

Revascularización coronaria en diabéticos: evidencias, indicaciones y complicaciones

Pilar Jiménez-Quevedo^a y Manel Sabaté^b

^aUnidad de Hemodinámica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bUnidad de Hemodinámica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La enfermedad coronaria en los diabéticos se presenta de forma muy agresiva, con una tasa de reestenosis elevada y una excesiva progresión de la aterosclerosis. En este capítulo revisamos las distintas modalidades de tratamiento percutáneo y sus resultados en la población diabética desde la época de la angioplastia con balón hasta la era actual de los *stents* farmacoactivos. En tanto que la reestenosis podría considerarse virtualmente erradicada en un futuro próximo, la seguridad de este tipo de *stent* puede quedar como el principal escollo para la generalización de esta técnica. Asimismo, la cirugía de revascularización coronaria ha sido considerada el patrón de referencia del tratamiento de los diabéticos con enfermedad multivaso. Los estudios aleatorizados (cirugía frente a *stent* farmacoactivo) que se están llevando a cabo en la actualidad ayudarán a discernir el potencial papel de cada técnica en el tratamiento revascularizador del paciente diabético. Finalmente, con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad aterosclerótica, cabe exigir una modificación de los hábitos higiénico-dietéticos y un mejor control metabólico del paciente diabético.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Revascularización coronaria. Stent farmacoactivo. Cirugía coronaria. Reestenosis.*

Coronary Artery Revascularization in Diabetics: Findings, Indications and Complications

In diabetic patients, coronary artery disease is very aggressive, with a high restenosis rate and rapidly progressive atherosclerosis. This document contains a review of the different forms and the effectiveness of the percutaneous treatment available for the diabetic population, ranging from the early days of balloon angioplasty to current techniques involving drug-eluting stents. Although restenosis may virtually be eradicated in the near future, concern about the safety of drug-eluting stents remains the main stumbling block to widespread implementation of the technique. Moreover, surgical coronary artery revascularization has been regarded as the gold standard for treating diabetics with multivessel disease. Ongoing randomized studies of surgery versus drug-eluting stent implantation will help determine the respective roles of the two techniques in providing revascularization therapy for these patients. Finally, if atherosclerotic disease progression is to be prevented in diabetic patients, both life-style modification and better metabolic control are essential.

Key words: *Diabetes mellitus. Coronary artery revascularization. Drug-eluting stent. Coronary artery surgery. Restenosis.*

INTRODUCCIÓN

Se estima que más del 50% de los pacientes diabéticos tiene lesiones ateroscleróticas coronarias significativas, con una prevalencia 10 veces más alta que en la población general. Además, una proporción no despreciable de pacientes diabéticos con enfermedad coronaria es candidata a revascularización. Así, por ejemplo, se realizan 1,5 millones de procedimientos revasculariza-

dores cada año en Estados Unidos, y de éstos, aproximadamente el 15-25% se lleva a cabo en pacientes diabéticos¹.

La diabetes mellitus ha mostrado ser un factor de mal pronóstico tras cualquier modalidad de revascularización coronaria. La enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos muestra unas características que les confiere un riesgo más elevado (fig. 1). Así, ésta se caracteriza por ser difusa, afectar con más frecuencia al tronco de la coronaria izquierda y a los lechos más distales, y presentar una progresión más rápida comparada con la de los pacientes no diabéticos^{2,3}. Además, en estos pacientes, la isquemia miocárdica típicamente puede ser poco sintomática. Como resultado, cuando se lleva a

Correspondencia: Dr. M. Sabaté.
Unidad de Hemodinámica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: msabatet@santpau.es

ABREVIATURAS

SRR: *stent* recubierto de rapamicina.

SRP: *stent* recubierto de paclitaxel.

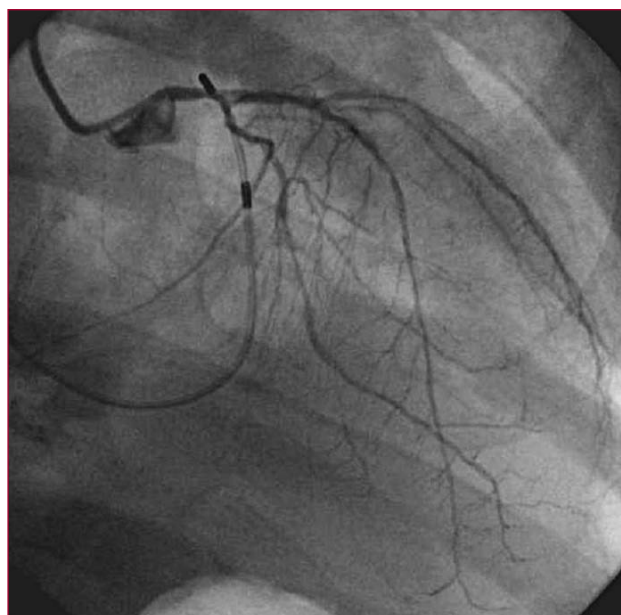


Fig. 1. Anatomía coronaria de un paciente diabético con enfermedad difusa en la arteria descendente anterior y en la circunfleja.

