

Diabetes y enfermedades cardiovasculares (VII)

Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras

Joaquín J. Alonso, Juan M. Durán, Federico Gimeno, Benigno Ramos, Ana Serrador y Francisco Fernández-Avilés

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

Se estima que un 15-25% de los pacientes en los que se indica angioplastia o cirugía coronaria son diabéticos. Las indicaciones de revascularización coronaria y los resultados iniciales de ésta en los pacientes con diabetes mellitus no difieren sustancialmente de los no diabéticos. Sin embargo, los resultados a largo plazo, tanto de la angioplastia coronaria como de la cirugía, son peores en los diabéticos en términos de mortalidad y de necesidad de nuevos procedimientos de revascularización.

El desarrollo y la expansión del uso del *stent* y de los fármacos que inhiben los receptores IIb/IIIa de las plaquetas han mejorado la evolución clínica de los diabéticos tratados con angioplastia. Los datos disponibles en el momento actual revelan que el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto de la angioplastia coronaria es especialmente beneficioso en los diabéticos, mejorando los resultados a corto y largo plazos y reduciendo la mortalidad al año en un 45%. Su utilización rutinaria en los diabéticos que son tratados con angioplastia parece indicada. El *stent*, aunque ha mejorado los resultados a corto y largo plazos en los diabéticos, no ha podido igualar los resultados de la angioplastia a los de los no diabéticos. La diabetes continúa siendo un factor predictor independiente de reestenosis y de acontecimientos a largo plazo tras angioplastia con *stent*.

El análisis de los estudios que han comparado la revascularización percutánea y quirúrgica en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso demuestran que la cirugía es superior en términos de mortalidad y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a largo plazo. El *stent* ha mejorado, pero no parece haber cambiado sustancialmente los resultados de la angioplastia multivaso en los diabéticos. Por tanto, las indicaciones de angioplastia en los diabéticos multivaso deben considerarse de forma individualizada.

Los factores determinantes de la peor evolución post-angioplastia de los pacientes diabéticos son la más rápi-

da progresión de la arteriosclerosis y, sobre todo, la mayor tasa de reestenosis. Las nuevas técnicas de angioplastia, como la braquiterapia o los *stents* liberadores de fármacos que inhiben la hiperplasia intimal es probable que mejoren significativamente los resultados del intervencionismo percutáneo en los diabéticos y permitan, en un futuro próximo, la expansión de indicaciones de angioplastia en éstos.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Angioplastia coronaria. Stent. Cirugía coronaria. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.*

Coronary Angioplasty in Diabetic Patients. Current and Future Perspectives

It has been estimated that 15-25% of patients who undergo percutaneous or surgical coronary angioplasty are diabetics. The indications for coronary revascularization and initial results of the procedure do not differ substantially between patients with diabetes mellitus and non-diabetics. However, the long-term results of both percutaneous and surgical coronary angioplasty are less favorable in diabetics in terms of mortality and the need for new revascularization procedures.

The development and widespread use of stents and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibiting drugs have improved the clinical evolution of diabetics treated with angioplasty. Currently available data show that the administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to patients undergoing coronary angioplasty is especially useful in diabetics and improves short-term and long-term results, decreasing one-year mortality by 45%. There seem to be indications for the routine use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in diabetics treated with angioplasty. While the use of stents has improved long-term and short-term results in diabetics, the success rates of angioplasty in diabetics are still lower than in non-diabetics. Diabetes is still an independent predictor of restenosis and long-term events after stenting interventions.

Analysis of the studies comparing percutaneous and surgical revascularization in diabetic patients with multi-vessel disease shows that surgery is superior in terms of long-term mortality and need for new revascularization procedures. Stenting has improved, but not substantially,

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J.J. Alonso.
Servicio de Cardiología. Instituto de Ciencias del Corazón.
Hospital Universitario de Valladolid.
Ramón y Cajal 3. 47011 Valladolid. España.
Correo electrónico: jalonso@secardiologia.es

the results of multivessel angioplasty in diabetics. Therefore, the indications for angioplasty in multivessel diabetics should be evaluated individually.

Factors that contribute to the less favorable post-angioplasty evolution of diabetic patients are more rapid progression of atherosclerosis and, especially, a higher rate of restenosis. New angioplasty techniques, such as brachytherapy and drug-eluting stents, are likely to significantly improve the results of percutaneous interventions in diabetics, thus allowing the indications for angioplasty in diabetics to be extended even further in the near future.

Key words: *Diabetes. Coronary angioplasty stent. Coronary surgery. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La relación entre diabetes y enfermedad coronaria está marcada por dos circunstancias: la alta incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos y el mal pronóstico de ésta en los diabéticos en relación con los no diabéticos. Se estima que más del 50% de los adultos diabéticos tienen aterosclerosis coronaria significativa, una prevalencia 10 veces mayor que la de la población general, que se encuentra en torno al 2-4%¹⁻³. De hecho, en la actualidad la diabetes está considerada no sólo como un factor de riesgo, sino también como un marcador de enfermedad cardiovascular desde un punto de vista preventivo, y así las intervenciones preventivas recomendadas son las mismas en un diabético que en un paciente con enfermedad coronaria^{3,4}. La diabetes no sólo aumenta la incidencia de enfermedad coronaria, sino que, además, determina que ésta tenga un peor pronóstico. Así, la mortalidad cardiovascular es el doble en los varones y el cuádruple en las mujeres diabéticas y, en general, si analizamos cualquier subgrupo de diabéticos con enfermedad coronaria, éstos tienen una peor evolución clínica a largo plazo en términos de morbimortalidad cardiovascular^{2,3}. Estos factores, junto con la alta prevalencia de diabetes en el mundo desarrollado, han convertido la asociación de diabetes y cardiopatía isquémica en un grave problema de salud pública en los países de esta área, causa frecuente de invalidez entre los ciudadanos de estos países y de consumo de recursos sanitarios (en los EE.UU. se ha calculado que los diabéticos consumen una cuarta parte del presupuesto del Medicare).

Un aspecto que ha merecido una gran atención en los últimos años es la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos. La alta incidencia de enfermedad coronaria en el diabético y su mayor extensión y gravedad se traduce en que se valore en muchos de ellos la realización de revascularización coronaria. La proporción de diabéticos entre los pa-

cientes en los que se realiza revascularización es alta y se calcula que los diabéticos representan del 15-25% de los pacientes en los que se indica revascularización percutánea o quirúrgica^{2,3}. El interés por la revascularización en el diabético no sólo se debe a que es un hecho frecuente, sino también a otros dos factores. El primero se relaciona con los resultados, tanto de la angioplastia como de la cirugía coronaria, que son peores en los diabéticos, y el segundo con la controversia existente acerca de la revascularización percutánea en los diabéticos con enfermedad multivascular⁶⁻⁸. Este subgrupo de pacientes es el único, dentro de la población general de pacientes con cardiopatía isquémica, en el que parece que la revascularización percutánea se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo que la revascularización quirúrgica.

Sin embargo, el progreso continuo que se está produciendo en el campo de la angioplastia coronaria conlleva una mejora de sus resultados, incluso en subgrupos poco favorables, como en los diabéticos, así como una expansión de las indicaciones. Ejemplos paradigmáticos de este progreso son el desarrollo y difusión del *stent* y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la disponibilidad de técnicas que inhiben la hiperplasia intimal, principal responsable de la reestenosis intra-*stent* en el diabético, como la braquiterapia intracoronaria y más recientemente los *stents* recubiertos con dispositivos liberadores de fármacos inhibidores de la proliferación de células musculares lisas. Estos avances suponen que la revascularización coronaria percutánea en el paciente diabético sea un aspecto de la terapéutica cardiológica cambiante que necesita una continua puesta al día. La revisión de las indicaciones de revascularización en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, el análisis de los resultados de la revascularización percutánea en los diabéticos, especialmente referida en la comparación con la revascularización quirúrgica, y la evaluación de las expectativas de futuro con los nuevos dispositivos son los objetivos fundamentales de esta puesta al día.

INDICACIONES DE REVASCULARIZACIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO CON ENFERMEDAD CORONARIA

La indicación de cualquier intervención se debe basar en el análisis de la evidencia existente sobre la influencia de ésta sobre la mortalidad, la evolución clínica y la calidad de vida a corto y largo plazo. La revascularización coronaria ha demostrado ser útil en términos de mortalidad y calidad de vida en un amplio grupo de situaciones clínicas y en diversos contextos angiográficos. Las indicaciones han sido recientemente revisadas por la Sociedad Española de Cardiología en diversos documentos, pero en ellos se ha profundizado poco en el subgrupo específico de los diabéticos^{9,10}.

