Revascularización coronaria en pacientes diabéticos: reflexiones después del FREEDOM

Dra Rosana Hernandez Antolín
Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España

Revascularización en diabéticos : Reflexiones después del FREEDOM

- Revascularización vs tratamiento médico
- Angioplastia vs cirugía
  - Estudios previos
  - El estudio FREEDOM
- Aplicabilidad de los resultados del FREEDOM en la práctica clínica habitual
- Áreas de mejora en la revascularización percutánea del paciente diabético
- Conclusiones

Revascularización vs tratamiento médico

Revascularización vs tto médico Subgrupo diabéticos Estudio MASS II

- Angina estable
- Randomización 3 brazos: tto médico, PCI, CABG.
- Subgrupo diabéticos 190 pacientes
- 3 vasos 60%, 2.2 lesiones tratadas, 3.3 puentes

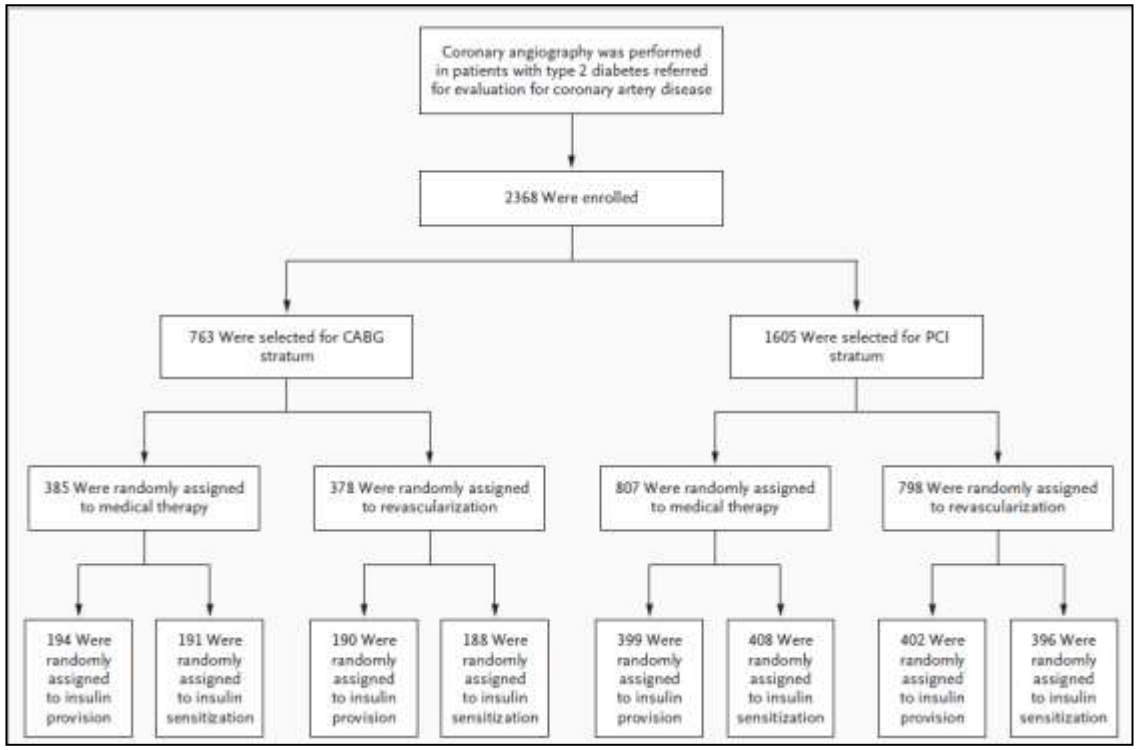
	Mortalidad 5 años	p
Tto médico Angioplastia Cirugía	22.7 10.7 8.5	0.039

La revascularización redujo la mortalidad a 5 años

Soares PR et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). Circulation 2006;114:I420–I424

BARI 2D

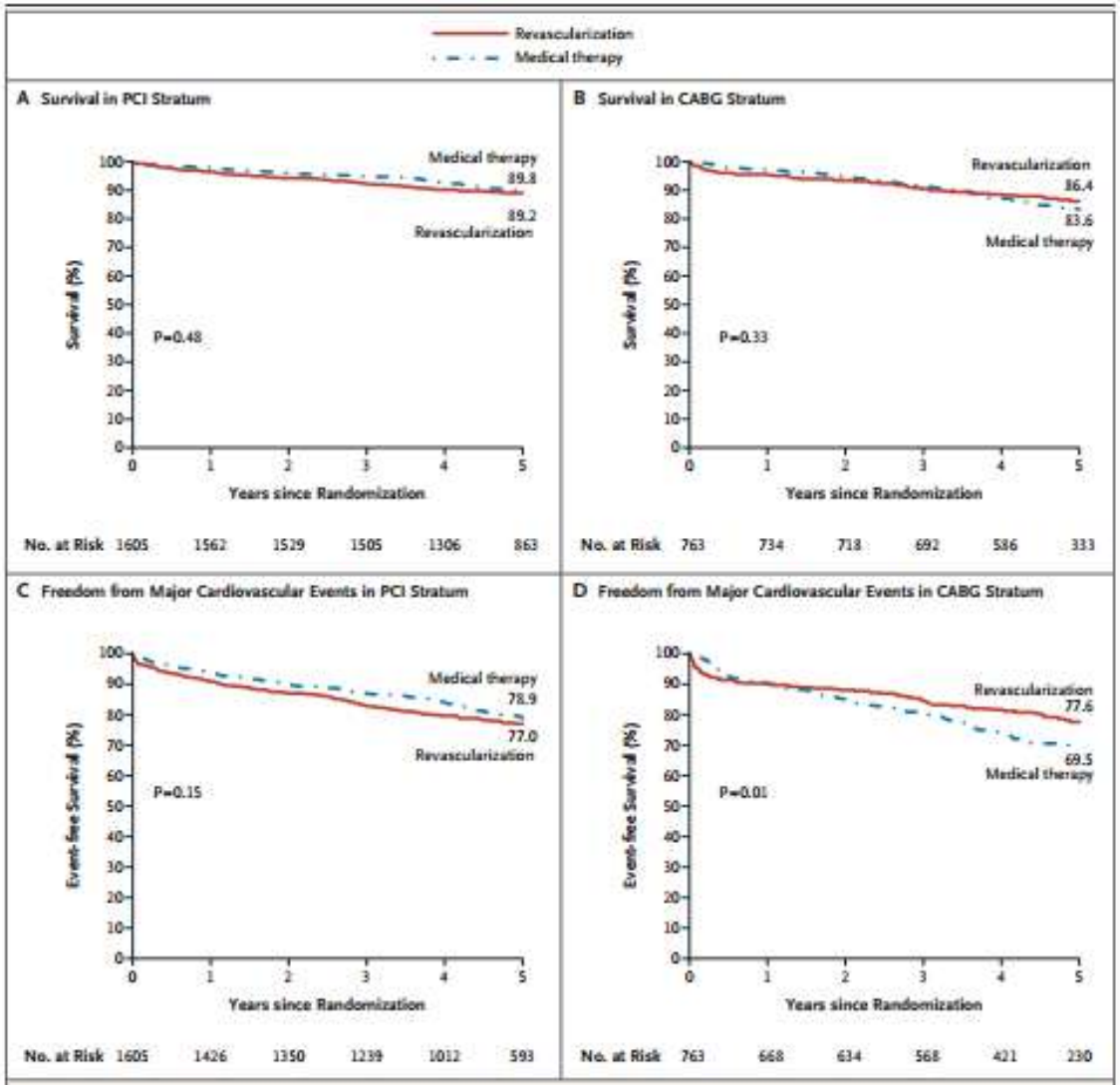
- Multicéntrico, diabéticos estables, inclusión 2001-2005
- Selección no aleatorizada tipo revascularización
- Aleatorización tto medico vs revascularización y insulina vs tiazolidinodionas, diseño factorial 2x2
- Pacientes
  - PCI : 20% multivaso, 1.5 lesiones/paciente, 34% DES
  - CABG: media 3 puentes/paciente; mortalidad 30 dias 1.4%.



Frye RL et al. N Engl J Med. 2009;360:2503–15.

