent* en los diabéticos también disminuye la incidencia de reestenosis en relación con la angioplastia con balón<sup>13-15</sup>. En los 92 diabéticos incluidos en los estudios STRESS I y II, la incidencia de reestenosis angiográfica fue del 24% en los pacientes aleatorizados a tratamiento con *stent* y del 60% en los asignados a angioplastia con balón<sup>13</sup>. En nuestro medio la información es similar. Navarro et al, en un reciente artículo publicado en la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA<sup>14</sup>, mostró que la utilización del *stent* disminuía más de dos veces la incidencia de reestenosis clínica. A pesar de que el *stent* disminuye la incidencia de reestenosis en los diabéticos y algunos datos aislados<sup>14-16</sup>, la mayoría de los estudios han mostrado que la tasa de reestenosis angiográfica<sup>17-19</sup> y, lo que es más importante, la evolución clínica a medio y largo plazo es peor en los diabéticos tratados con *stent* que en los no diabéticos<sup>19,20</sup>. El estudio que se publica en este número de la Revista<sup>11</sup> confirma, en mi opinión, estas observaciones. La mortalidad con un seguimiento de  $18 \pm 10$  meses fue cuatro veces superior en los diabéticos (8,1% en los diabéticos frente al 2,1% en los no diabéticos,  $p = 0,03$ ) y aunque no se analizó la reestenosis angiográfica, la necesidad de revascularizar la lesión tratada con *stent* fue un 35% mayor en los diabéticos (diferencia no significativa por el tamaño muestral pero clínicamente relevante y concordante con otros estudios). Kastrati et al<sup>18</sup> han demostrado que la diabetes es un factor predictor independiente de reestenosis tras la implantación de *stent*. En nuestra experiencia<sup>21,22</sup>, en la que se realizó reevaluación angiográfica al sexto mes y seguimiento clínico (mediana de 4 años) a una cohorte de 981 pacientes consecutivos tratados con *stent*, de los cuales 128 eran diabéticos, la incidencia de reestenosis angiográfica ajustada fue un 38% mayor en los diabéticos y la de eventos clínicos a largo plazo un 39% mayor.

Otro aspecto interesante en la relación de los resultados del *stent* y la diabetes es el controvertido efecto del tipo de diabetes en la evolución. Aunque Schofer

et al<sup>17</sup> no encontraron diferencias en la incidencia de reestenosis angiográfica, el grupo de Washington, en el estudio más amplio publicado<sup>20</sup>, observó que la evolución clínica de los pacientes diabéticos no insulino-dependientes es similar a corto y medio plazo a la de los no diabéticos, pero no ocurre así en los diabéticos insulino-dependientes en los que los resultados iniciales a corto y medio plazo son claramente peores a los de los no diabéticos. Sería interesante conocer datos de la evolución de los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso tratados con *stent* en comparación con los tratados con cirugía. Todavía no hay información relevante, y no la habrá probablemente hasta que no se publiquen los resultados a largo plazo de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio ARTS. El análisis conjunto de todos estos estudios parece concluir que la angioplastia con *stent* es mejor que la angioplastia con balón en los diabéticos considerados de forma global y que probablemente el subgrupo de diabéticos insulino-dependientes tiene una evolución peor que los diabéticos no insulino-dependientes.

## INDICACIONES DE ANGIOPLASTIA CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

¿Qué implicaciones clínicas conlleva toda esta información?, es decir, ¿en qué diabéticos se puede indicar angioplastia? Parece indudable que la angioplastia con *stent* en los diabéticos tiene una mayor incidencia de reestenosis y que la evolución clínica depende claramente del desarrollo de ésta. Además, el pronóstico es especialmente peor en los insulino-dependientes. También sabemos que la reestenosis es mayor cuando se asocian determinados factores relacionados independientemente con la reestenosis intra-*stent*. Éstos son, fundamentalmente<sup>18,21</sup>, además de la diabetes, el tamaño del vaso, la estenosis residual y la longitud de la lesión. En general, siempre la suma de factores que influyen de forma independiente en un evento resultan en un efecto de magnitud mucho mayor a la suma esperada de los factores. Esto ocurre también en nuestro caso. Así, la incidencia de reestenosis en el estudio de Elezi et al<sup>19</sup> de los no diabéticos fue del 28% y la de los diabéticos del 38%. Pero si analizamos la tasa de reestenosis dentro de los diabéticos podemos observar cómo la de aquellos con un tamaño de la arteria inferior a 3 mm es del 49%, mientras que la de los diabéticos con un diámetro arterial igual o superior a 3 mm fue del 27% similar a la global de los no diabéticos. El estudio de Pascual et al<sup>11</sup> ayuda también a responder a la pregunta clave que nos hemos planteado. Los factores predictores de revascularización del vaso tratado con *stent* en diabéticos fueron, además del diámetro menor de 3 mm y la estenosis residual, la existencia de enfermedad coronaria extensa (enfermedad de tres vasos). Por tanto, parece razonable indicar an-

gioplastia en los diabéticos en dos situaciones. La primera en aquellos pacientes diabéticos, especialmente no insulino-dependientes, con enfermedad preferentemente de uno o dos vasos que no presentan otro factor favorecedor de reestenosis (como hemos dicho principal responsable de la mala evolución de los pacientes diabéticos tratados con angioplastia) como tamaño arterial inferior a 3 mm, lesiones largas o lesiones en las que se espera estenosis residual tras la angioplastia a pesar de la implantación de un *stent*. La segunda situación es cuando consideremos que la cirugía se asocia a una incidencia de complicaciones no aceptable. En este punto conviene recordar que, aun con balón, las complicaciones iniciales (mortalidad o infarto) son menores con angioplastia que con cirugía. Por tanto, en aquellos pacientes de riesgo alto para cirugía con angina severa o isquemia extensa, en los que indicar la revascularización es inevitable, parece razonable la indicación de una angioplastia con *stent* a pesar de que conozcamos que a largo plazo los resultados van a ser limitados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-1769.
2. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-22.
3. Ellis SG, Narins CR. Problem of angioplasty in diabetic. *Circulation* 1997; 96: 1707-1710.
4. Hafner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
5. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CI, Grosswald R, Liberman HA et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-989.
6. Verska JJ, Walker WJ. Aortocoronary bypass in the diabetic patient. *Am J Cardiol* 1975; 35: 774-777.
7. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Ghazzal ZMB, Jones EL. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 10-19.
8. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2551-2556.
9. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-640.
10. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-928.
11. Pascual DA, Valdés M, García F, Garzón A, González J, García A et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clíni-

- cos tardíos de la revascularización coronaria con *stents*. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 261-268.
12. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-1369.
  13. Savage M, Fischman D, Slota P, Rake P, Leon M, Schatz R et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following intracoronary stent placement [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 188A.
  14. Navarro LF, Íñiguez A, Ibagollin R, García R, Fernández I, Rodríguez RC. Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a implantación de *stent* en arterias coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 172-178.
  15. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T et al. Restenosis rate in diabetic patients. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-1460.
  16. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-1298.
  17. Schofer J, Schlüter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-1559.
  18. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
  19. Elezi S, Kastrati A, Pache A, 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: 1866-1873.
  20. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
  21. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Bermejo J, Garcimartín I, Fuente L et al. Clinical and angiographic restenosis after coronary stenting. Incidence and predictors. *J Am Coll Cardiol* 1997; 27 (Supl A): 239A.
  22. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Gómez I, De la Fuente L et al. Coronary stenting in patients with diabetes mellitus: Long-term outcome and predictors. *Eur Heart J* 2000; 21 (Supl): 171.