Indicaciones de revascularización en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica estable

La revascularización coronaria es una herramienta útil para mejorar el pronóstico de algunos grupos de pacientes con enfermedad coronaria, y también para el control de los síntomas¹¹⁻¹³. De hecho, es indudable la indicación quirúrgica en aquellos pacientes con angina aguda a pesar de un tratamiento médico adecuado, independientemente del número de vasos enfermos. Esto es también válido en los pacientes diabéticos, aunque limitado por el hecho de que, como es bien sabido, en estos enfermos la percepción de la isquemia está en ocasiones alterada por su neuropatía y no es infrecuente la observación de diabéticos con isquemia aguda asintomáticos o con clínica atípica^{2,3}. Por ello, es especialmente interesante la evaluación de las indicaciones de revascularización en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos. Éstas han sido analizadas en múltiples estudios. El conjunto de evidencias originadas a partir de la evaluación de estos estudios ha permitido realizar a sociedades científicas y grupos de expertos recomendaciones sobre las indicaciones de revascularización en función de la clínica y anatomía de cada paciente⁹⁻¹⁵. De forma general se ha demostrado un beneficio en términos de mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria significativa del tronco, tres vasos o uno o dos vasos con afección de la porción proximal de la arteria descendente anterior, especialmente si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es anormal o existe isquemia extensa. La validez de estos estudios ha sido cuestionada debido a que se desarrollaron en la década de los ochenta y la técnica quirúrgica o de angioplastia utilizada en la mayoría de los casos, y sobre todo el tratamiento médico, eran sustancialmente diferentes a las actuales. Sin embargo, la consistencia de los resultados ha hecho que en la actualidad sigan considerándose aplicables y válidos^{14,15}.

La morbimortalidad de la cirugía siempre demostró ser superior en los diabéticos en comparación con los no diabéticos^{16,17} pero, aunque la mayoría de estos estudios no analizó específicamente el beneficio de la revascularización en los pacientes diabéticos, sí que demostró que la eficacia de la revascularización siempre era mayor en los pacientes con enfermedad coronaria más extensa y/o con mayor repercusión sobre la función ventricular izquierda. Precisamente entre los diabéticos existe una mayor proporción de pacientes con estas características y, por tanto, un número más elevado de enfermos que potencialmente se pueden beneficiar de la cirugía. Así, en los 317 pacientes diabéticos mayores de 65 años del estudio CASS¹⁶ se observó, con un seguimiento medio de 13 años, una mortalidad un 57% superior en comparación con los 1.843 no diabéticos emparejados (*matched*). Sin embargo, el beneficio de la cirugía en relación con el tratamiento médi-

co se mantuvo como en los no diabéticos, de forma que la cirugía se asociaba a una reducción de la mortalidad de un 44%. En resumen, existe consenso general en que la revascularización quirúrgica prolonga la vida en diabéticos con enfermedad coronaria aguda y, en consecuencia, parece razonable indicar exploraciones que permitan detectar la existencia de cardiopatía isquémica extensa en los diabéticos, en los que ésta es común.

Indicaciones de revascularización en los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ha cambiado sustancialmente de manera reciente como consecuencia de la publicación de dos amplios ensayos clínicos que han comparado una estrategia agresiva, consistente en coronariografía y revascularización temprana frente al manejo conservador guiado por isquemia. En ambos estudios (FRISC II y TACTIS-TIMI-18)¹⁸⁻²¹ se demostró que una estrategia invasiva temprana en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST disminuye la incidencia de acontecimientos cardíacos mayores a un año y 6 meses, respectivamente. El impacto clínico de ambos estudios es tan importante que ha obligado a actualizar las guías de práctica clínica en el manejo del síndrome coronario agudo, tanto de las ACC/AHA como de la Sociedad Española de Cardiología.

En el estudio FRISC II^{18,20}, 2.457 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con descenso del ST o aumento de la CK-MB o TnT (> 0,10) fueron designados de forma aleatoria a una estrategia invasiva (1.222 pacientes), que consistía en cateterismo y revascularización en los primeros 7 días, o a un manejo no invasivo en que la revascularización se indicaba en caso de angina refractaria o isquemia en la prueba de esfuerzo. De los 1.222 pacientes asignados a la terapia invasiva, en 522 (43%) se realizó angioplastia (se utilizó *stent* en el 61% de los procedimientos y abciximab en el 10%) y en 430 (35%) pacientes cirugía. Al año, la estrategia invasiva se asoció a una reducción de la mortalidad del 43% (RR: 0,57; IC del 95%, 0,36-0,90) y de infarto de miocardio del 26% (RR: 0,74; IC del 95%: 0,59-0,94). En el estudio FRISC II, 298 pacientes (12%) eran diabéticos (154 en el grupo invasivo y 144 en el conservador). La estrategia invasiva redujo al año la mortalidad en los diabéticos en un 38% (RR = 0,62; IC del 95%: 0,31-1,24) y la incidencia de muerte o infarto un 30% (RR: 0,70; IC del 95%: 0,47-1,04), cifras similares a las de los no diabéticos. Además, a los 6 meses se objetivó en los diabéticos que recibieron tratamiento invasivo una disminución de la necesidad de medicación y mejora en los síntomas (RR: 0,59; IC del 95%: 0,49-

0,64). En resumen, los datos de este estudio son congruentes con la idea de que un manejo invasivo que incluye la revascularización, si está indicada y es posible, de los síndromes coronarios agudos de alto riesgo es más beneficioso clínicamente que la estrategia clásica conservadora guiada por la presencia de isquemia, incluso en los pacientes diabéticos.

Los datos del otro estudio (TACTICS)²¹ son congruentes con el anterior. En este ensayo clínico se incluyó a 2.220 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST) de alto riesgo (marcadores de daño miocárdico positivos, cambios en el segmento ST o en la onda T o historia previa de enfermedad coronaria). Todos fueron tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa tirofiban y posteriormente designados de forma aleatoria, como en el FRISC II, a una estrategia no invasiva guiada por el desarrollo o detección de isquemia o a un manejo invasivo consistente en cateterismo y revascularización en las primeras 48 h. De los 1.114 pacientes asignados al grupo intervencionista, el 41% fue sometido a angioplastia y el 20% a cirugía coronaria. La incidencia de muerte o reinfarto a los 6 meses se redujo en un 26% y la tasa de ocurrencia del parámetro de valoración principal (muerte o reinfarto o necesidad de reingreso por síndrome coronario agudo) se redujo también en un 22% (OR: 0,78; IC del 95%: 0,62-0,97). De los 2.220 pacientes incluidos, el 28% era diabético y, en éstos se redujo la incidencia de muerte, reinfarto o reingreso por síndrome coronario agudo un 28% en aquellos asignados a la estrategia intervencionista (28% en el grupo invasivo y 20% en el grupo no invasivo; $p < 0,05$). En los pacientes no diabéticos, la reducción no fue significativa (16,4 frente a 14,2%). Es decir, el beneficio del estudio se produjo fundamentalmente a expensas de los pacientes diabéticos. Las conclusiones de este estudio, congruente con el anterior, confirman el beneficio que obtienen los diabéticos con síndrome coronario agudo de una estrategia que incluya una revascularización apropiada temprana. El tipo de revascularización, cirugía o angioplastia es más complejo de decidir, como veremos más adelante, sobre todo en el contexto de la enfermedad multivaso. En general, y con las técnicas actuales, se recomienda angioplastia en la enfermedad monovaso y cirugía en la multivaso, siempre que se pueda revascularizar al menos la descendente anterior con arteria mamaria y el riesgo quirúrgico no sea alto por otros factores coexistentes de comorbilidad.

Indicaciones de revascularización en los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Los resultados del estudio DANAMI II²², recientemente comunicados, han confirmado los datos de los

metaanálisis de Weaver et al²³ y Michels et al²⁴, que demostraban que la angioplastia primaria es el método de reperfusión de elección en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST cuando se puede hacer en un corto período de tiempo (menos de 3 h) y por equipos entrenados. Este estudio y otros^{25,26}, como el también recientemente publicado CADILLAC²⁵, han aclarado definitivamente las dudas sobre la eficacia del *stent* en este contexto tras los resultados del estudio *Stent-PAMI*²⁷, en el cual la implantación de *stent* no era más beneficiosa que la angioplastia con balón. Los resultados de la angioplastia primaria utilizando mayoritariamente *stent* en el DANAMI II fueron mejores que el tratamiento trombolítico, y en el CADILLAC la angioplastia con *stent* se asoció a una menor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el seguimiento.

La información existente sobre los resultados de la angioplastia primaria en los pacientes diabéticos es escasa. Probablemente, la razón estriba en que la mayoría de estudios que han comparado la angioplastia primaria con la trombólisis son de tamaño reducido, lo que ha impedido el análisis de subgrupos. El único estudio que ha evaluado la angioplastia primaria en los diabéticos ha sido el subestudio de angioplastia del GUSTO IIb²⁸. En este ensayo clínico, se distribuyó aleatoriamente a 177 diabéticos y 961 no diabéticos con infarto agudo de miocardio a angioplastia primaria o a trombólisis con la pauta acelerada de alteplase. Los diabéticos tenían unas características clínicas y angiográficas (estenosis más grave y peor flujo) más desfavorables que los no diabéticos, a pesar de lo cual la tasa de éxito del procedimiento en los asignados a angioplastia fue similar (diabéticos 70%, no diabéticos 72%). Los resultados clínicos al mes fueron similares entre los diabéticos y los no diabéticos, de forma que la incidencia de muerte, reinfarto o ictus incapacitante se redujo un 38% (O: 0,62; IC del 95%: 0,41-0,96) en los no diabéticos y un 30% en los diabéticos (OR: 0,70; IC del 95%: 0,29-1,72). Así pues, los datos disponibles, aunque escasos, sugieren que la angioplastia primaria es igualmente eficaz en diabéticos que en no diabéticos y mejor que la trombólisis.