BARI 2D

- La revascularización no redujo la mortalidad
- La revascularizacion con cirugía redujo los eventos



Courage

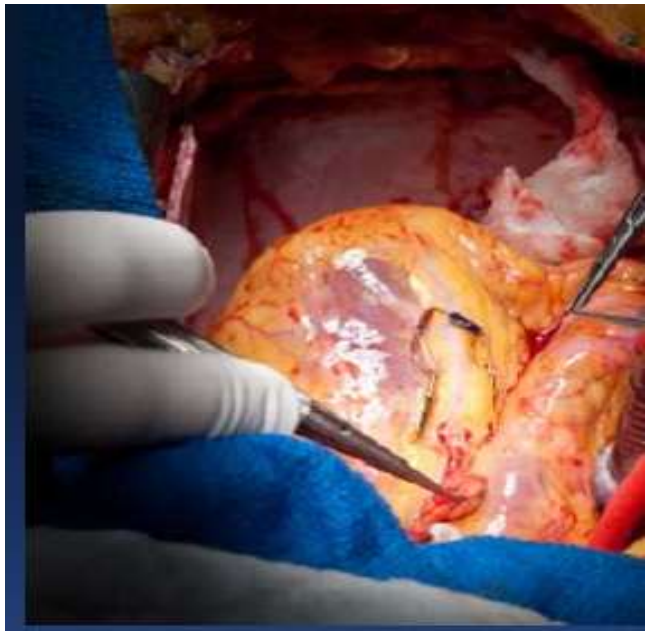
- 2248 pacientes, 34% diabetes.
- Angina estable ≤ II: 77%
- 3 vasos 30%
- Randomización a tto medico vs angioplastia
- Seguimiento medio 4.6 años
- Muerte o infarto: igual (25 %) en diabéticos con tto médico o angioplastia

Maron et al. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE trial. JACC 2011; 58:131-137

Tto medico vs revascularizacion

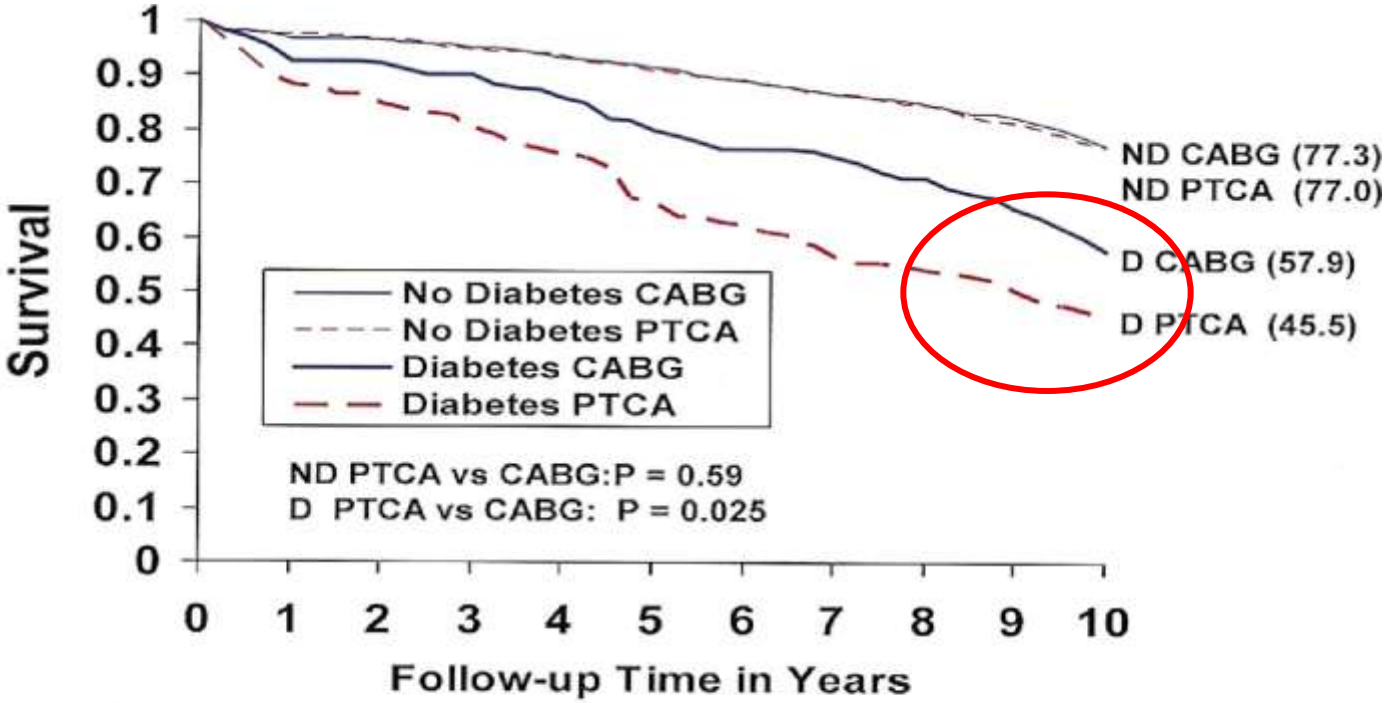
- Resultados dispares
- En los pacientes diabéticos el beneficio de la revascularización frente al tratamiento médico es variable y depende de la situación clínica, extensión de la isquemia
  - A favor de la revascularización en los pacientes sintomáticos con enfermedad multivaso y áreas de isquemia amplias
  - A favor del tratamiento medico en los pacientes poco sintomáticos, con enfermedad de 1-2 vasos y con isquemia leve

Angioplastia vs cirugía en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso



BARI

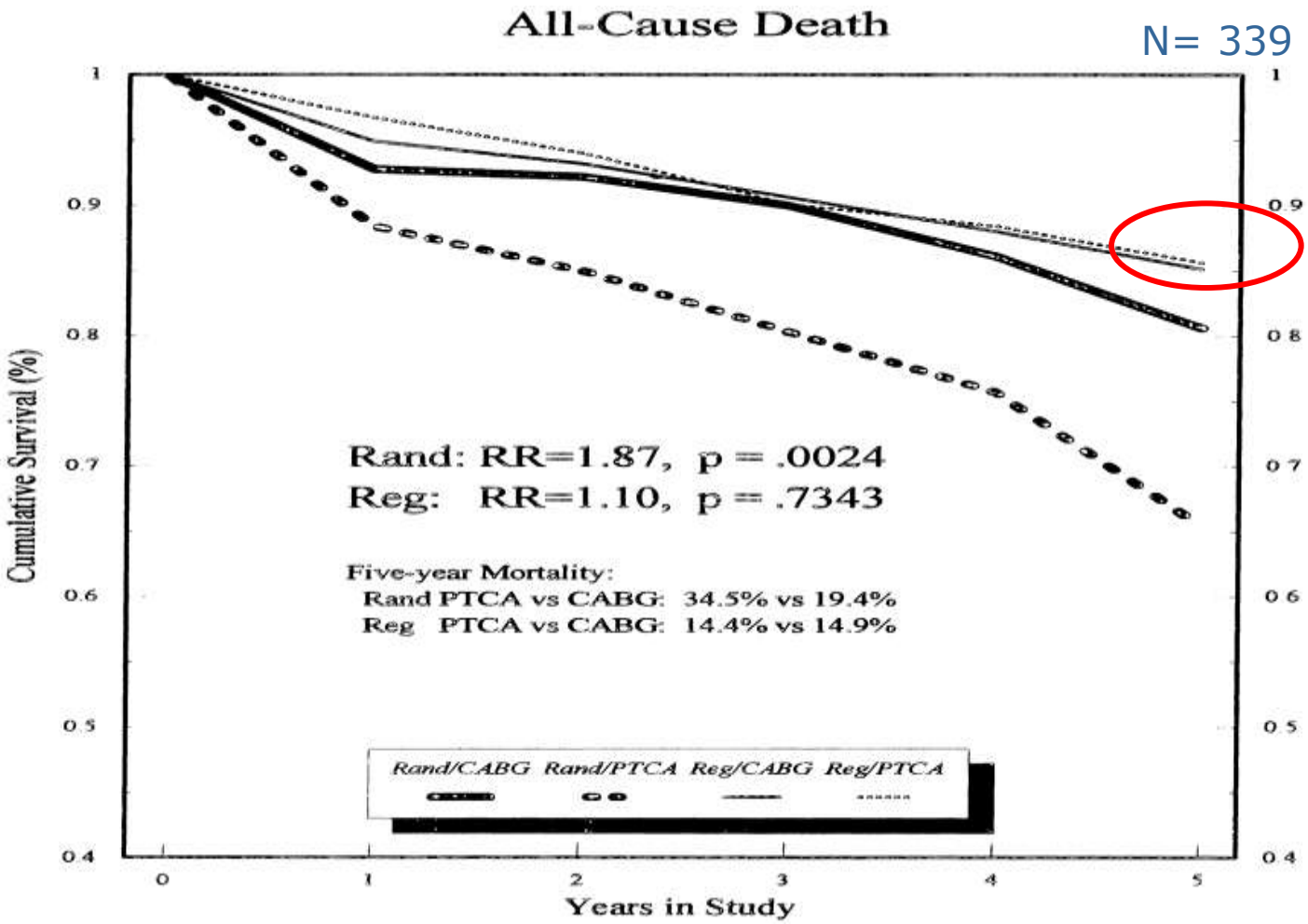
N=1829 pacientes, **351 diabéticos**
1988-1991, angioplastia con balón



No. of Patients					
ND CABG	734	698	669	613	473
ND PTCA	742	703	675	621	477
D CABG	180	161	143	124	80
D PTCA	173	139	115	93	63

N Engl J Med 1996;335:217-25.
J Am Coll Cardiol. 2007;49:1600–6.