cabo el diagnóstico de la enfermedad coronaria, los pacientes diabéticos presentan con mayor incidencia enfermedad multivaso⁴.

En este capítulo revisaremos las evidencias entre las diferentes modalidades de tratamiento de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos y discutiremos las potenciales complicaciones derivadas de cada tipo de procedimiento.

REVASCLARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA EN PACIENTES DIABÉTICOS

A lo largo de estos años se han hecho varios intentos para mejorar la evolución a corto y a largo plazo de los pacientes diabéticos que requieren un tratamiento de revascularización coronaria percutánea. Tradicionalmente, la angioplastia con balón en pacientes diabéticos mostraba escasos resultados a largo plazo debido a una tasa excesiva de reestenosis en comparación con la de los pacientes no diabéticos⁵. Con la llegada del *stent* se consiguió una disminución significativa, tanto de la tasa de reestenosis como de los eventos clínicos en los pacientes diabéticos⁶. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de estos pacientes sigue siendo peor cuando lo comparamos con el de la población general, especialmente

en el subgrupo de pacientes diabéticos insulínodpendientes⁷. El mecanismo más importante de reestenosis tras la implantación del *stent* es la proliferación neointimal. Así, estudios de ecografía intracoronaria han demostrado que, en los pacientes diabéticos, la alta tasa de reestenosis se debe a un exagerado desarrollo de hiperplasia neointimal intra-*stent*⁸. Con el fin de controlar este proceso, en los últimos años se han diseñado *stents* capaces de liberar de forma controlada fármacos con propiedades antiproliferativas (*drug eluting stents* o *stents* farmacoactivos). Los *stents* farmacoactivos con mayor experiencia en la actualidad son los que liberan sirolimus (rapamicina) y los que liberan paclitaxel. Éstos han demostrado, en estudios aleatorizados a gran escala, ser eficaces para reducir la tasa de reestenosis⁹⁻¹⁹. Recientemente, han irrumpido en el mercado nuevos *stents* farmacoactivos con capacidad de liberación de diferentes fármacos (zotarolimus, tacrolimus, everolimus, etc.) cuya potencial eficacia en diabéticos está por dilucidar.

El sirolimus o rapamicina es un agente macrólido que interacciona en el ciclo celular regulando las proteínas e inhibiendo la división celular entre la fase G1 y S1. Tras los resultados prometedores de los primeros estudios clínicos con el *stent* recubierto de rapamicina (SRR) en lesiones muy favorables (estudios FIM⁹ y RAVEL¹⁰), se llevó a cabo un estudio aleatorizado a gran escala diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de este *stent* en lesiones complejas. Así, en el estudio SIRIUS¹¹ se aleatorizó a 1.058 pacientes a recibir SRR o *stent* convencional en lesiones coronarias de novo. El objetivo primario fue evaluar la tasa de fallo del vaso diana que incluía el combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio y la necesidad de revascularización del vaso diana (percutánea o quirúrgica) a los 270 días de seguimiento. En este estudio se observó una disminución significativa del objetivo primario a favor del SRR (el 16,6 frente al 4,1%; $p < 0,001$), así como de la tasa de reestenosis (el 35,4 frente al 3,2%; $p < 0,001$) y de la tasa de revascularización de la lesión diana (el 16,6 frente al 4,1%; $p < 0,001$). Estos resultados fueron también confirmados en las series canadiense y europea del estudio SIRIUS (C- SIRIUS¹² y E-SIRIUS¹³).