A pesar de que los diabéticos tratados con angioplastia primaria con *stent*, como es de esperar, tienen una peor evolución clínica a los 6 meses^{29,30} que los no diabéticos, y de que la diabetes ha demostrado ser un factor independiente predictor de oclusión trombótica del *stent*³¹, los datos disponibles de la angioplastia primaria con *stent* confirman la utilidad de este dispositivo en los diabéticos con infarto agudo de miocardio. La incidencia de acontecimientos cardíacos (muerte, reinfarto, ictus incapacitante y necesidad de revascularizar el vaso tratado) al sexto mes de los 135 pacientes diabéticos incluidos en el estudio STENT PAMI²⁹ fue inferior en los asignados a implantación de *stent* que en los asignados a angioplastia con balón (20 frente a

30%), especialmente en los no insulino dependientes (12 frente a 28%; $p = 0,04$).

Por tanto, y con la información disponible, se puede decir que la angioplastia primaria con *stent* es la estrategia de reperfusión de elección en los pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En estos casos, y salvo excepciones, no hay duda de que tras la coronariografía se debe realizar angioplastia, si es posible con *stent* a la lesión causante, y sólo plantear la cirugía para pacientes en los que la arteria responsable del infarto no es susceptible de angioplastia, depende de ella un territorio miocárdico amplio y se puede realizar la intervención inmediatamente. Existe todavía escasa información sobre cuál es la mejor estrategia en aquellos casos en los que la angioplastia de la arteria causante sólo consigue una revascularización muy parcial. Dependiendo del análisis individual de cada caso y la experiencia de cada grupo, unos completan la revascularización mediante angioplastia en el mismo acto o en un segundo tiempo, otros intentan controlar al paciente con tratamiento médico y otros completan quirúrgicamente la revascularización en un segundo tiempo.

INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa EN LA ANGIOPLASTIA DEL DIABÉTICO

El desarrollo y disponibilidad de los fármacos que bloquean los receptores IIb/IIIa de las plaquetas han supuesto un importante avance en el tratamiento farmacológico coadyuvante de la angioplastia. La administración de estos potentes antiagregantes plaquetarios en la angioplastia ha mejorado sustancialmente sus resultados a corto y a largo plazos, por lo que su utilización en el contexto de la angioplastia es creciente. El grupo de pacientes que probablemente más se ha beneficiado de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa son los diabéticos, tanto en los casos de angioplastia en contextos estables como en el síndrome coronario agudo. Actualmente se utilizan tres fármacos de este grupo. El abciximab, probablemente del que mayor información se dispone y el más usado, el eptifibatide y el tirofiban.

El abciximab fue el primero utilizado en el contexto de la angioplastia coronaria y su eficacia ha sido confirmada en varios estudios que han involucrado a un elevado número de pacientes en diversos contextos clínicos de la cardiopatía isquémica. Los resultados en los pacientes diabéticos han sido analizados en un metaanálisis³² de los tres principales ensayos clínicos (EPIC, EPILOG y EPISTENT). El estudio EPIC incluyó a 2.099 pacientes en los que se indicó una angioplastia de alto riesgo. Se consideró la intervención de alto riesgo por realizarse en el contexto de una angina inestable, un infarto agudo de miocardio en evolución o por tener las lesiones morfológicas complejas. El EPILOG reclutó a 2.792 pacientes sometidos a an-

gioplastia electiva o urgente y el EPISTENT a 2.399 en quienes, además de aleatorizarse, el tratamiento con abciximab se hizo igualmente con la técnica de la angioplastia (*stent* o balón). En los tres estudios se incluyó a 1.462 diabéticos y los resultados revelaron un claro beneficio del tratamiento con abciximab: la mortalidad a un año fue del 4,5% en los enfermos que fueron asignados de forma aleatoria a abciximab y del 2,5% en los asignados al grupo control ($p = 0,03$). Es decir, el uso de abciximab en los diabéticos se asoció a una reducción de la mortalidad al año del 45%. Esta disminución de la mortalidad fue superior a la obtenida en el grupo global (diabéticos y no diabéticos), que fue una vez ajustada mediante un modelo de regresión de Cox del 36% (*hazard ratio* [HR] 0,64; IC del 95%, 0,46-0,90; $p = 0,01$). La reducción de la mortalidad con abciximab fue observada tanto en los 462 diabéticos insulino dependientes (abciximab 4,2%, placebo 8,1%; $p = 0,07$) como en los no insulino dependientes (abciximab 1,8%, placebo 2,7%; $p = 0,34$). Sin embargo, el dato más interesante fue que la reducción de la mortalidad fue especialmente importante en dos subgrupos de diabéticos con gran interés: los sometidos a revascularización percutánea multivaso (abciximab 0,9%, placebo 7,7%; $p = 0,02$) y en los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina (abciximab 2,3%, placebo 5,1%; $p = 0,04$). Dos datos refuerzan el especial beneficio del abciximab en los diabéticos: la mortalidad al año se iguala, en los diabéticos sometidos a angioplastia y tratados con abciximab (2,5%), a la de los no diabéticos tratados con placebo (2,6%), y si se excluye a los diabéticos del metaanálisis, la diferencia en la mortalidad entre asignados a placebo o abciximab no es significativa (2,6 frente a 1,9%; $p = 0,1$). Por tanto, parece que la reducción de la mortalidad en los pacientes incluidos en el metaanálisis tratados con abciximab se produce fundamentalmente a expensas del beneficio que supone en los diabéticos (fig. 1). También el abciximab redujo la incidencia al año del parámetro de valoración final formado por la mortalidad, la incidencia de infarto de miocardio o la necesidad de una nueva revascularización al vaso tratado en un 15% (abciximab 29%, placebo 34%; $p = 0,02$). Esta reducción se produjo a expensas de la disminución de la mortalidad y de la incidencia de infartos.

Los buenos resultados del tratamiento profiláctico con abciximab en los pacientes diabéticos en el contexto de la angioplastia han sido también confirmados con los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa de estructura diferente al abciximab, como el tirofiban, el eptifibatide o incluso el lamifiban. En el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se ha publicado recientemente un metaanálisis de los 6 estudios que analizaron la influencia del uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en la evolución clínica a 30 días³³. De los 6.458 pacientes diabéticos incluidos en los 6 estudios, 1.279 recibieron trata-

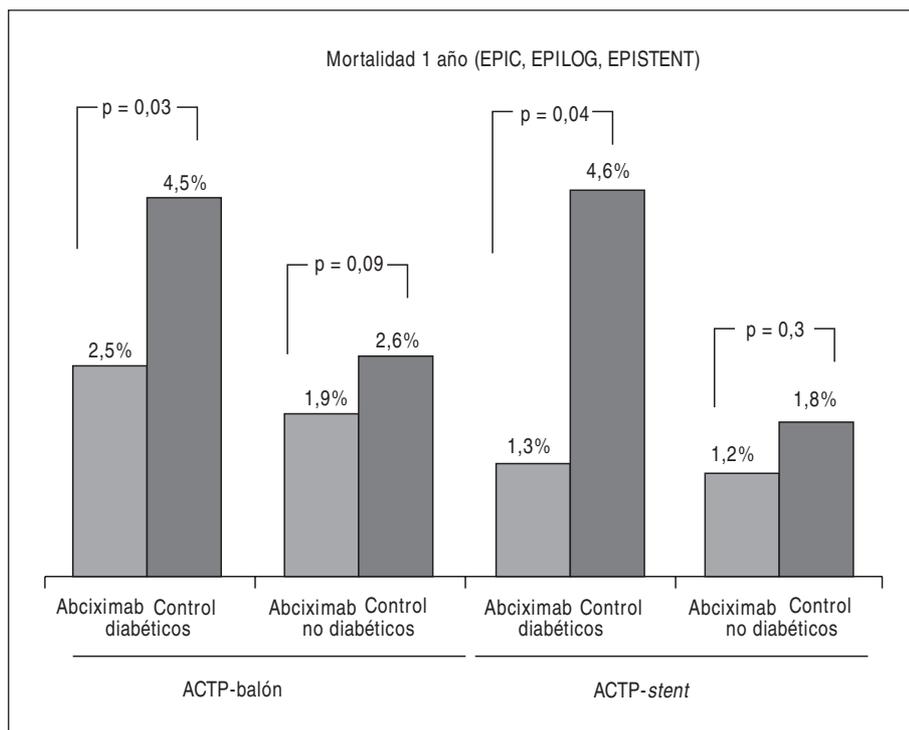


Fig. 1. Mortalidad a un año en pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia, según si recibieron abciximab o no y en los pacientes tratados con *stent* (tomada de Bhatt et al³²).

miento con una angioplastia coronaria. El uso asociado de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en estos pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados con angioplastia coronaria disminuyó la mortalidad a los 30 días del 4 al 1,2%, es decir, un 70% (OR = 0,30; IC del 95%, 0,14-0,69). Los resultados fueron homogéneos en todos los estudios, observándose en todos ellos que el uso de estos fármacos antiagregantes en los diabéticos que fueron tratados con angioplastia se asociaba a una disminución de la mortalidad, como se observa en la tabla 1.

El uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, y en concreto del abciximab, en el contexto del infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria con *stent* en los pacientes diabéticos no ha sido específicamente analizado en estudios adecuados. En la población general, los resultados de un reciente metaanálisis³⁴ de los tres principales estudios en los que se ha comparado la angioplastia con *stent* asociada o no a abciximab (CADILLAC, ISAR II y ADMIRAL), sugiere que su uso es beneficioso, reduciéndose la incidencia de acontecimientos cardíacos adversos a medio plazo. La incidencia de muerte o reinfarto a 6 meses fue del 3,9%, frente al 7,1% en los no tratados con abciximab (OR = 0,53; IC del 95%, 0,34-0,84). Es probable que los resultados en el subgrupo de diabéticos sean al menos similares a los de la población general con infarto agudo de miocardio.

En el contexto de la angioplastia con *stent*, el eptifibatide ha demostrado su eficacia en reducir los acontecimientos a corto, medio y largo plazos, tanto en el síndrome coronario agudo como en el seno de la cardiopatía isquémica estable. El metaanálisis de Bhatt et al³², ya comentado extensamente con anterioridad, y

TABLA 1. Mortalidad a 30 días en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo tratados con angioplastia coronaria con o sin inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa asociados

Estudio	N.º pacientes	Asignados aleatoriamente	Asignados aleatoriamente GP IIb/IIIa	p
PURSUIT	457	3,3%	2,4%	0,57
PRISM	147	2,5%	0%	0,5
PRISM-PLUS	107	1,8%	0%	1
GUSTO IV	239	6,5%	1,2%	0,04
PARAGON A	45	7,1%	0%	0,31
PARAGON B	284	4,3%	0,7%	0,06
Total	1.274	4,0%	1,2%	0,002

GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Tomada de Roffi, et al³³.

que reunía la información de los diabéticos de los estudios EPIC, EPILOG y EPISTENT, demostró que la asociación de abciximab a la angioplastia con *stent* reducía la mortalidad al año en los diabéticos del 4,6 al 1,3% ($p = 0,04$), de forma que igualaba la mortalidad en los diabéticos a los no diabéticos (1,3%) (fig. 1). En el contexto de la angioplastia con *stent* no urgente, el estudio ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) ha demostrado la eficacia del eptifibatide en reducir los acontecimientos a 48 h, 30 días, 6 meses y un año³⁵⁻³⁷. En este estudio se incluyó a 2.064 pacientes en los que estaba previsto llevar a cabo una angioplastia no urgente, y fueron designados aleatoriamente a placebo o a tratamiento con eptifibatide (se iniciaba antes de la implantación del *stent* y se mantenía 48 h). Los resultados fueron concordantes con los estudios previos, de forma que la incidencia de muerte o reinfarto disminuyó, en los tratados con eptifibatide, un 37% (HR: 0,63; IC del 95%: 0,48-0,83) al año, y la incidencia del acontecimiento combinado formado por la mortalidad, el infarto no fatal o la revascularización de la lesión tratada fue significativamente menor en los tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (17,5 frente a 22,1%; HR: 0,76; IC del 95%, 0,63-0,93; $p = 0,007$). Esta reducción en los acontecimientos fue mayor en los diabéticos (32% de reducción al año de la incidencia de muerte o reinfarto en los no diabéticos y 42% de reducción en los diabéticos), aunque, por razones de tamaño de la muestra (sólo 419 pacientes fueron diabéticos) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El conjunto de datos disponibles en el momento actual demuestra que el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto de la angioplastia coronaria es especialmente beneficioso en los pacientes diabéticos, mejorando los resultados clínicos a corto, medio y largo plazos. En los diabéticos reducen la incidencia de acontecimientos al año de la angioplastia casi el doble (un 78% más) que en los no diabéticos, de forma que actualmente no parece haber dudas acerca de la necesidad de su uso rutinario en el paciente diabético. La aplicación y difusión de estos fármacos sin duda ha supuesto uno de los avances más importantes que han ayudado a mejorar los resultados de la revascularización percutánea en los diabéticos.

RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA EN EL DIABÉTICO

Resultados de la angioplastia coronaria con balón

La revascularización percutánea en los diabéticos ha sido objeto de estudio desde que se comenzó a utilizar esta técnica en 1977. Los resultados de todos los estudios han sido concordantes. En los principales estudios

que analizaron la angioplastia con balón en los diabéticos se observaba de una manera homogénea que el perfil clínico y angiográfico de los diabéticos era desfavorable en relación a los de los no diabéticos. Estas peores características clínicas y angiográficas no parecen influir en las tasas de éxito angiográfico, que fueron similares en diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, los resultados iniciales y, sobre todo, a largo plazo fueron peores en los pacientes diabéticos.

En el Registro del National Heart, Lung and Blood Institute³⁸ se comparó específicamente los resultados de la angioplastia con balón entre los 281 diabéticos y los 1.833 no diabéticos que fueron incluidos. Los diabéticos tenían una edad media superior, más comorbilidad, con mayor frecuencia eran mujeres y en ellos la enfermedad coronaria era más extensa y difusa. La tasa de éxito angiográfico inicial y el grado de revascularización (completa frente a incompleta) fueron similares, pero la incidencia del parámetro de valoración fina formado por la mortalidad, el infarto o la necesidad de revascularización urgente durante la hospitalización fue del 11% en los diabéticos y sólo del 6,7% en los no diabéticos ($p < 0,001$). La mortalidad y la incidencia de infartos en la fase hospitalaria fueron mayores en los diabéticos, especialmente en las mujeres diabéticas, en las que la mortalidad fue del 8%. La evolución a largo plazo (tabla 2) fue claramente desfavorable en los diabéticos: la mortalidad ajustada a los 9 años fue el doble en los diabéticos (36 frente a 18%; RR: 1,82; IC del 95%: 1,41-2,34), la incidencia de infarto un 60% superior (29 frente a 19%) y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue más alta en los diabéticos (precisaron nueva angioplastia un 33% más y cirugía coronaria en el seguimiento un 19% más que los no diabéticos). El segundo estudio clásico analiza la experiencia de la Universidad de Emory³⁹. En este centro, y en el período comprendido entre 1980 y 1990, se realizó angioplastia electiva a 1.133 diabéticos y 9.300 pacientes no diabéticos. Como en el estudio anterior, los diabéticos tenían una edad más avanzada y eran con más frecuencia mujeres que los no diabéticos; asimismo, tenían peor clase funcional y con mayor frecuencia historia de infarto previo, enfermedad multivasa, hipertensión, sobrepeso o insuficiencia cardíaca. Los resultados clínicos y angiográficos postangioplastia fueron buenos y similares en los diabéticos y no diabéticos, con una baja incidencia de acontecimientos adversos mayores (3%), aunque se detectó una tendencia a una mayor mortalidad o desarrollo de infarto entre los pacientes con diabetes insulino dependiente. A largo plazo (5 años), la situación fue claramente diferente. La supervivencia fue significativamente inferior en los diabéticos (89 frente a 93%), así como el porcentaje de pacientes que no desarrollaron un infarto (81 frente a 89%) o no necesitaron cirugía coronaria (77 frente a 86%) o nueva angioplastia (57 frente a 68%) en el se-

TABLA 2. Pronóstico a largo plazo, en términos de mortalidad, de pacientes diabéticos tratados con angioplastia

Estudio y referencia bibliográfica	Extensión EC (n.º vasos)	Diabéticos		No diabéticos		Seguimiento (años)
		N.º pacientes	Mortalidad (%)	N.º pacientes	Mortalidad (%)	
NHLBI ³⁸	3	78	28	325	11	5
	2	75	16	570	10	5
	1	121	14	904	6	5
	Total	274	18,5	1.799	8,4	5
Stein (Emory) ³⁹	1-3	1.133	12	9.300	7	5
CABRI ⁴⁰	2-3	125	23	929	9	4
EAST ⁴¹	2-3	29	10	169	12	5
BARI ⁴²	2-3	170	35	734	9,5	5
Universidad de Duke ⁴³	2-3	144	24	560	12	5

EC: enfermedad coronaria.

guimiento. A 5 años, sólo el 36% de los diabéticos estaban vivos sin haber presentado un infarto o necesidad de revascularización. Los estudios realizados en pacientes con enfermedad multivaso han demostrado similares hallazgos: mortalidad y tasa de acontecimientos intrahospitalarios similares entre pacientes diabéticos y no diabéticos, pero incidencia de acontecimientos cardíacos y mortalidad mayores a largo plazo (tabla 2). Así, por ejemplo, en el estudio BARI fueron asignados aleatoriamente a angioplastia 170 diabéticos con enfermedad multivaso y 734 no diabéticos. La mortalidad intrahospitalaria fue similar, del 0,6% para los diabéticos y del 1,2% para los no diabéticos, al igual que la incidencia de muerte o infarto (diabéticos 2,4%, no diabéticos 3,1%). Sin embargo, a los 5 años la mortalidad fue 5 veces superior en los diabéticos (20,6 frente a 4,8% en los no diabéticos). La tasa de infarto de miocardio fue un 37% superior en los diabéticos durante el seguimiento. Parece claro, por tanto, que se deben esperar unos resultados iniciales similares en la angioplastia de los diabéticos a la de los no diabéticos, pero una evolución clínica mucho más desfavorable a largo plazo en términos no sólo de incidencia de infarto o necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, sino también de mortalidad.