Pacientes diabéticos Registro BARI



Detre K M et al. Circulation 1999;99:633-640

Metanálisis 10 estudios ACTP vs CABG : subgrupo de diabéticos

Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials

Mark A Hlatky, Derek B Boothroyd, Dena M Bravata, Eric Boersma, Jean Booth, Maria M Brooks, Didier Carré, Tim C Clayton, Nicolas Danchin, Marcus Flather, Christian W Hamm, Whady A Hueb, Jan Kähler, Sheryl F Kelsey, Spencer B King, Andrzej S Kosinski, Maura Lopes, Kathryn M McDonald, Alfredo Rodriguez, Patrick Serruys, Ulrich Sigwart, Rodney H Stables, Douglas E Owens, Stuart J Pocock

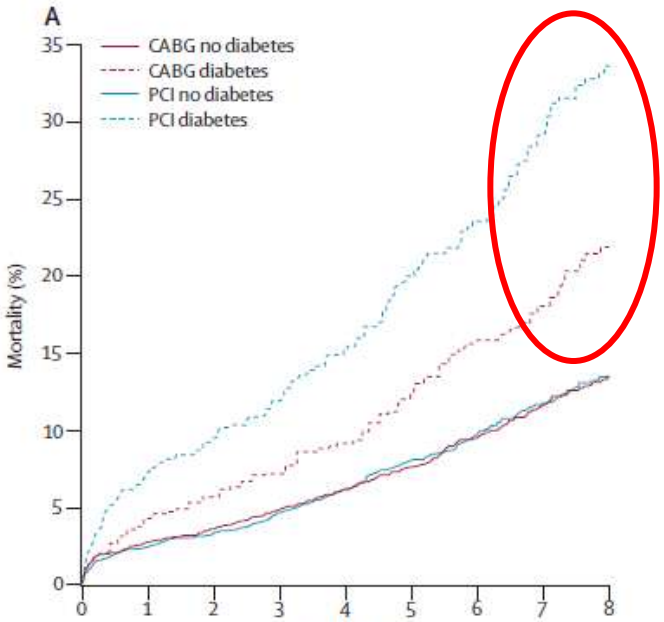
Angiopalstia con balon

BARI: 1829
CABRI: 1054
EAST: 392
RITA 1: 1001
GABI: 323
Toulouse: 152

Stent convencional

ARTS : 1205
ERACI II : 450
MASS II : 408
SOS : 988

7812 pacientes
1233 (16%) diabéticos



Number of patients*									
CABG no diabetes	3263	3169	3089	2877	2677	2267	1592	1380	1274
CABG diabetes	615	587	575	532	498	421	257	225	200
PCI no diabetes	3298	3217	3148	2918	2725	2281	1608	1393	1288
PCI diabetes	618	574	555	508	475	373	218	179	160

Hlatky MA. Lancet 2009:373:1190-97

Registros de CABG vs DES en diabéticos con enfermedad multivaso

CABG vs DES in Patients with Multivessel Disease and Diabetes

Name	N (DM pts)	Design		DES Type (%)	Death	Revasc	CVA
ARTS I/II*	255	Reg.	MVD	SES 100%	=	DES ↑	DES ↓
Ben-Gal 06	518	Reg.	SVD & MVD	SES 100%	NR	DES ↑	NR
Briguori 07	218	Reg.	SVD & MVD	SES 67, PES 33%	=	DES ↑	=
Lee 07	205	Reg.	MVD	SES 75, PES 11%	=	DES ↑	DES ↓
Mack 08	1450	Reg.	SVD & MVD	DES 73.1%	=	DES ↑	NR
Park 08	891	Reg.	MVD	~SES 80, PES 20%	=	DES ↑	NR
Yang 08	352	Reg.	MVD	SES & PES	=	DES ↑	=

Registro de Nueva York

Año 2004, PCI 9963, CABG 7437

Curvas no ajustadas

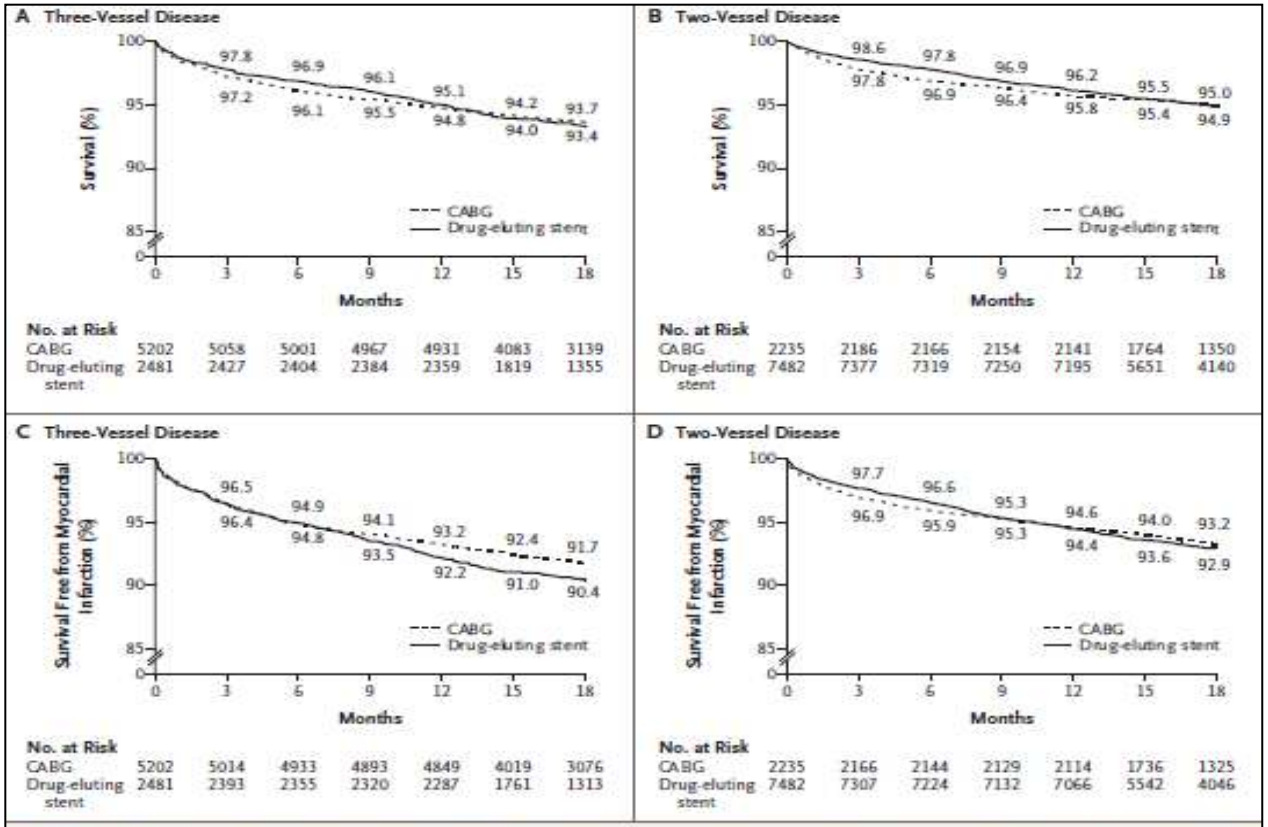


Figure 2. Unadjusted Curves for Long-Term Survival and Survival Free from Myocardial Infarction According to the Number of Diseased Vessels.

Panels A through D show unadjusted survival curves and the numbers of patients at risk. CABG denotes coronary-artery bypass grafting.