En relación con los pacientes diabéticos, en el análisis de subgrupos del estudio SIRIUS¹⁴ ($n = 279$, de los cuales 131 recibieron SRR y 148, *stent* convencional), la tasa de reestenosis se redujo significativamente en el grupo tratado con SRR en comparación con el *stent* convencional (el 17,6 frente al 50,5%; $p < 0,001$ para el análisis del *stent* y ambos bordes; el 8,3 frente al 48,5%; $p < 0,001$ para el análisis únicamente del *stent*). Además, esta reducción angiográfica de la reestenosis se tradujo clínicamente en una disminución de la tasa de eventos cardíacos adversos mayores (el 25% en el *stent* convencional frente al 9,2% en el SRR; $p < 0,001$). No obstante, este efecto beneficioso del SRR no se confirmó en el subgrupo de diabéticos tratados con insulina debido principalmente al desarrollo de reestenosis en los bordes

del *stent*¹⁴. Es importante resaltar que estos resultados deben ser interpretados con precaución al tratarse de un análisis de subgrupos, con un tamaño de muestra relativamente pequeño, en especial en el subgrupo de diabéticos insulínodpendientes (n = 82).

El estudio DIABETES¹⁵ ha sido el único estudio aleatorizado específicamente diseñado en pacientes diabéticos en el que se comparó la implantación del SRR con el *stent* convencional. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, llevado a cabo en España, que incluyó a 160 pacientes diabéticos, aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir SRR o *stent* convencional. Este estudio fue estratificado según el tipo de tratamiento antidiabético (insulínodpendiente o no insulínodpendiente). El objetivo primario del estudio fue evaluar la pérdida luminal tardía medida por análisis coronario cuantitativo a los 9 meses de seguimiento. Tanto la pérdida luminal tardía como la tasa de reestenosis se redujeron significativamente en el grupo tratado con SRR en comparación con las del grupo tratado con *stent* convencional ($0,06 \pm 0,4$ frente a $0,47 \pm 0,5$ mm; $p < 0,001$, y 7,8 frente a 33,7%; $p < 0,001$, respectivamente). Además, este beneficio fue independiente del tipo de tratamiento antidiabético. En este sentido, los pacientes diabéticos insulínodpendientes mostraron una reducción significativa de la tasa de reestenosis comparada con la del grupo tratado con *stent* convencional (el 6,7 frente al 46,8%; $p = 0,001$). Este efecto positivo en este subgrupo es una de las contribuciones más importantes de este estudio, a tenor de los resultados mostrados previamente por el análisis de subgrupos del estudio SIRIUS¹⁴. Recientemente, se han presentado los datos de seguimiento del estudio DIABETES a 2 años que confirman el beneficio del SRR en comparación con el *stent* convencional¹⁶.

Por otro lado, el paclitaxel es una molécula lipofílica derivada del árbol del pacífico *Taxus brevifolia*, que es capaz de inhibir la división celular, la motilidad, la activación celular y el proceso de secreción y de traducción de señales. El uso del *stent* recubierto con este fármaco (SRP) también ha demostrado su eficacia en la reducción de la tasa de reestenosis en lesiones coronarias cortas y focales (TAXUS I y II)^{17,18}. El estudio TAXUS IV¹⁹, que sería el análogo al estudio SIRIUS descrito previamente, ha sido el primer estudio a gran escala diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del SRP de liberación lenta en estenosis complejas. Se incluyó a 1.326 pacientes que fueron aleatorizados para recibir el SRP (n = 667) o *stent* convencional (n = 659). De forma global, se observó una disminución significativa de la tasa de reestenosis en el grupo de SRP (el 7,9 frente al 26,6%; $p < 0,0001$). Este efecto beneficioso también se observó en el subgrupo de pacientes diabéticos (el 28% del total), con una reducción relativa del riesgo de reestenosis binaria de un 77%. Además, este estudio también demostró una reducción de esta tasa de reestenosis en el subgrupo de pacientes diabéticos insulínodpendientes (el 7,7 frente al 42,9%; $p = 0,007$).

En un estudio se ha comparado la eficacia de estos dos *stents* farmacoactivos (SRR y SRP) en pacientes diabéticos (estudio ISAR-DIABETES)²⁰. En este estudio de no inferioridad (n = 250), tanto la pérdida luminal tardía como la tasa de reestenosis binaria fueron significativamente menores en el grupo de SRR comparado con el grupo de SRP ($0,43 \pm 0,45$ frente a $0,67 \pm 0,62$ mm; $p = 0,002$, y el 6,9 frente al 16,5%; $p = 0,03$, respectivamente). Sin embargo, este estudio no tuvo suficiente potencia para demostrar diferencias clínicas entre grupos.