La pregunta que surge inmediatamente después de conocer la historia natural de la angioplastia en los diabéticos es: ¿esta evolución desfavorable se debe a una tasa de reestenosis muy alta o a una progresión más rápida que en los no diabéticos de la arteriosclerosis en los segmentos no tratados? A la luz de las evidencias actuales, ambos fenómenos intervienen en los mecanismos que explican el peor pronóstico de la angioplastia en los diabéticos³. Los diferentes estudios han encontrado de manera constante tasas de reestenosis clínica y angiográfica más altas en los diabéticos. Rozenman et al⁴⁴ observaron una incidencia de reestenosis del 35% en los no diabéticos y del 61% en los diabéticos insulino-dependientes, y en el análisis angio-

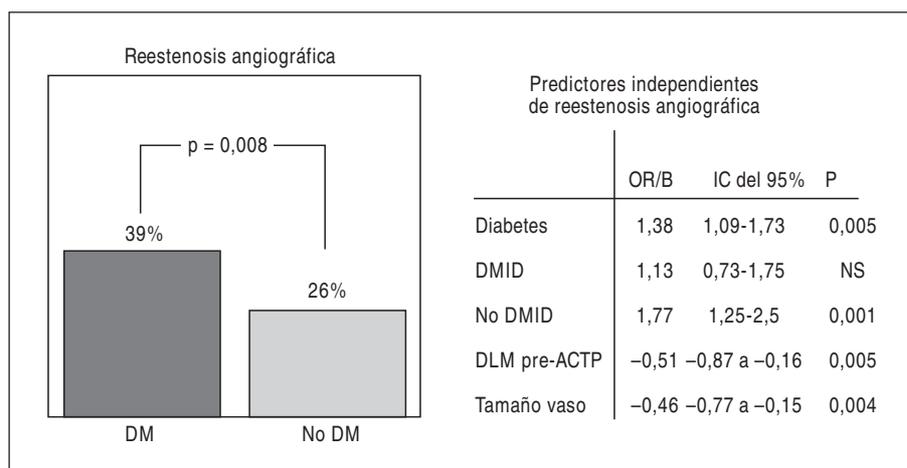
gráfico de 320 pacientes del estudio BARI a los 5 años⁴⁵ la incidencia de reestenosis fue del 27% en las lesiones de los no diabéticos y del 43% en la de los pacientes con diabetes ($p = 0,01$). Además, los datos disponibles demuestran que la progresión de la enfermedad es mayor en los diabéticos en los segmentos sanos o con lesiones significativas. En el último estudio comentado, Barsness et al⁴⁵ detectaron a los 5 años una mayor tasa de aparición de nuevas lesiones significativas en los diabéticos (3 frente a 2%; $p = 0,002$). El análisis de los pacientes del estudio CABRI⁴⁶ demostró que el grado de revascularización y la extensión de la enfermedad coronaria era similar en los diabéticos y en los no diabéticos y, por tanto, no era la razón que explicase la peor evolución de los diabéticos. Los investigadores de este estudio sólo podían justificar la evolución por una mayor progresión de la enfermedad coronaria en sus arterias nativas o injertos. A similares conclusiones llegaron los investigadores del estudio EAST⁴¹. En éste, las curvas de supervivencia de los pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia se separan tardíamente (a partir de los 5 años), lo que sugiere que la progresión de la enfermedad coronaria es responsable en una parte importante del peor pronóstico de los pacientes diabéticos.

Por tanto, la angioplastia con balón en los pacientes diabéticos se asocia a peores resultados a medio y largo plazo que la angioplastia en los no diabéticos, y esto se debe tanto a una mayor incidencia de reestenosis y a una mayor progresión de la arteriosclerosis coronaria en los segmentos no tratados.

Resultados de la angioplastia coronaria con *stent*

El *stent* está considerado como el mayor avance de la angioplastia coronaria desde que, en 1977, Grüentzig realizara la primera angioplastia. El *stent* ha demostrado disminuir la incidencia de reestenosis en una amplia variedad de lesiones y mejorar los resultados

Fig. 2. Incidencia de reestenosis a los 6 meses y factores predictores independientes de reestenosis angiográfica postangioplastia con *stent* en la serie de Alonso et al⁶⁵.



clínicos a corto, medio y largo plazos de la angioplastia coronaria⁴⁷⁻⁵⁷. Así, la angioplastia con *stent* se ha convertido en la técnica de revascularización coronaria percutánea más frecuentemente utilizada. Los datos del Registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología referidos al año 2000 han demostrado que en España se ha utilizado al menos un *stent* en 22.580 angioplastias (77% del total). Esta expansión observada se debe no sólo a sus buenos resultados clínicos, sino sobre todo a que es una técnica muy operativa.

¿Qué ha aportado el *stent* a la angioplastia en los diabéticos? El *stent* ha mejorado los resultados iniciales y a largo plazo y ha disminuido la incidencia de reestenosis en relación con la angioplastia convencional. Sin embargo, no ha logrado igualar los resultados a los de los no diabéticos: la tasa de reestenosis y la incidencia de acontecimientos a largo plazo, aunque menores que con balón, siguen siendo altas y con unos resultados inferiores a los esperados.

El subanálisis de los 92 diabéticos del estudio STRESS I y II⁵⁹, que comparaba la eficacia clínica y la tasa de reestenosis a 6 meses entre pacientes aleatorizados a angioplastia con balón o a angioplastia con *stent*, demostró que el *stent* en los diabéticos se asociaba a una mayor tasa de éxito angiográfico inicial, con una ganancia inicial más elevada (1,61 frente a 1,06 mm; $p < 0,001$) y de éxito del procedimiento (*stent* 100%, balón 82%; $p < 0,01$) y, a largo plazo, el *stent* determinaba una incidencia menor de reestenosis a 6 meses (24 frente a 60%; $p < 0,01$) y de necesidad de nueva revascularización del vaso tratado (13 frente al 31%; $p = 0,03$). La experiencia en un estudio no aleatorio del grupo Francés de Lille⁶⁰ fue similar; la implantación de un *stent* redujo la incidencia de reestenosis del 63 al 25% y la tasa de oclusión completa del 14 al 2%. En nuestro medio, la información es similar. Navarro et al⁶¹ han demostrado que la utilización del *stent* disminuía más de 2 veces la incidencia de reestenosis clínica. Sin embargo, salvo en algún estudio ais-

lado⁶², la tasa de reestenosis en los diabéticos seguía siendo alta en pacientes no seleccionados y la diabetes continúa siendo un factor predictor independiente de reestenosis⁶³⁻⁶⁷. Elezi et al⁶³ observaron una incidencia de reestenosis en los diabéticos del 37,5%, frente al 28,3% en los no diabéticos ($p < 0,001$) y Kastrati et al⁶⁴ demostraron en una serie de 1.349 pacientes que la diabetes incrementaba el riesgo de reestenosis un 86% (OR: 1,86; IC del 95%: 1,56-2,16) y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización un 45% (OR: 1,45; IC del 95%: 1,11-1,80). En nuestra experiencia⁶⁵, 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 38% mayor en los diabéticos, con una tasa de reestenosis en los diabéticos del 39%, y del 26% en los no diabéticos ($p = 0,008$). Como en el estudio de Kastrati et al, la diabetes era el predictor clínico independiente de reestenosis más potente (fig. 2).

Desde un punto de vista clínico, los diabéticos tienen una evolución peor que los no diabéticos a medio y largo plazos. A 5 años, la incidencia de acontecimientos clínicos en nuestra serie⁶⁷ fue un 39% superior en los diabéticos (HR: 1,39; IC del 95%: 1,02-1,90), y la diabetes era, junto a la hipertensión y la enfermedad multivascular, predictora independiente de la evolución a largo plazo (fig. 3). Los resultados observados en otros estudios son congruentes. Al año, los diabéticos analizados por Elezi et al⁶³ tuvieron una supervivencia libre de acontecimientos menor que la de los no diabéticos (73,1 frente a 78,5%; $p < 0,01$) y la mortalidad con un seguimiento medio de 18 ± 10 veces fue 4 veces superior en los diabéticos (8,1 frente a 2,1%; $p = 0,03$) y la necesidad de revascularizar la lesión tratada un 35% mayor en la serie de Pascual et al⁶⁸.