Hanan et al. NEJM 2008;358:331-41

Registro de Nueva York

Año 2004, PCI 9963, CABG 7437
Curvas ajustadas

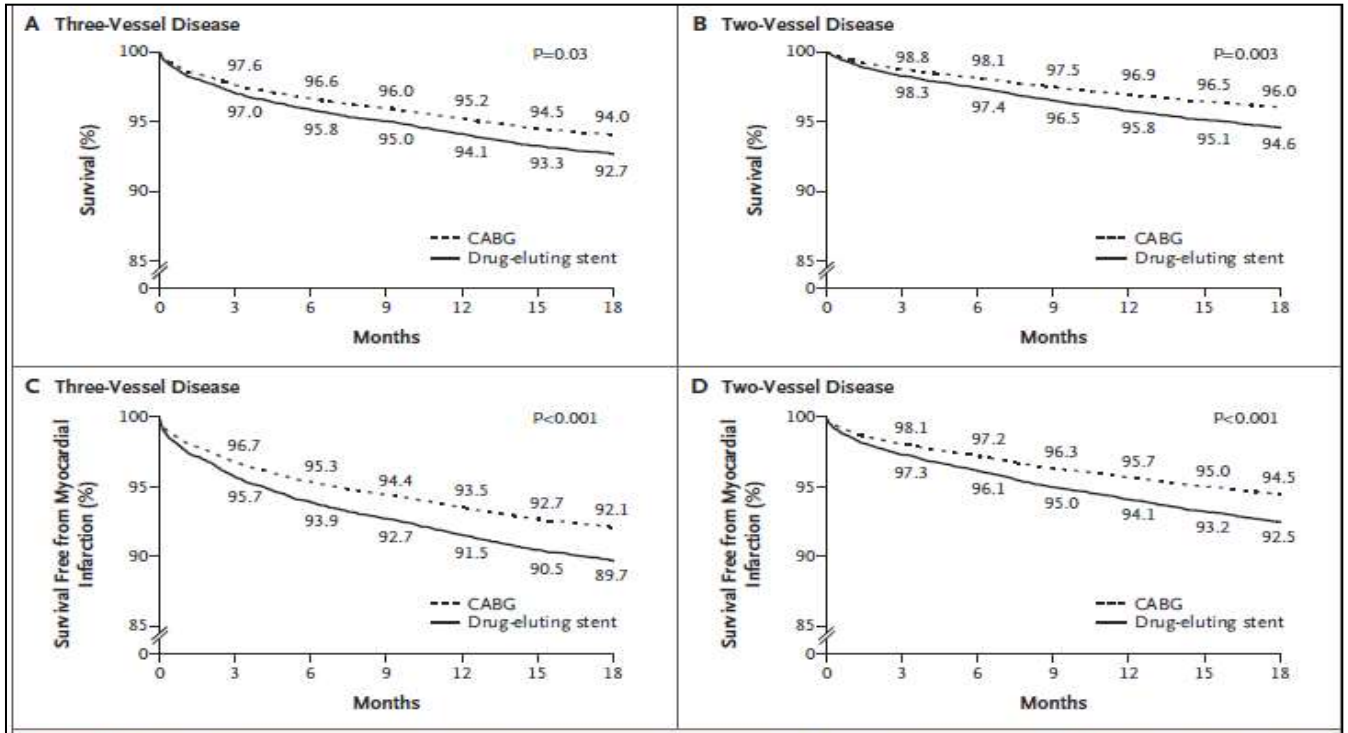


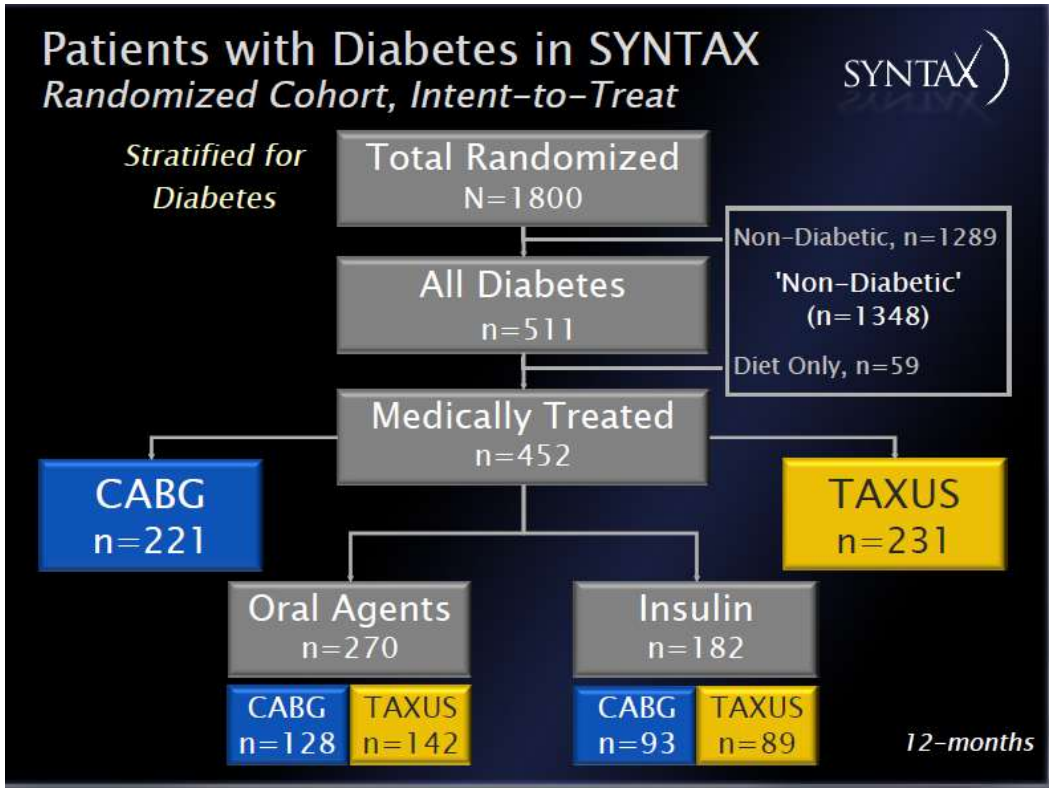
Figure 3. Adjusted Curves for Long-Term Survival and Survival Free from Myocardial Infarction According to the Number of Diseased Vessels.

Panels A through D show survival curves adjusted for age; sex; ejection fraction; hemodynamic state; history or no history of myocardial infarction before the procedure; the presence or absence of cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, and renal failure; and involvement of the proximal left anterior descending (LAD) artery. CABG denotes coronary-artery bypass grafting.

Hanan et al. NEJM 2008;358:331-41

Estudio Syntax: subgrupo diabéticos

2005-2007

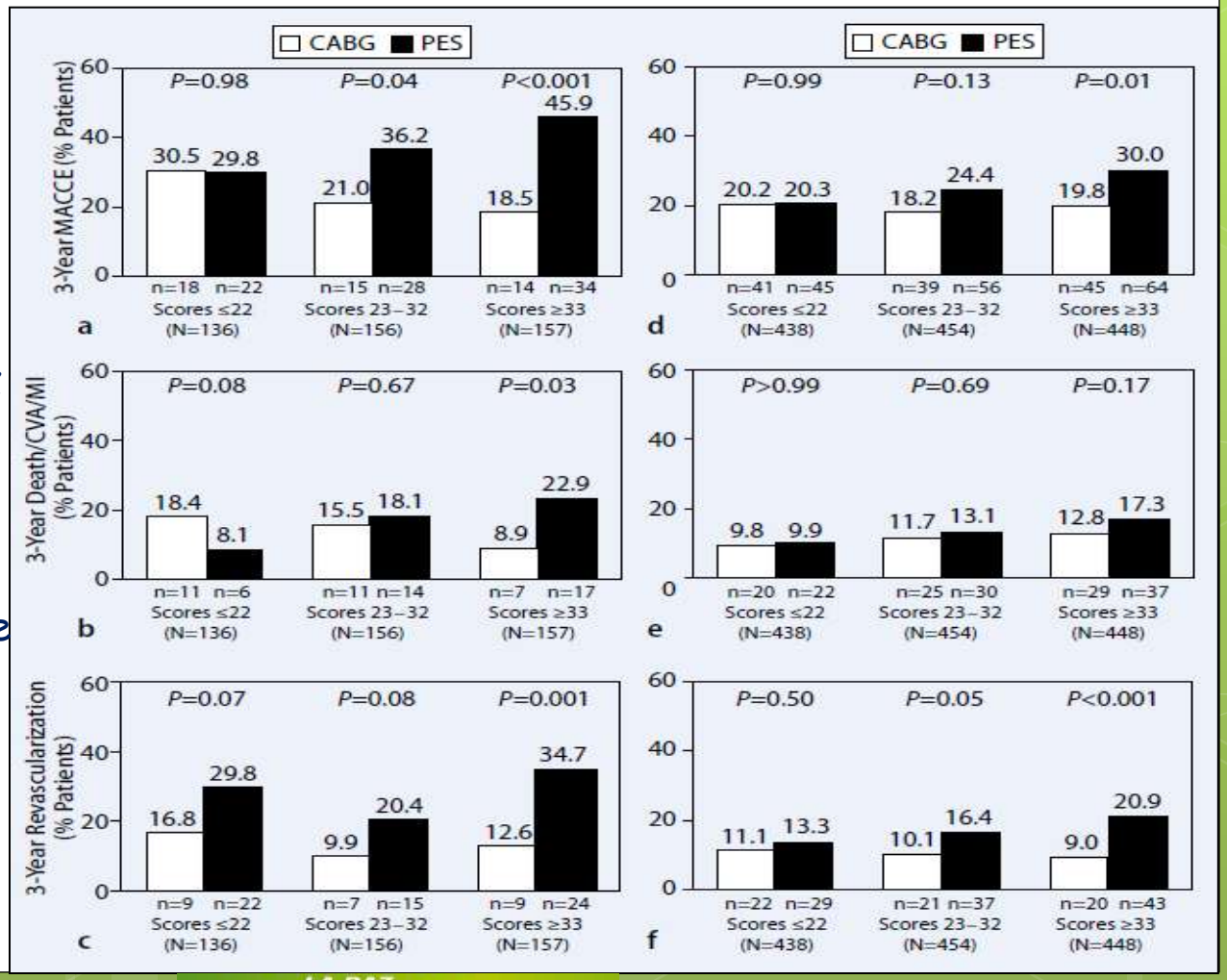


Kappetein AP et al. T. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 ;43(5):1006-13.