Seguridad de los *stents* farmacoactivos en pacientes diabéticos

La seguridad de estos tipos de *stents* está determinada por la incidencia de trombosis que puedan presentar durante el seguimiento posterior a su implantación. Globalmente, los resultados del SRR y el SRP en cuanto a trombosis son controvertidos^{21,22}. Los metaanálisis muestran un incremento de 0,2-0,4% por año durante los primeros 4 años de seguimiento en el global de los pacientes. La suspensión precoz del tratamiento antiagregante doble se ha asociado con su aparición²³. En los pacientes diabéticos, además, concurren otros factores propios de la enfermedad, como es el estado protrombótico que presentan y las características angiográficas previamente descritas (tamaño de vaso, enfermedad difusa, etc.) (fig. 1), que podrían condicionar una mayor incidencia de este fenómeno. En un registro de más de 15.000 pacientes (e-CYPHER Registry-24) tratados con SRR se ha descrito una tasa global de trombosis a los 12 meses de seguimiento del 0,87%. El predictor clínico independiente más potente de trombosis del SRR fue la diabetes mellitus insulínodpendiente²⁴. Datos del seguimiento a 2 años del estudio DIABETES¹⁶ demostraron una tasa de trombosis muy tardía (más allá del año) de un 2,5%, la cual fue del 0% antes del año de seguimiento mientras los pacientes recibieron tratamiento con doble antiagregación. Un dato relevante que cabe destacar es la posible asociación entre la presencia de aposición anómala tardía del *stent* y trombosis tras la suspensión del clopidogrel. La aposición anómala tardía del *stent* se define como la presencia de un *strut* del *stent* no apuesto a la pared del vaso, no demostrado en el estudio de ecografía intracoronaria realizada tras la implantación²⁵. Se trata, por tanto, de un fenómeno que sólo puede demostrarse mediante estudios de ecografía intracoronaria seriados inmediatamente tras la implantación y durante el seguimiento angiográfico. En el estudio DIABETES se demostró este fenómeno en un 14,7% de los SRR a los 9 meses de seguimiento y en ningún caso en el grupo de *stent* convencional (fig. 2). Un hecho interesante es que, en los 2 pacientes que presentaron trombosis tardía más allá del año de seguimiento, se documentó la presencia de una aposición anómala tardía del SRR¹⁶. Esta aposición anómala se produce por un remodelado positivo del

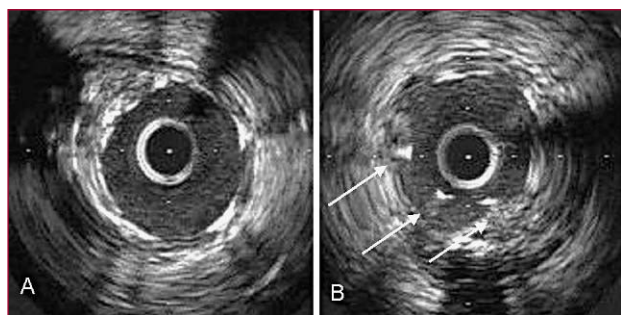


Fig. 2. A. Imagen de ecografía intracoronaria que muestra un *stent* *farmacoactivo* bien aposicionado inmediatamente postimplantación. B. Estudio de ecografía intracoronaria a los 9 meses de seguimiento donde se visualiza aposición anómala tardía de los *struts* del *stent* (flechas).

vaso en el segmento del *stent*²⁵. Sin embargo, no se conoce la causa intrínseca que provoca este remodelado. Hipotéticamente, una reacción inflamatoria o una reacción de hipersensibilidad al polímero podrían estar relacionadas con este fenómeno²⁶. Por tanto, en los pacientes en los que se documente mediante ecografía intracoronaria el fenómeno de la aposición anómala del *stent* sería aconsejable realizar un tratamiento a largo plazo con doble tratamiento antiagregante. Las nuevas generaciones de *stent* farmacoactivos con polímeros más biocompatibles, polímeros biodegradables o sin polímero deberán demostrar una reducción de estos fenómenos vasculares y, por tanto, una disminución de la trombosis de los *stent* a largo plazo.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA QUIRÚRGICA EN PACIENTES DIABÉTICOS EN LA ERA DEL INTERVENCIÓNISMO PERCUTÁNEO