La influencia del tipo de diabetes (tipo 1 frente a tipo 2) sobre los resultados de la angioplastia con *stent* ha sido también analizada. Aunque Schofer et al⁶⁶ no

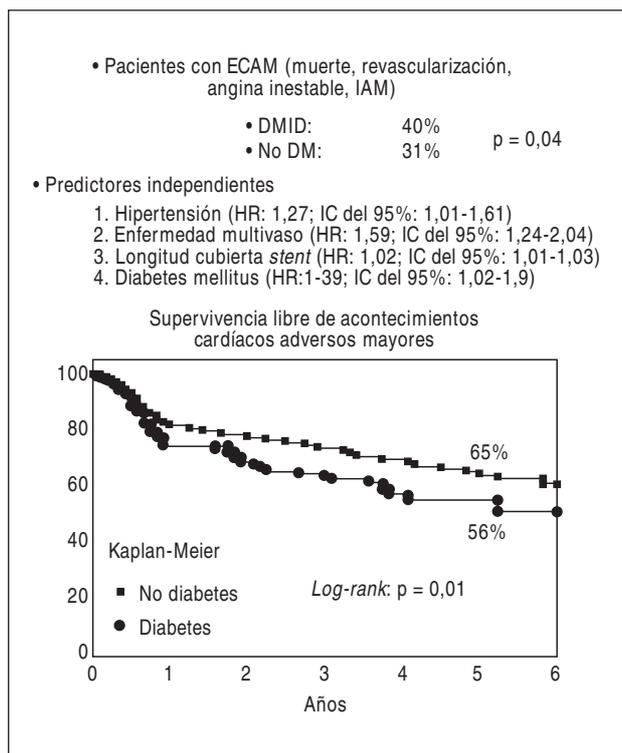


Fig. 3. Incidencia en el seguimiento postangioplastia con *stent* de acontecimientos cardíacos adversos mayores (ECAM): mortalidad, infarto, necesidad de revascularización o ingreso por síndrome coronario agudo. Predictores de ECAM en el seguimiento y supervivencia libre de ECAM⁶⁷.

encontraron diferencias en la incidencia de reestenosis angiográfica, el grupo de Washington, en el estudio más amplio publicado⁶⁹, observó que la evolución clínica de los pacientes diabéticos no insulino-dependientes es similar a corto y medio plazos 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 plazos son claramente peores a los de los no diabéticos.

MECANISMO DE LA REESTENOSIS EN EL DIABÉTICO

La reestenosis, junto a la frecuente imposibilidad de lograr una revascularización completa de todos los territorios isquémicos y la más rápida progresión de la arteriosclerosis, han sido identificados como causas de la peor evolución clínica de los diabéticos tratados mediante angioplastia con balón o con *stent*. La reestenosis desempeña un papel clave. Ésta se encuentra determinada por tres fenómenos: el retroceso elástico inmediato, el remodelado desfavorable tardío y la hiperplasia intimal. En concreto, en la angioplastia con *stent* la hiperplasia es el mecanismo predominante de la reestenosis^{2,70,71} y la disminución de la incidencia con el *stent* parece deberse fundamentalmente a su

capacidad para evitar el retroceso elástico inmediato y conseguir un remodelado de la pared arterial favorable^{70,71}. Sin embargo, la implantación de un *stent* incrementa 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 una disminución de la incidencia de reestenosis.

Las alteraciones metabólicas, hematológicas y biológicas propias de los diabéticos probablemente participan en el complejo conjunto de mecanismos que se producen tras la agresión vascular y que se encuentran involucrados en la reestenosis². 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*⁷². 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 podría no ser tan favorable como en los no diabéticos. Esta hiperplasia incrementada del paciente diabético puede estar medida por la hiperinsulinemia, determinada por la resistencia a la insulina de los diabéticos tipo 2⁷³ y otras alteraciones metabólicas propias del diabético que involucran al sistema renina-angiotensina, alteraciones biológicas que induce la propia hiperglucemia. Otro mecanismo que participa de forma importante es la mayor probabilidad de los diabéticos de desarrollar fenómenos trombóticos y oclusión de la lesión tratada. La hiperinsulinemia, las alteraciones lipídicas y las alteraciones de la actividad del PAI-1, muy frecuentes en los diabéticos, favorecen la progresión de la arteriosclerosis, la hiperplasia intimal y las alteraciones trombóticas². Aunque queda mucho por conocer sobre la fisiopatología de la reestenosis en los diabéticos, la información disponible apunta a que se debe buscar métodos que, sobre la base del *stent*, disminuyan la hiperplasia intimal. Esto conllevaría una menor reestenosis y, sin duda, una evolución clínica más favorable que la que se espera en el momento actual.

REVASCULARIZACIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO CON ENFERMEDAD MULTIVASO. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA Y DE LA CIRUGÍA CORONARIA

Los avances de la angioplastia en la década de los ochenta permitieron abordar de forma percutánea a los pacientes con enfermedad multivaso. En esta época se diseñó y desarrolló un conjunto de ensayos clínicos que compararon la angioplastia con balón y la cirugía coronaria en los pacientes con enfermedad de 2 o 3 vasos o con estenosis aguda de la arteria descendente anterior

TABLA 3. Mortalidad a largo plazo en diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia o cirugía coronaria

Estudio	Tipo estudio	Angioplastia		Cirugía		Seguimiento (años)
		N.º	Mortalidad (%)	N.º	Mortalidad (%)	
Barsness et al ⁴³	Observacional	144	31	626	29	5
BARI ⁴²	Aleatorio	173	44	180	24	7
BARI ⁸⁶	Registro	182	14	117	15	5
EAST ⁴¹	Aleatorio	29	40	30	25	8
CABRI ⁴⁰	Aleatorio	62	23	63	12	4
Weintraub et al ⁸⁴	Observacional	834	22	1.805	24	5
Niles et al ⁸⁵	Registro	1.593	6	4.066	5	5

en su porción proximal⁷⁴⁻⁸². Los resultados de estos estudios, considerados conjuntamente en un metaanálisis publicado en 1998¹⁴, demostraron que los resultados a corto y largo plazo eran similares en términos de mortalidad e incidencia de infarto no fatal. Sin embargo, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización era mucho mayor en los pacientes asignados aleatoriamente a angioplastia. Estas conclusiones parecían válidas para todos los subgrupos de pacientes con enfermedad multivaso, excepto para los diabéticos⁸³. El estudio BARI^{78,83} observó que la mortalidad a los 5 años en los diabéticos asignados a revascularización mediante angioplastia era casi 4 veces superior (20,6 frente a 5,8% en los designados de forma aleatoria a cirugía). 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, abrió una intensa controversia que ha durado hasta nuestros días, y que llevó a muchos cardiólogos a desaconsejar la angioplastia en los diabéticos con enfermedad multivaso⁷.

A partir del conocimiento de los resultados del estudio BARI se publicaron múltiples trabajos que analizaron el problema partiendo de datos de ensayos clínicos o estudios de cohortes (tabla 3). La mayoría confirmó que el pronóstico era peor en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia. Las experiencias más amplias pertenecen a dos estudios no aleatorios realizados por la Universidad de Emory⁸⁴ y el Northern New England Cardiovascular Study Group⁸⁵. En el primero, la mortalidad ajustada en un seguimiento a 10 años fue un 35% mayor en los pacientes diabéticos insulín dependientes con enfermedad multivaso tratados con angioplastia (63%), en relación con los sometidos a cirugía coronaria (53%; $p = 0,04$), y en el segundo, la mortalidad fue un 49% superior (HR: 1,49; IC del 95%: 1,02-2,17) en los diabéticos sometidos a angioplastia que en los operados. El análisis de los 125 diabéticos del estudio CABRI⁴⁰ demostró que la mortalidad a los 4 años era casi el doble en los pacientes designados aleatoriamente a revascularización percutánea que a cirugía (22,6 frente a 12,5%; RR: 1,81; IC del 95%: 0,80-4,08) y en el seguimiento a 8 años de los 90 pacientes

diabéticos del EAST⁴¹ se observó que la supervivencia de los diabéticos asignados a angioplastia fue significativamente inferior que los aleatorizados a cirugía de *bypass* aortocoronario (60,1 frente a 82,6%; $p = 0,02$). Los datos del seguimiento a 7 años del estudio BARI⁴² confirmaron también el mejor pronóstico en términos de supervivencia de los diabéticos asignados a cirugía (76,4%) frente a angioplastia (55,7%; $p = 0,0011$). Sólo dos amplios estudios de cohortes demostraron una mortalidad a los 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 Duke⁴³ y del registro del estudio BARI⁸⁶, 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 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 caso. Este sesgo metodológico explica la diferencia y nos proporciona un dato clínico de interés. Al menos en dos de 4 estudios observacionales, la selección adecuada del paciente pudo intervenir en asegurar unos resultados a largo plazo aceptables.

El análisis de estos datos tiene algunas limitaciones, principalmente relacionadas con la técnica que se usó tanto en la angioplastia (no se utilizaron *stents*, ni inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) como en la cirugía (en algunos poca utilización de los conductos arteriales). Estos aspectos podrían tener relevancia. Por ejemplo, en el estudio BARI, el beneficio que se observó en la cirugía sólo se obtuvo en aquellos pacientes en los que se utilizó la arteria mamaria interna^{78,83}. No obstante, los datos disponibles de estudios en los que se han utilizado técnicas adecuadas a la práctica actual no difieren sustancialmente de la información

obtenida en las referencias de los ensayos y registros más antiguos. El estudio ARTS⁸⁷ comparó, en 1.205 pacientes con enfermedad coronaria multivaso, la estrategia de angioplastia con *stent* (600 pacientes, de los que 112 eran diabéticos) con la cirugía coronaria (605 pacientes, de los cuales 96 eran diabéticos). La evolución intrahospitalaria de los 208 diabéticos no reveló diferencias significativas entre los aleatorizados a cirugía y a angioplastia con *stent*, con una supervivencia intrahospitalaria libre de acontecimientos coronarios similar (cirugía 91%, angioplastia con *stent* 90%; $p = 0,7$). Sin embargo, al año la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue significativamente mayor en los asignados a *stent* (22 frente a 3,1%; $p < 0,001$), con una tendencia a una mayor mortalidad (6,3 frente a 3,1%) que hizo que la supervivencia libre de acontecimientos en los designados aleatoriamente a *stent* fuera del 63%, frente a la de los asignados a cirugía, que fue del 84% ($p < 0,001$). La diabetes continuó siendo en este estudio un factor predictor independiente de acontecimientos que duplicaba la aparición de éstos al año (OR: 2,1; $p = 0,001$).