CABG vs DES: Syntax subgrupo diabéticos

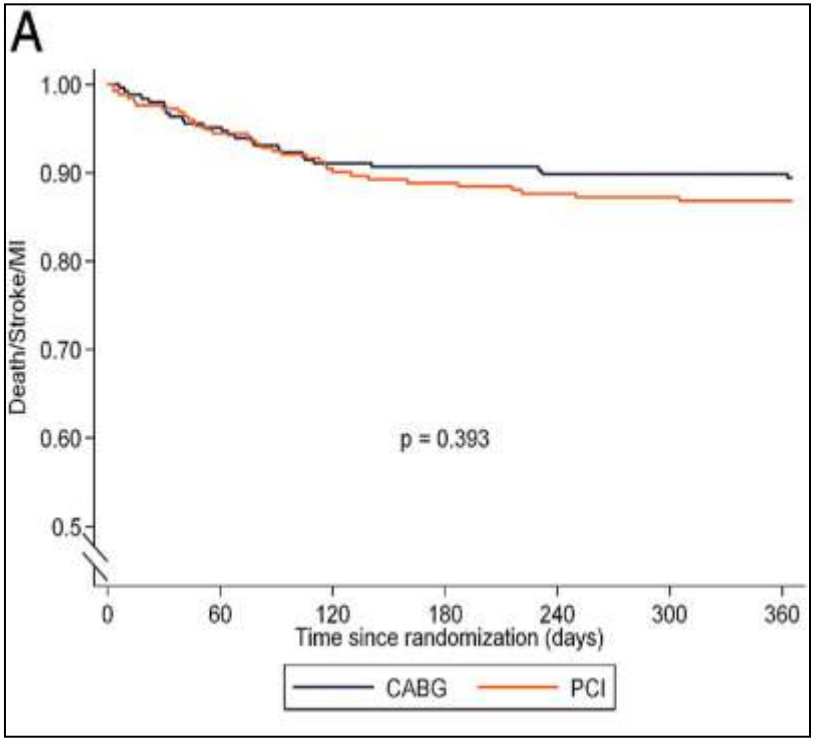
- Mas MACCEs en diabéticos
- Mas revasc repetida con stent en todos los grupos de Syntax score
- Mas eventos irreversibles con stent solo a partir de Syntax score de 33

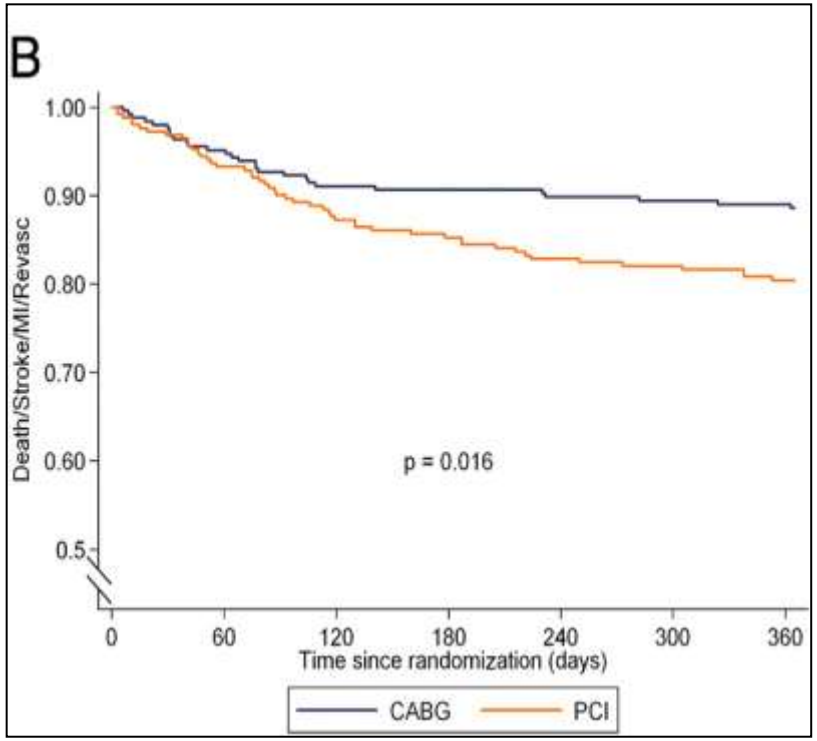
Kappetein et al. EHJ 2011; 32:2125.-34.



CARDIA

- 510 DM, randomizados a CABG vs DES (68% sirolimus)
- 2/3 enfermedad 3 vasos
- Diseño de no inferioridad





Kapur, A. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:432-440

FREEDOM

Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease

- NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)
- 2005-2010, 1900 pacientes, 140 centros.
- Criterios inclusión:
  - Definición de diabetes: tratamiento con fármacos
  - Definición multivaso: ≥70% 2 vasos principales, TCI excluido.
- Criterios exclusión
  - Antecedentes: ICC, PCI o CABG previas.
  - Clínicos: IAM Q 72 horas previas, CPK x2
  - Anatómicos: 2 o mas oclusiones, TCI
- Revascularizacion equivalente, acuerdo Heart Team. Objetivo: revascularizacion completa
- Stents: DES primera generacion: sirolimus, placlitaxel
- End-point principal: combinado muerte, infarto, stroke
- Seguimiento medio 3.8 años (2.5-4.9)

Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

Screening e inclusión en el estudio

32,966 Patients were screened for eligibility

3,309 were eligible (10%)

1,409 did not consent

1,900 consented (57%)

953 Randomized to PCI/DES*

- 5 underwent CABG
- 3 withdrew prior to procedure
- 3 died prior to procedure
- 3 underwent neither PCI/DES or CABG

947 Randomized to CABG

- 18 underwent PCI/DES
- 26 withdrew prior to procedure
- 3 died prior to procedure
- 7 underwent neither PCI/DES or CABG