La incidencia de diabéticos en la población en la que se realiza un *bypass* coronario oscila entre el 12 y el 38%²⁷. La diabetes se ha asociado con un incremento en la morbilidad y la mortalidad tras la revascularización miocárdica quirúrgica, y es un predictor importante de mortalidad²⁷. Varios estudios que compararon la cirugía de revascularización miocárdica con la angioplastia con balón en pacientes con enfermedad multivaso mostraron un incremento de la mortalidad en el subgrupo de diabéticos tratados de forma percutánea^{28,29}. Sin embargo, con la aparición del *stent* coronario, los estudios aleatorizados que compararon ambas técnicas no mostraron diferencias significativas en términos de mortalidad. El estudio ARTS (The Arterial Revascularization Therapy Study) fue un estudio aleatorizado en el que se comparó el tratamiento percutáneo con implantación de *stent* con la cirugía en el tratamiento de la enfermedad multivaso³⁰. El análisis de subgrupos de pacientes diabéticos ($n = 208$) mostró una tasa de supervivencia libre de ictus e infarto de miocardio comparable entre ambos

grupos al año y a los 3 años de seguimiento^{31,32}. Sin embargo, los pacientes que fueron tratados con *stent* requirieron con más frecuencia procedimientos repetidos de revascularización (al año de seguimiento, el 21,2% en el grupo tratado con *stent* frente al 3,8% en el grupo de cirugía; $p < 0,001$; a los 3 años de seguimiento, el 26,7% en el grupo del *stent* frente al 6,6% en el grupo de cirugía; $p < 0,001$, respectivamente). La mayor necesidad de cirugía tras el tratamiento con angioplastia se atribuyó a que hubo con más frecuencia una revascularización incompleta en el grupo tratado con angioplastia (el 70,5 frente al 84,1%; $p < 0,001$).

El impacto de los *stents* farmacoactivos en relación con la cirugía en la enfermedad multivaso ha sido evaluado en el estudio ARTS II³³. En el estudio ARTS II se comparó la evolución al año en pacientes con enfermedad multivaso tratados con la implantación del SRR con una cohorte histórica de pacientes (tratados con angioplastia con balón y tratados con cirugía del estudio aleatorizado ARTS I). En este registro se demostró una menor incidencia de eventos adversos cardíacos mayores (muerte, ictus o infarto de miocardio) en el grupo tratado con SRR. Sin embargo, la necesidad de una revascularización repetida persistió más elevada en el grupo tratado con SRR que en la cohorte histórica tratada con cirugía del estudio ARTS I. En el subgrupo de pacientes diabéticos ($n = 267$)³⁴, la tasa de supervivencia libre de eventos cardíacos mayores de los pacientes tratados con SRR fue similar a la del de cirugía del ARTS 1 (el 84,3 frente al 85,4%; $p = 0,86$). Sin embargo, como se observó en la población total incluida en el estudio, los diabéticos tratados con SRR presentaron una mayor tasa de revascularización repetida que la cohorte histórica de cirugía (el 12,6 frente al 4,2%; $p = 0,027$). En la actualidad hay dos estudios aleatorizados en marcha para comparar la implantación de *stents* recubiertos con la cirugía en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso: el estudio FREEDOM y el estudio CARDIA. Estos estudios, que incluyen el uso de nuevas tecnologías, como la cirugía sin bomba, la administración de tratamiento adyuvante con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa darán algunas respuestas sobre el tratamiento más adecuado de los diabéticos con enfermedad multivaso.

Considerando los datos expuestos con anterioridad, Flaherty y Davidson³⁵ han propuesto un algoritmo para guiar el tipo de revascularización en pacientes diabéticos que podría ser útil en la actualidad en espera de los resultados de los estudios actualmente en marcha (fig. 3). Cabe destacar que este algoritmo debe considerarse si, desde el punto de vista quirúrgico, se lleva a cabo como mínimo revascularización arterial con mamaria interna a descendente anterior y se mantiene un control glucémico perioperatorio rígido (glucemia < 200 mg/dl [$11,1$ mmol/l]) con infusión continua de insulina. Asimismo, el tratamiento percutáneo debería llevarse a cabo con *stents* farmacoactivos (rapamicina o paclitaxel) e inhibi-

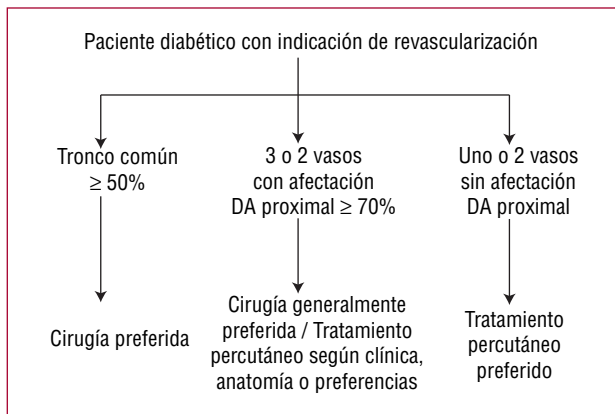


Fig. 3. Revascularización coronaria en pacientes diabéticos. DA: descendente anterior. Adaptada de Flaherty et al³⁵.

dores de la glucoproteína IIb/IIIa, especialmente en el caso de síndrome coronario agudo.