A la espera de los resultados a largo plazo del ARTS y de otros estudios que incluyan de forma protocolizada no sólo el *stent*, sino también los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, parece claro que, de forma general, los resultados a largo plazo de la revascularización coronaria en los diabéticos son mejores cuando se utiliza la cirugía en lugar de la angioplastia.

LA CONTROVERSIAS DE LAS INDICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA EN LOS DIABÉTICOS

En función de lo comentado con anterioridad, ¿en qué diabéticos se puede indicar angioplastia coronaria? Sabemos que la angioplastia en los diabéticos tiene resultados iniciales muy similares a los de los no diabéticos, e incluso en aquéllos con enfermedad multivaso sus resultados a corto plazo no presentan diferencias con la cirugía. Sin embargo, incluso con *stent*, la angioplastia coronaria en los diabéticos se asocia a largo plazo a una peor evolución que en los no diabéticos y a peores resultados que la cirugía en los pacientes multivaso. Estos peores resultados se deben, en buena parte, a la mayor incidencia de reestenosis. También sabemos que la reestenosis intra-*stent* es mayor cuando se asocian otros factores, como un tamaño del vaso reducido, la presencia de estenosis residual y lesiones largas^{64,65}. En general, siempre la suma de factores que influyen de forma independiente en un acontecimiento resultan en un efecto de magnitud mucho mayor a la suma esperada de los factores. Esto ocurre también en nuestro caso. Así, en el estudio de Elezi et al⁶³ la incidencia de reestenosis de los no diabéticos fue del 28% y la de los diabéticos del 38%. Pero, si analizamos la tasa de reestenosis entre los diabéticos

podemos observar cómo la de aquéllos 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. Otro factor que debemos conocer es que los resultados de la angioplastia siempre son peores en los insulinodependientes^{69,84}.

Por tanto, parece razonable realizar angioplastia en los diabéticos con indicación según lo descrito en el segundo apartado de este artículo y enfermedad estable o inestable monovaso, en los que la cirugía parece poco razonable salvo circunstancias anatómicas especiales. En los pacientes con enfermedad multivaso, la decisión debe ser individualizada^{2,70}, pero hay que considerar la angioplastia en tres situaciones. La primera en aquellos pacientes diabéticos, en especial no insulinodependientes, preferentemente con enfermedad de dos vasos que no presentan otro factor favorecedor de reestenosis (que es, como hemos mencionado, el 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 se plantearía cuando consideremos que la cirugía se asocia a una incidencia de complicaciones no aceptable (comorbilidad, anatomía inadecuada) o no se pueden utilizar conductos arteriales. 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 con riesgo elevado para cirugía, con angina aguda o isquemia extensa, en los que indicar la revascularización es inevitable, parece razonable utilizar una angioplastia con *stent* a pesar de que conozcamos que a largo plazo los resultados van a ser limitados. La tercera situación se produce cuando se debe valorar la indicación en un contexto inestable (angioplastia primaria en el contexto de un infarto agudo de miocardio o angioplastia en angina inestable refractaria), en el que el tratamiento de la lesión causante, independientemente de que existan o no otras lesiones, es inevitable. El manejo posterior de las otras lesiones se valorará posteriormente de forma individual en cada centro y paciente. Si indicamos una angioplastia en un diabético, parece obligatorio realizarla bajo tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa e implementar en el seguimiento medidas intensivas de prevención secundaria.

EL FUTURO PRÓXIMO DE LA REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA EN EL DIABÉTICO

Aunque el presente de la revascularización percutánea en el diabético es, en algunos aspectos, incierto, el

futuro es muy prometedor. Probablemente esta revisión deba tener otro enfoque en un futuro próximo. Esta esperanzadora situación se debe fundamentalmente al desarrollo de la braquiterapia intracoronaria y, sobre todo, de los *stents* liberadores de fármacos que inhiben la proliferación celular. La reestenosis ha sido la principal limitación de la angioplastia coronaria, incluso de la realizada con *stent*. El mecanismo básico de la reestenosis postimplantación de *stent* es la hiperplasia intimal, especialmente importante en el diabético. La inhibición de ésta reduciría o impediría la reestenosis, y esto debería traducirse en un mejor resultado clínico de la angioplastia. Tanto la braquiterapia intracoronaria como los *stents* recubiertos de inhibidores de la proliferación han logrado intervenir de manera eficaz en la prevención de la reestenosis. Su eficacia clínica en los diabéticos se encuentra en proceso de evaluación, con resultados que, en ocasiones, no cabe calificar de otra forma que de espectaculares.

Braquiterapia intracoronaria

La braquiterapia intracoronaria reduce la incidencia de reestenosis debido a su capacidad de inhibir la proliferación celular por el daño que causa en el ADN⁸⁸⁻⁹¹. Su efecto más importante se realiza durante la fase de mitosis y G2 y se traduce en muerte celular o más frecuentemente incapacidad para la replicación y aceleración de la apoptosis. Este efecto lo produce sobre las células musculares lisas, monocitos y macrófagos, determinando una inhibición de la proliferación neointimal. Los ensayos clínicos con braquiterapia intracoronaria con radiación gamma (SCRPPS, WRIST y GAMMA) o beta (START, INHIBIT) han demostrado reducir la incidencia de reestenosis entre un 61 y 69%, con tasas de reestenosis muy bajas, del 16 al 25%, fundamentalmente dentro del contexto de la reestenosis intra-*stent*^{88,90,91}. Estudios recientes parecen confirmar que, a pesar de las reoclusiones muy tardías, la braquiterapia es efectiva a largo plazo⁹². En el momento actual se puede considerar que la braquiterapia es el tratamiento de elección de la reestenosis intra-*stent*.

El mecanismo por el que la braquiterapia reduce la reestenosis (disminución de la hiperplasia intimal) debería ser potencialmente muy útil en el diabético tratado con *stent*. De hecho, comunicaciones recientes demuestran que la eficacia en la reducción de la reestenosis en el contexto de la reestenosis intra-*stent* es especialmente alta en los diabéticos⁹³. La tasa de reestenosis fue del 15,6% en los diabéticos y del 11% en los no diabéticos ($p = 0,3$) tratados con braquiterapia, es decir, muy similar, frente al 64% en los diabéticos y al 48% en los no diabéticos designados aleatoriamente a angioplastia sin braquiterapia. Estos resultados estimulan el diseño y la realización de estudios que apliquen la braquiterapia a la angioplastia en lesiones *de novo* de los diabéticos, si

demuestran que mejorar sustancialmente la evolución clínica puede conllevar la expansión de las indicaciones de la angioplastia a grupos como el diabético con enfermedad coronaria extensa.

Angioplastia con *stents* liberadores de inhibidores en la hiperplasia intimal

La publicación en el mes de junio del año 2002 de los resultados del estudio RAVEL abre probablemente un nuevo capítulo en la revascularización coronaria percutánea que puede ser especialmente beneficioso en los diabéticos^{95,96}. El *stent* controló dos de los 3 mecanismos responsables de la reestenosis (el retroceso elástico inicial y el remodelado desfavorable tardío), pero no redujo —e incluso aumentó— la hiperplasia intimal. El desarrollo de *stents* que liberan fármacos que inhiben la hiperplasia intimal puede permitirnos conseguir la desaparición o la reducción a cifras muy bajas de la principal limitación de la angioplastia: la reestenosis⁹⁵. Esto es lo que se ha observado en el estudio RAVEL⁹⁶. Los primeros estudios experimentales demostraron que la rapamicina (sirolimus) impedía la proliferación de células T y también la proliferación y migración de las células musculares lisas (fenómeno fundamental de la hiperplasia intimal postangioplastia). A partir de aquí se desarrolló un *stent* recubierto de rapamicina que permitía su lenta liberación. Este *stent* fue aplicado en 30 pacientes en São Paulo⁹⁷ y en 15 en Rotterdam⁹⁸. Ninguno desarrolló reestenosis y sólo un paciente falleció por una hemorragia cerebral, uno presentó una oclusión subaguda y otro un infarto a los 14 meses. Estos espectaculares resultados estimularon la puesta en marcha del estudio RAVEL. En este estudio, 238 pacientes fueron asignados aleatoriamente a angioplastia con *stent* estándar o recubierto con sirolimus. Los resultados impresionaron a la comunidad científica. Ningún paciente del grupo designado de forma aleatoria a *stent* recubierto de sirolimus desarrolló reestenosis, frente a un 26% de los que recibieron un *stent* estándar. La tasa de acontecimientos cardíacos mayores al año fue del 5,8% en el grupo de *stent* recubierto frente a un 29% ($p > 0,001$) en el grupo control. En los 19 pacientes diabéticos tratados con el *stent* recubierto de sirolimus tampoco se observó reestenosis. Otros estudios (ELUTES, TAXUS) con otros *stents* recubiertos con inhibidores de la proliferación miointimal (taxol, paclitaxel) han demostrado resultados peores, aunque esperanzadores, y se han realizado nuevas preguntas: ¿este tipo de *stent* evita o retrasa la reestenosis?, ¿aumentará las oclusiones trombóticas tardías?, ¿es seguro en los síndromes coronarios agudos? que sin duda se responderán en un futuro próximo.