16 withdrew post-procedure

43 were lost to follow-up

36 withdrew post-procedure

51 were lost to follow-up

FREEDOM Trial: Características basales

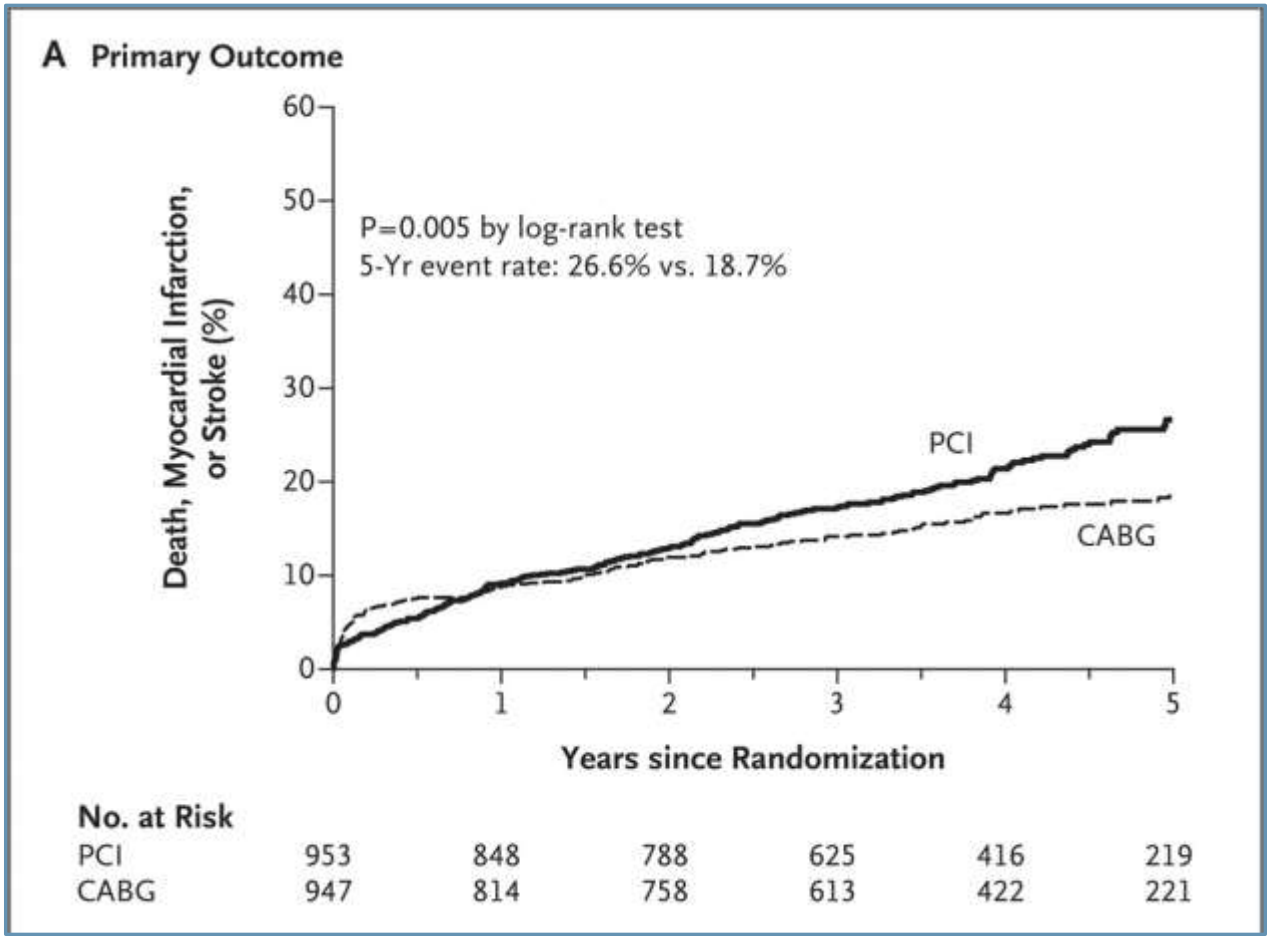
N=1900

Characteristic	PCI (N=953)	CABG (N=947)	P Value†
Age at randomization — yr	63.2±8.9	63.1±9.2	0.78
Male sex — no. (%)	698 (73.2)	658 (69.5)	0.08
Glycated hemoglobin — %	7.8±1.7	7.8±1.7	0.86
Current smoker — no. (%)	141 (14.8)	157 (16.6)	0.31
Previous myocardial infarction — no. (%)	250 (26.2)	237 (25.0)	0.56
Recent acute coronary syndrome — no. (%)	304 (31.9)	279 (29.5)	0.25
Three-vessel disease — no./total no. (%)	780/948 (82.3)	793/939 (84.5)	0.22
Left ventricular ejection fraction			
Percent	65.7±12.1	66.6±10.5	0.13
<40% — no./total no. (%)	21/641 (3.3)	11/650 (1.7)	0.07
EuroSCORE‡			0.52
Mean	2.7±2.4	2.8±2.5	
Median (interquartile range)	1.9 (1.3–3.1)	2.0 (1.3–3.3)	
SYNTAX score§			0.77
Mean	26.2±8.4	26.1±8.8	
Median (interquartile range)	26.0 (20.5–31.0)	26.0 (19.5–31.5)	
Category — no./total no. (%)			
Low: ≤22	329/949 (34.7)	340/938 (36.2)	
Intermediate: 23–32	438/949 (46.2)	406/938 (43.3)	
High: ≥33	182/949 (19.2)	192/938 (20.5)	0.45
No. of lesions	5.65±2.16	5.74±2.19	0.33
Chronic total occlusion — no./total no. (%)¶	323/5564 (5.8)	329/5662 (5.8)	0.99
Bifurcation — no./total no. (%)¶	1242/5561 (22.3)	1177/5640 (20.9)	0.06
Use of insulin — no./total no. (%)	322/952 (33.8)	293/947 (30.9)	0.19
Use of thiazolidinedione — no./total no. (%)	73/952 (7.7)	82/947 (8.7)	0.45
Staged procedure — no./total no. (%)	321/939 (34.2)	NA	NA
Total no. of lesions stented across all stages	3.5±1.4	NA	NA
Total length of stents placed — mm	26.1±14.2	NA	NA
Surgery off-pump — no./total no. (%)	NA	165/893 (18.5)	NA
No. of graft vessels	NA	2.9±0.8	NA
Left internal thoracic-artery graft — no./total no. (%)	NA	848/898 (94.4)	NA

Farkouh ME et al. NEJM 2012.

FREEDOM TRIAL

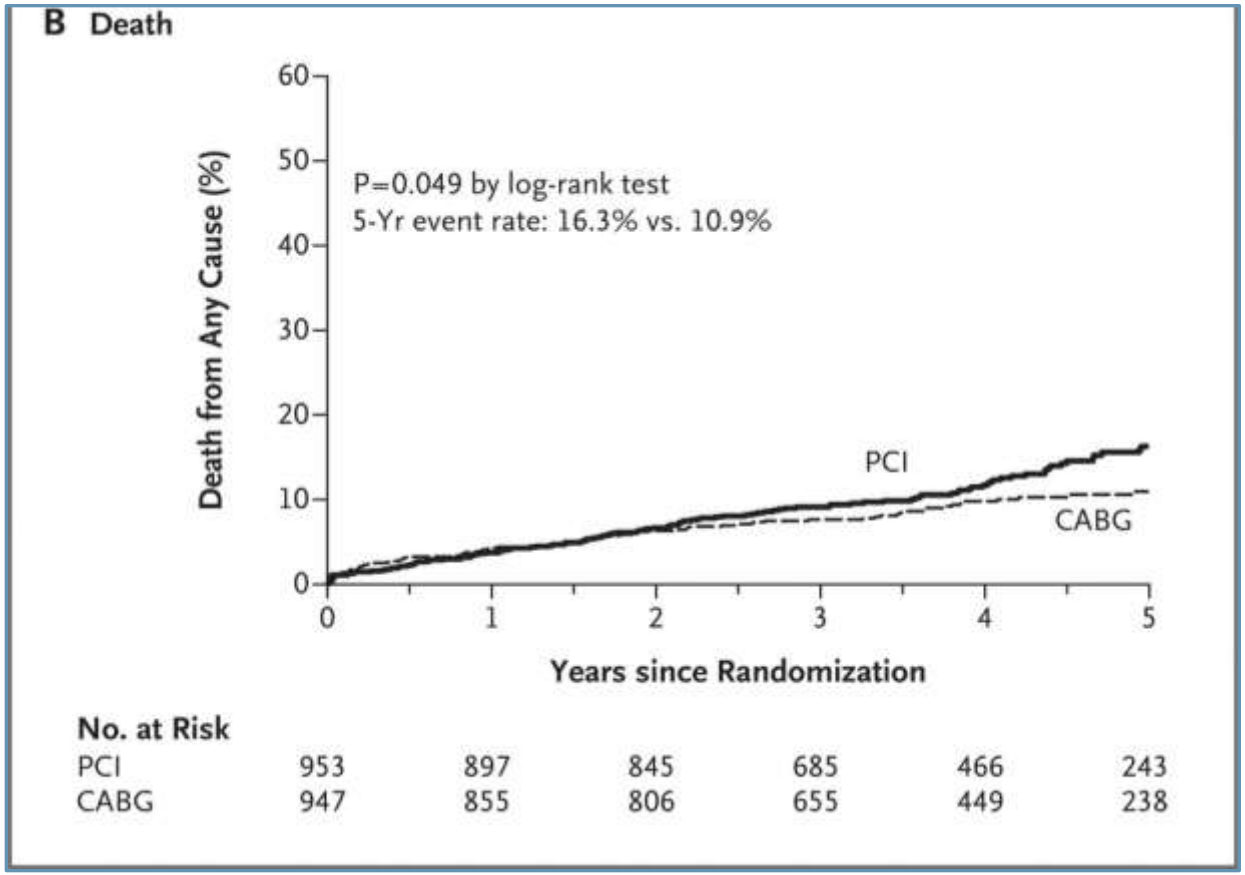
End point primario: muerte/infarto/stroke



Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

FREEDOM TRIAL

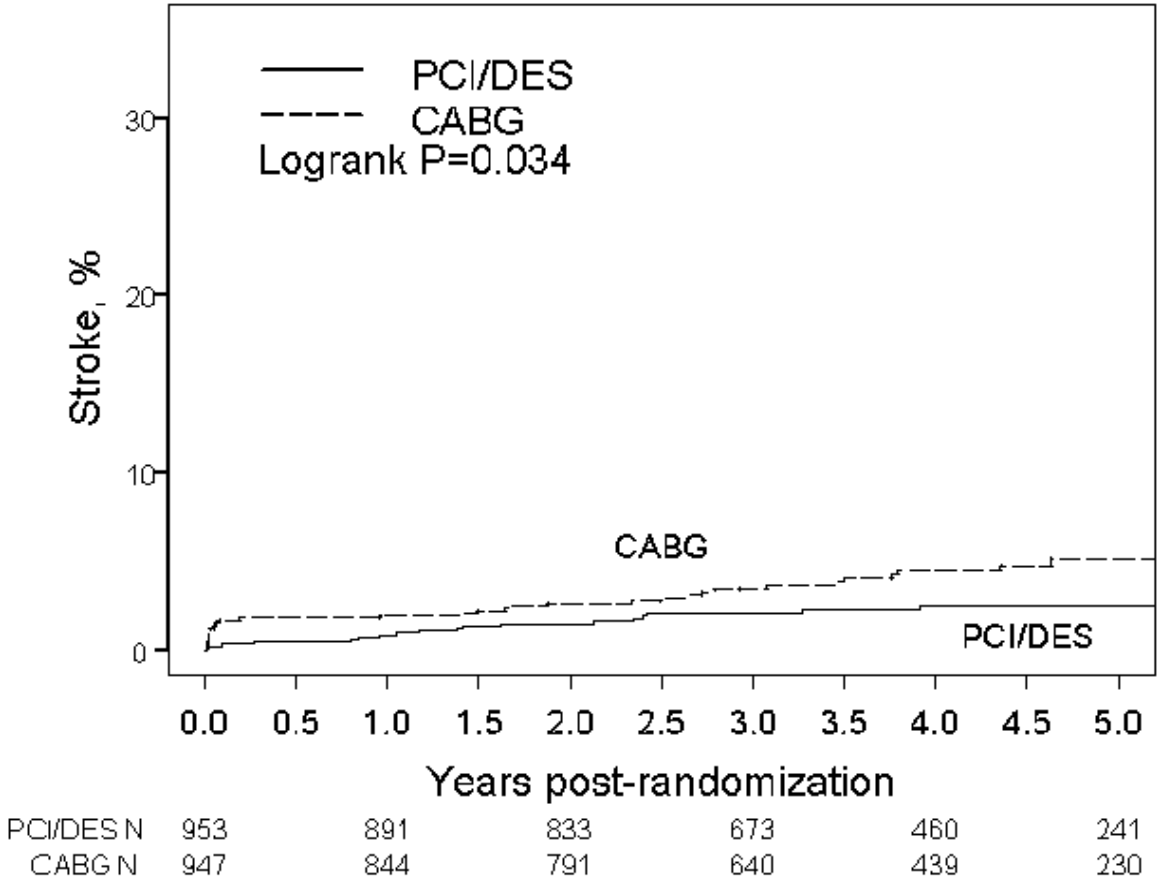
End point secundario: mortalidad



Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

FREEDOM TRIAL

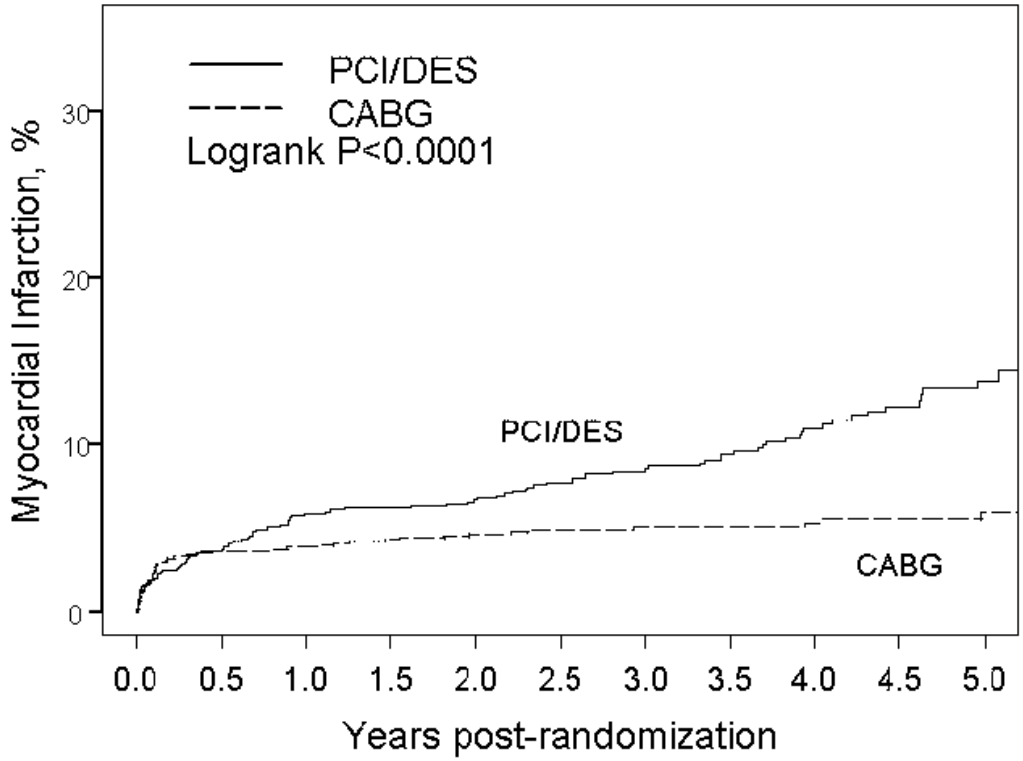
End-point secundario: stroke



Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

FREEDOM TRIAL

End-point secundario: Infarto de miocardio

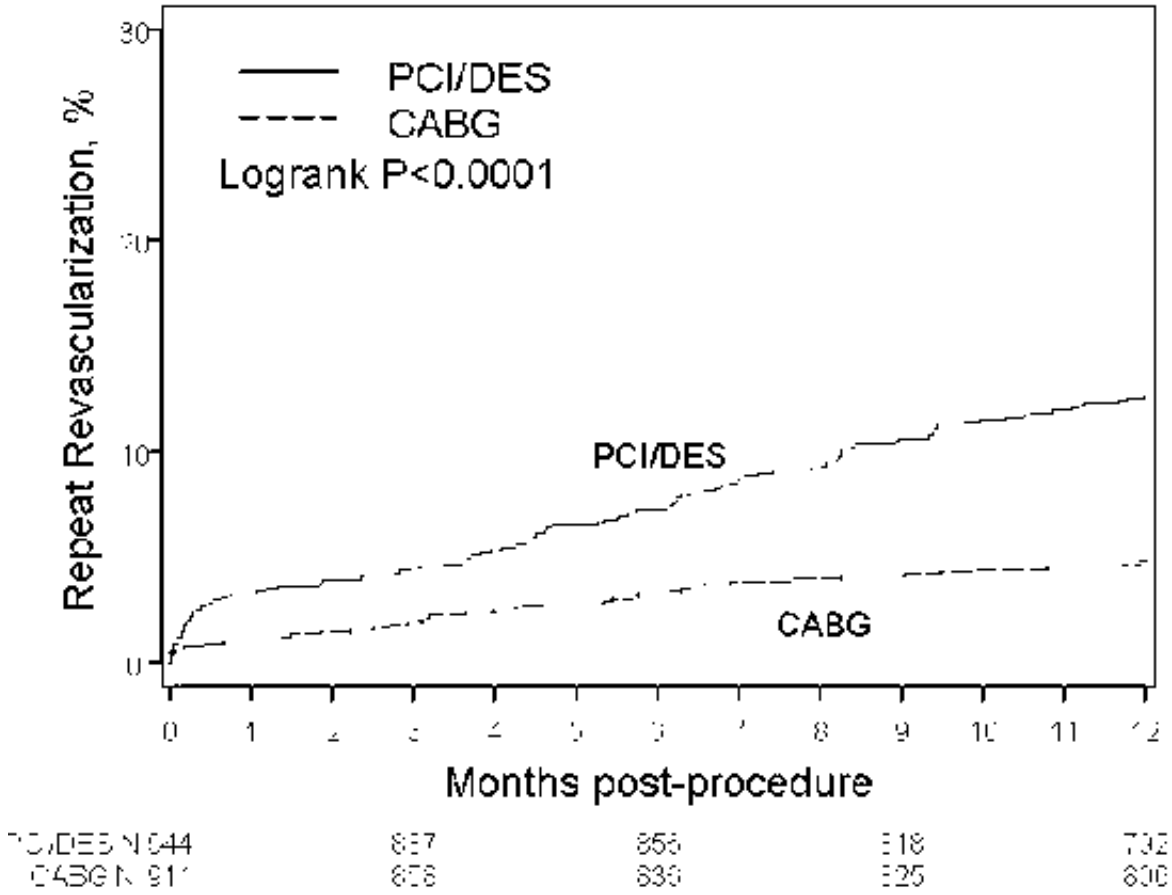


PCI/DES N	953	853	798	636	422	220
CABG N	947	824	772	629	432	229

Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

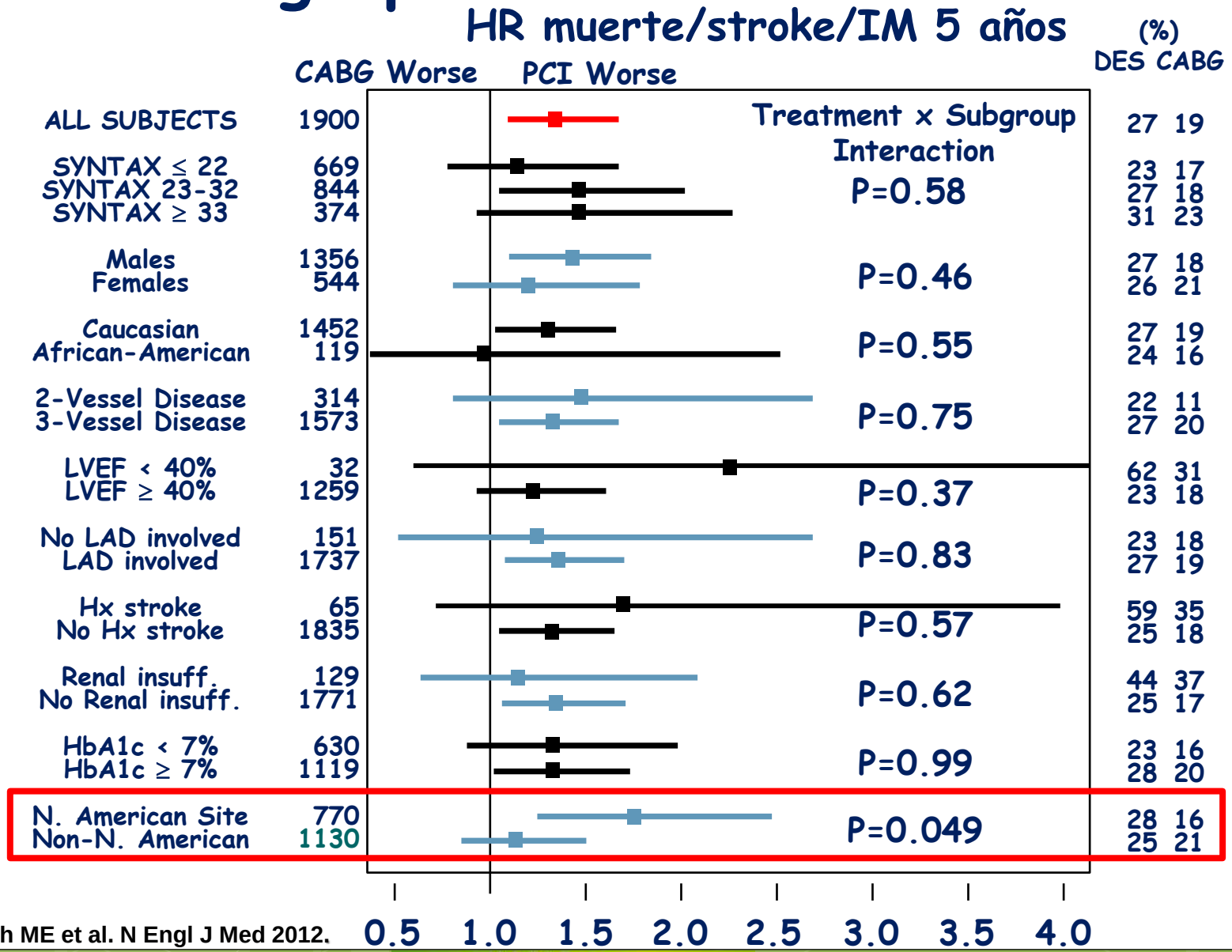
FREEDOM TRIAL

Revascularización repetida



Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

Análisis subgrupos



Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012.

Conclusiones del FREEDOM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 20, 2012 VOL. 367 NO. 25

Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes

Michael E. Farkouh, M.D., Michael Domanski, M.D., Lynn A. Sleeper, Sc.D., Flora S. Siami, M.P.H., George Dangas, M.D., Ph.D., Michael Mack, M.D., May Yang, M.P.H., David J. Cohen, M.D., Yves Rosenberg, M.D., M.P.H., Scott D. Solomon, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Bernard J. Gersh, M.B., Ch.B., D.Phil., Elizabeth A. Magnuson, Sc.D., Alexandra Lansky, M.D., Robin Boineau, M.D., Jesse Weinberger, M.D., Krishnan Ramanathan, M.B., Ch.B., J. Eduardo Sousa, M.D., Ph.D., Jamie Rankin, M.D., Balram Bhargava, M.D., John Buse, M.D., Whady Hueb, M.D., Ph.D., Craig R. Smith, M.D., Victoria Muratov, M.D., M.P.H., Sameer Bansilal, M.D., Spencer King III, M.D., Michel Bertrand, M.D., and Valentin Fuster, M.D., Ph.D., for the FREEDOM Trial Investigators*

In conclusion, we found that CABG was superior to PCI with drug-eluting stents <u>in patients with diabetes and advanced (predominantly three-vessel) coronary artery</u> disease in that CABG significantly reduced rates of death and myocardial infarction, with a higher rate of stroke.

Repercusión prensa ordinaria

EL PAÍS

PORTADA | INTERNACIONAL | POLÍTICA | ECONOMÍA | CULTURA | SOCIEDAD | DEPORTES

SOCIEDAD

VIDA & ARTES | EDUCACIÓN | SALUD | CIENCIA | MEDIO AMBIENTE | IGUALDAD | CONSUMO | COMUNICACIÓN | TECNOLOGÍA | TV | BLOGS | TITULARES »

ESTÁ PASANDO | Aborto | Selectividad | Caso Celador de Olot | Pobreza | Caso Maestro Shaolín | Dependencia | Asesinato mujeres | MÁS TEMAS »

AVANCE | Consulte la portada de EL PAÍS, Edición Nacional, del jueves 6 de junio »

El 'bypass' coronario es mejor para los diabéticos que el 'stent'

- En el estudio participaron 140 centros médicos de 16 países, entre ellos España

EMILIO DE BENITO | Madrid | 5 NOV 2012 - 17:11 CET | 1