COMPLICACIONES DE LA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Complicaciones tras la revascularización coronaria percutánea

La presencia de diabetes es un predictor independiente de muerte y de infarto de miocardio tras la intervención coronaria percutánea³⁶. Una de las principales complicaciones tras la angiografía coronaria es la nefropatía inducida por contraste. Se trata de una complicación grave que se ha asociado con un impacto pronóstico adverso. Se define como un aumento de 0,5 mg por decilitro o un incremento proporcional del 25% en las concentraciones de creatinina sérica tras el uso de contrastes. El mayor determinante del deterioro de la función renal tras la angiografía es la presencia previa de insuficiencia renal. Sin embargo, en ausencia de insuficiencia renal previa, la presencia de diabetes incrementa el riesgo en comparación con el de los no diabéticos. Por este motivo, las guías de actuación del intervencionismo³⁷ recomiendan controlar las concentraciones de creatinina para la detección de la nefropatía por contraste en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, siempre que sea posible, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, los fármacos nefrotóxicos, como ciertos antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina y metformina, deben ser retirados 24-48 h antes del procedimiento y no reiniciarse hasta 48 h después de la administración de contraste si no se desarrolla nefropatía³⁸. Para la prevención de la nefropatía por contraste se recomienda de forma generalizada la hidratación. Sin embargo, no hay datos concluyentes en la literatura científica sobre la administración de n-acetilcisteína o bicarbonato sódico intravenoso.

El desarrollo de acidosis láctica inducida por metformina tras el uso de medio de contraste es controvertido. No hay pruebas científicas concluyentes que indiquen que el medio de contraste precipite el desarrollo de acidosis láctica en pacientes con concentraciones séricas de creatinina normales. Esta complicación se observó casi siempre en los pacientes diabéticos no insulino-dependientes con descenso de la función renal antes de la administración de contraste³⁹. Así, se recomienda que, en los pacientes que toman metformina y presentan insuficiencia renal, ésta se suspenda y el control de la diabetes se lleve a cabo con otra alternativa terapéutica antes de la realización de la angiografía. Por otro lado, los pacientes con función renal normal que toman metformina no presentan un riesgo incrementado de acidosis láctica con el uso de contrastes para la realización de la angiografía⁴⁰.

El ictus es una complicación poco frecuente (0,07-0,3%), pero una de las complicaciones más graves tras la intervención coronaria percutánea asociada con una alta mortalidad y una importante morbilidad. La diabetes se ha descrito como predictora de la aparición de ictus en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁴¹. Sin embargo, no se ha demostrado que los pacientes diabéticos que reciben una angioplastia tengan un aumento de riesgo de ictus o complicaciones vasculares^{42,43}.

Complicaciones tras la cirugía de revascularización miocárdica

Los pacientes diabéticos en los que se realiza una cirugía de revascularización miocárdica tienen un incremento de la morbilidad y mortalidad debido a que experimentan con más frecuencia oclusión del injerto, eventos cerebrales y problemas de la herida esternal y mediastinitis, en comparación con los pacientes no diabéticos.

El injerto de mamaria bilateral ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo en comparación con la implantación de un injerto arterial de mamaria unilateral. Sin embargo, uno de los problemas más temidos tras la implantación de doble injerto de mamaria ha sido el incremento de riesgo de mediastinitis, especialmente en diabéticos. En este sentido, se ha descrito que la extracción de la mamaria de una forma esqueletonizada reduce la incidencia de problemas esternales. Calafiore et al⁴⁴ compararon la realización de un injerto de mamaria bilateral con la realización de sólo un injerto de arteria mamaria en pacientes diabéticos. En este estudio se incluyó a 558 diabéticos. A los 8 años de seguimiento, el grupo de pacientes tratados con arteria mamaria bilateral mostró un incremento significativo de la supervivencia libre de muerte cardíaca e infarto de miocardio en el área injertada comparado con el que recibió sólo un injerto de arteria mamaria.

TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN LOS QUE SE REALIZA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

En dos estudios se ha demostrado que hay una relación entre el control glucémico y la evolución tras la angioplastia coronaria. En este sentido, un escaso control glucémico se ha identificado como un predictor de reestenosis, tanto clínica como angiográfica^{45,46}, y con la progresión de la arterioesclerosis⁴⁷. Por el contrario, un control glucémico óptimo, definido como una hemoglobina glucosilada HbA1c < 7%, se asocia con una reducción significativa de la necesidad de hospitalización debida a una causa cardíaca y a angina recurrente⁴⁸.