Es muy probable que el desarrollo de estos dispositivos cambie y mejore sustancialmente los resultados de la angioplastia, en especial en los diabéticos, que hará necesarios nuevos estudios, sobre todo en el con-

texto de la enfermedad multivaso, cuyos resultados obligarán a replantear las estrategias de revascularización de los diabéticos expandiendo el uso, aún más, de las técnicas percutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fein F, Scheur J. Heart diseases in diabetes mellitus: theory and practice. En: Rifkin H, Porte D Jr, editors. New York: Elsevier, 1990; p. 812-23.
2. Boden WE. Management of patients with diabetes and coronary artery disease. En: Sobel BE, Schneider DJ, editors. Medical management of diabetes and Heart disease. New York: Marcel Dekker Inc., 2002; p. 185-209.
3. Douglas JS. Special therapeutic considerations: coronary interventions and coronary surgery. En: Sobel BE, Schneider DJ, editors. Medical management of diabetes and Heart disease. New York: Marcel Dekker Inc., 2002; p. 231-57.
4. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönemaa 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;339:229-34.
6. Ellis SG, Narins CR. Problem of angioplasty in diabetic. Circulation 1997;96:1707-10.
7. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:20-2.
8. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000;342:1040-1.
9. Alonso JJ, Azpitarte J, Bardají A, Cabadés A, Fernández A, Palencia M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cirugía coronaria. Rev Esp Cardiol 2000; 53:241-66.
10. Esplugas E, Alfonso F, Alonso JJ, Asín E, Elízaga J, Iñiguez A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cardiología intervencionista: angioplastia coronaria y otras técnicas. Rev Esp Cardiol 2000;53:218-40.
11. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA Guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines: executive summary and recommendations). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001;37:2215-39.
12. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gadner TJ, et al. ACC/AHA guidelines for coronary bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Practice Guidelines). Circulation 1999;100:1464-80.
13. Lazaro P, Fitch K, Martín Y. Estándares para el uso apropiado de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía aortocoronaria. Rev Esp Cardiol 1998;51:689-715.
14. Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: coronary artery bypass surgery vs percutaneous transluminal coronary angioplasty vs medical therapy. En: Yusuf S, editor. Evidence based cardiology. London: BMJ Books 1998; p. 368-92.
15. Emanuelsson H, Brorsson H, Bernstein SJ, Werkö L. Coronary artery bypass graft surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty or medical therapy in anginal pain. A literature review for rating indications. Informe del The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1998.
16. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittnar V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetics aged ≥ 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] registry). Am J Cardiol 1994;74:334-9.
17. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, Haglid M, Karlson BW, Karlsson T, et al. Mortality and morbidity in diabetic and non-diabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. Diabetes Care 1996;19:698-703.
18. FRISC Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:708-15.
19. Goy JJ. Contemporary approach to management of unstable angina. Lancet 1999;354:694-5.
20. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, for the FRISC investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. Lancet 2000;356:9-16.
21. Cannon CP, Weintraub WS, Demopolous LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
22. Andersen HR. The Danis Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in acute Myocardial Infarction (DANAMI II). Atlanta: 51st Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 17-20 marzo de 2002.
23. Weaver WD, Simes J, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, García E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. JAMA 1997;278:2093-8.
24. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized trials. Circulation 1995;91: 476-85.
25. Stone GW, Grines CL, Cox DA, García E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346:954-5.
26. Satio S, Hosokawa G, Tanaka S, Nakamura S. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. PASTA Trial Investigators. Cathet Cardiovasc Interv 1999;48:262-8.
27. Grines CL, Cox DA, Stone GW, García E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999;341:1949-56.
28. Hasdai A, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb angioplasty substudy. J Am Coll Cardiol 2000;35: 1502-12.
29. Mattos LA, Grines CL, de Sousa E, Sousa AGMR, Stone GW, Cox D, et al. One-year follow-up after primary coronary interventions for acute myocardial infarction in diabetics patients. A substudy of the STENT PAMI trial. Arq Bras Cardiol 2001;77:556-61.
30. Silva JA, Ramee SR, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Nunez E, et al. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. Am Heart J 1999;138:446-55.
31. Silva JA, Nunez E, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Zhang S, et al. Predictors of stent thrombosis after primary stenting for acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 1999;47:415-22.

32. 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;35:922-8.
33. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71.
34. Masotti M, Betriu A. Optimal reperfusion in evolving myocardial infarction. Does abciximab improve outcomes in stent treated patients. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):475.
35. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
36. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. The ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73.
37. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Cohen DJ. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. *JAMA* 2002;287:618-21.
38. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW, for the investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-25.
39. 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;91:979-89.
40. Kurbaan A, Bawker TJ, Ilesley CD, Sigwart U, Rickards AF, on behalf of the CABRI investigators. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;87:947-50.
41. King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS, for the Emory Angioplasty versus Surgery Trial. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1116-21.
42. The BARI investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
43. 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;96:2551-6.
44. Rozeman Y, Sapozhnikov D, Gotsman MS. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000;23:890-4.
45. Barsness GW, Hardison RM, Detre MK, Alderman EL, Bourassa MG, Bashore TM, et al. Lesion progression and reestenosis in PTCA-treated diabetic and non-diabetic patients with multivessel disease. *Circulation* 2000;102(Suppl II):479.
46. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, Sigwart U, Rickards AF. Is the poorer outcome post revascularization in diabetics related to completeness of revascularization? *Circulation* 2000;102(Suppl II):256.
47. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
48. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
49. Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, Legrand V, García E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81.
50. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial: Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-61.
51. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START). A four year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1498-506.
52. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giffre PA. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22.
53. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Mangschau A, et al. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: long-term clinical follow-up of the Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:305-10.
54. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:90-6.
55. Hancock J, Thomas MR, Holmberg S, Wainwright RJ, Jewitt DE. Randomised trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 1998;79:18-23.
56. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998;339:1672-8.
57. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:740-7.
58. Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Augé JM. Registro de la actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología del año 2000. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1426-38.
59. 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(Suppl A):188 A.
60. 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;96:1454-60.
61. 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;53:172-8.
62. 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;31:1291-8.
63. 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;32:1866-73.
64. 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;30:1428-36.
65. 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(Suppl A):239A.
66. 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* 2003;35:1554-9.
67. 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.
 68. Pascual DA, Valdés M, García F, Garzón A, González J, García A, et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:261-8.
 69. 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;32:584-9.
 70. Alonso JJ. Diabetes mellitus y revascularización coronaria. La controversia continua. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:255-8.
 71. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henke KH, Sbarouni E. Serial follow-up after optimized ultrasound-guide deployment of Palmaz-Schatz Stents. In-Stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997;95:363-70.
 72. 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;95:1366-9.
 73. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary Stent implantation in nondiabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:731-8.
 74. Goy JJ, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, et al. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994;343:1449-53.
 75. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
 76. Hueb W, Cardoso RH, Soares PR, Alburquerque CP, Cezar LA, Bellotti G et al. The Medicine, Angioplasty and Surgery Study (MASS) a Prospective Randomised Trial of Medical Therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis, five years of follow-up. *Circulation* 1998;98(Suppl I):I-216.
 77. RITA trial participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-80.
 78. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
 79. CABRI trial participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-84.
 80. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044-50.
 81. Rodríguez A, Mele E, Peyregre E, Bullon F, Pérez-Balino N, Li-prandi MI, et al. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-84.
 82. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease: German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037-43.
 83. 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;96:1761-9.
 84. 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;31:10-9.
 85. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinon H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008-15.
 86. 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;99:633-40.
 87. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
 88. Bailey SR. Coronary restenosis: a review of current insights and therapies. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;55:265-71.
 89. Waksman R, Rodríguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, et al. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1997;96:1944-52.
 90. Ajani AE, Kim HS, Waksman R. Clinical trial of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: update. *Cardiovasc Rad Med* 2001;2:107-13.
 91. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
 92. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation. Result of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002;105:2737-40.
 93. Williams DO. Intracoronary brachytherapy. Past, present and future. *Circulation* 2001;105:2699.
 94. Gruber L, Waksman R, Ajani AE, Kim H-S, White RL, Chan RC, et al. The effect of intracoronary radiation for recurrent in-stent restenosis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):5.
 95. Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: un sueño del cardiólogo hecho realidad. *Rev Esp Cardiol* 2001;55:459-62.
 96. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayasi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;346:1773-80.
 97. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Mid- (4 months) and long-term (1 year) QCA and three-dimensional IVUS follow-up after implantation of sirolimus-coated Stent in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Supl):8.
 98. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Floey DP, Van den Brand MJ, Van der Giessen WJ, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting Stent. First European human experience with six month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2125-30.