Los pacientes diabéticos presentan un estado procoagulante, el cual se traduce en un incremento del riesgo protrombótico y en anormalidades en pruebas de laboratorio. Los análisis post hoc de estudios aleatorizados han demostrado que el abciximab mejora la evolución a largo plazo de la pacientes diabéticos revascularizados percutáneamente^{49,50}. En un metaanálisis de todos los estudios que evaluaron la eficacia del abciximab en pacientes diabéticos (n = 1.462), la asociación de abciximab y la implantación de *stent* redujo la mortalidad al año en diabéticos desde el 4,5 al 2,5% (p = 0,03). Roffi et al⁵¹ realizaron un metaanálisis de todos los pacientes diabéticos incluidos en 6 estudios a gran escala que evalúan el efecto del tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Se incluyó a más de 6.000 pacientes diabéticos en estudios que evaluaron el tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y se observó que el uso de este fármaco se asocia con una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (el 4,6 frente al 6,2%; p = 0,007). En los 1.279 diabéticos tratados de forma percutánea, la mortalidad a los 30 días se redujo del 4,0 a 1,2% (p = 0,002). En el estudio aleatorizado ISAR-REACT II se incluyó a 701 diabéticos que fueron tratados con 600 mg de clopidogrel antes de la angioplastia, y posteriormente fueron asignados para recibir abciximab o placebo⁵². Al año de seguimiento no se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la incidencia de muerte o infarto de miocardio. Sin embargo, se observó un descenso significativo de la tasa de reestenosis en el grupo tratado con abciximab. Esta asociación entre el abciximab y la tasa de reestenosis no ha sido confirmada en otros estudios. El estudio EPISTENT⁵³ mostró una reducción de la tasa de revascularización de la lesión diana en pacientes diabéticos tratados con abciximab. Sin embargo, en 2 estudios aleatorizados (estudio DANTE⁵⁴ y ASIAD⁵⁵) no se demostró que el uso de abciximab comparado con placebo redujera el grado de hiperplasia neointimal o la tasa de reestenosis en esta población.

La disfunción plaquetaria, entre otros mecanismos, contribuye a un incremento de las complicaciones aterotrombóticas en la población diabética⁵⁶. Las plaquetas de los sujetos diabéticos son menos sensibles al trata-

miento plaquetario⁵⁷, y este hecho se ha asociado con un incremento de riesgo de eventos isquémicos⁵⁸. El tratamiento con aspirina representa el patrón de referencia en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad cardiovascular y reduce la incidencia de eventos clínicos⁵⁹. Los derivados de las tienopiridinas, como la ticlopidina y el clopidogrel, tienen un efecto aditivo en la agregación plaquetaria y pueden ser especialmente eficaces en la prevención de eventos isquémicos en pacientes diabéticos⁶⁰. En el estudio CHARISMA, el tratamiento con clopidogrel y aspirina como prevención primaria no sólo no demostró ningún beneficio clínico significativo, sino que implicó un incremento en el sangrado moderado en pacientes de alto riesgo⁶¹. Sin embargo, en el seno del infarto agudo de miocardio, la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel parece eficaz y se asocia una reducción de la mortalidad (estudio COMMIT⁶²). Además, durante el tratamiento coronario con *stent*, la combinación de aspirina y clopidogrel resultó en una reducción significativa de los eventos clínicos. En este sentido, los estudios CREDO⁶³ y PCI-CURE⁶⁴ demostraron una reducción significativa de la incidencia de muerte, infarto de miocardio o ictus con el tratamiento a largo plazo (9-12 meses) con clopidogrel tras la angioplastia percutánea electiva. Sin embargo, esta reducción no alcanzó la significación estadística en el subgrupo de diabéticos, probablemente debido a un tamaño de muestra insuficiente. Siguiendo los resultados de estos estudios, la séptima Conferencia de Tratamiento Antitrombótico y Trombolítico recomienda incrementar la duración de la doble antiagregación tras la implantación del *stent* hasta los 9-12 meses⁶⁵.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus incrementa el riesgo de enfermedad coronaria y ha sido identificada como un factor predictor independiente de una mala evolución tras la revascularización coronaria. El reciente desarrollo de los *stents* recubiertos ha disminuido la necesidad de revascularización repetida. En este sentido, los resultados de los estudios FREEDOM y CARDIA pueden aclarar las indicaciones actuales de cada tipo de técnica de revascularización (percutánea y quirúrgica) en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Finalmente, es obligatorio realizar un control glucémico y metabólico exhaustivo, y un adecuado tratamiento antiplaquetario, durante y después de la revascularización para asegurar un pronóstico inmediato y a largo plazo más esperanzador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Sheryl F, Currier JW, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94:1818-25.

2. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after 30 years: analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison. *Am J Med.* 1980;69:498-506.
3. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, et al. Long-Term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus a clue to the explanation of the results of the BARI study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1420-5.
4. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complication in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM: a population-based study. *Diabetes Care.* 1993;16:1022-5.
5. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;15:91:979-89.
6. Van Belle E, Perie M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:410-7.
7. 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.
8. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satter LF, Bucher TA, et al. Increase restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular study. *Circulation.* 1997;95:1366-9.
9. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation.* 2005;111:2326-9.
10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
11. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-23.
12. Schampert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Tittle LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1110-5.
13. Schoefer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093-999.
14. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation.* 2004;109:2273-8.
15. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
16. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Sanmartín M, et al. Long term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with the novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007. (En prensa).
17. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003;107:38-42.
18. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108:788-94.
19. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
20. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, Von Beckerath N, et al; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med.* 2005;353:663-70.
21. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis. WCC 2006. Disponible en: <http://cic.escardio.org/Seearch.aspx?eventid=15>
22. Stone GW. DES Evidence-based medicine: perspectives on emerging safety concerns, real world outcomes and use recommendations. TCT 2006. Disponible en: tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main?_nfpb=true&_pageLabel=TCTMDCContent&hdC=on=1452671
23. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-30.
24. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al; e-Cypher investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation.* 2006;11:1434-41.
25. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Costa MA, Alfonso F, Gómez-Hospital JA, et al; for the DIABETES Investigators. Vascular Effects of Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Diabetic Patients Three-Dimensional Ultrasound Results of the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2172-9.
26. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004;109:701-5.
27. Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2004;110 Suppl 1:I141-4.
28. BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation.* 1997;96:1761-9.
29. Niles N, McGrath PD, Malenka D, Quinton 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;31:1008-15.
30. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJRM, Schonberger JPAM, et al, for The Arterial Revascularization Therapies Study Group. (Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1117-24.
31. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, Foley DP, De Valk V, Breeman A, et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:559-64.
32. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-Year Outcome After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. *Circulation.* 2004;109:1114-20.
33. Serruys PW, Ong ATL, Morice AC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al, on behalf of the ARTS II investigators. Arterial revascularization therapies study part II-Sirolimus-eluting stent for

- the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention*. 2005;1:147-56.
34. Macaya C, García-García H, Colombo A, Morice MC, Legrand V, Kuck KH, et al. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *Eurointervention*. 2006;2:69-76.
35. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA*. 2005;293:1501-8.
36. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109:476-80.
37. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty); Society for Cardiac Angiography and Interventions. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: 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) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001;103:3019-41.
38. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354:379-86.
39. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol*. 1999;9:738-40.
40. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol*. 1998;53:342-4.
41. Cronin L, Mehta SR, Zhao F, Pogue J, Budaj A, Hunt D, et al. Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients. *Circulation*. 2001;104:269-74.
42. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:86-91.
43. Berry C, Kelly J, Cobbe SM, Eteiba H. Comparison of femoral bleeding complications after coronary angiography versus percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:361-3.
44. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Teodori G, Laco AL, Mazzei V, et al. Single versus bilateral internal mammary artery for isolated first myocardial revascularization in multivessel disease: long-term clinical results in medically treated diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:888-95.
45. Mazeika P, Prasad N, Bui S, Seidelin PH. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 2003;145:1013-21.
46. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetics patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:8-14.
47. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillion DJ, Backlund JY. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348:2294-303.
48. Marso SP, Lincoff M, Ellis S, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus Results of the EPISTENT (evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitors for stenting trial) Diabetics substudy. *Circulation*. 1999;100:2477-84.
49. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes D, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. *Circulation*. 1998;97:1912-20.
50. 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.
51. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetics with non ST segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
52. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment: The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
53. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*. 1998;352:87-92.
54. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab stENT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004;109:861-6.
55. Chen WH, Kaul U, Leung SK, Lau YK, Tan HC, Leung AW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of abciximab for prevention of in-stent restenosis in diabetic patients after coronary stenting: results of the ASIAD (Abciximab in Stenting Inhibits restenosis Among Diabetics) Trial. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:534-8.
56. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476-85.
57. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
58. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105:1650-5.
59. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81-106.
60. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;15:90:625-8.
61. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
62. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
63. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; en behalf of Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;18:358:527-33.
65. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl 3:576S-59.