Archivado en: Cardiología | CNIC | Valentín Fuster | Diabetes | Infarto miocardio | Enfermedades cardiovasculares | Enfermedades endocrinas | Cirugía | Especialidades médicas

51 | 105 | 0 | 2

Las dos opciones que tienen los enfermos con una patología coronaria (que se cierre alguna de las arterias que suministra sangre al músculo cardiaco) no son iguales. Al menos en diabéticos. Esta es la conclusión de un estudio en el que han participado 140 centros médicos de 16 países (entre ellos seis españoles) que se ha presentado en el

PUBLICIDAD
Y MUCHAS DEDICADAS A LA LIBERTAD. ¡POR ALGO SERÁ!

Emilio De Benito Cañizares

ass' coronari....htm | Mostrar todas las c

Aplicabilidad de los resultados del FREDOM en la práctica clínica habitual

Estudio FREEDOM y práctica clínica habitual

- Resultados del FREEDOM son aplicables a **pacientes similares a los del estudio.**
- Población de diabéticos seleccionada
  - De 32966 diabéticos sometidos a screening solo 3309 (10%) cumplían los criterios de inclusión-exclusión (2-3 vasos, angina estable o SCA estabilizado, no TCI, revascularización equivalente).
- Diferencias entre los P del FREEDOM y los de la práctica clínica habitual en
  - Características del paciente: edad, función ventricular, numero de vasos enfermos, riesgo quirúrgico
  - Tratamiento realizado: estrategia de revascularización completa, número de vasos tratados, número de stents implantados, tipo de stent (1° generación)
- Los resultados fueron significativamente mas favorables a la cirugía en centros norteamericanos que en los europeos

Diferencias entre los pacientes del FREEDOM y los de la práctica habitual

	FREEDOM	HCSC criterios inclusionFREEDOM n=662	HCSC Todos DM n=1193
Edad, sexo	63.1±9, 71% V	70±10, 68% V	69±11, 71% V
Angina estable SCA	69% 31%	29% 71%	27% 73%
1 vaso 2 vasos 3 vasos TCI ± otro vaso	- 17% 83% -	- 60% 40% -	36% 33% 23% 9%
Fracción eyección	66%	51%	56%
Syntax score	26	-	-
Euroscore	2.7±2.4	-	-
Numero lesiones	5.7±2.1	4.08±1.8	3.32±1.5
Lesiones tratadas	3.5±1.4	1.95±0.7	1.70±0.6
N° stents /paciente	4.1±1.9	1.97±0.95	1.60±1.05
Tiempo procedim	107±67	83±35	82±34

Conclusiones tras el análisis del FREEDOM

En pacientes diabéticos con enfermedad de 2-3 vasos y sin afectación de tronco, la estrategia quirúrgica es la mas apropiada en base a una menor mortalidad a 5 años pero a expensas de una mayor tasa de accidentes vasculares.

Estos resultados son aplicables a P similares a los incluidos en el FREEDOM (P relativamente jóvenes con enfermedad de 3 vasos, buena función ventricular, angina estable, euroscore bajo y lechos distales apropiados para revascularización quirúrgica.

Estos resultados no son extrapolables a pacientes con enf de 1-2 vasos y syntax score bajo, o a pacientes con disfunción ventricular, riesgo quirúrgico alto o malos lechos distales,

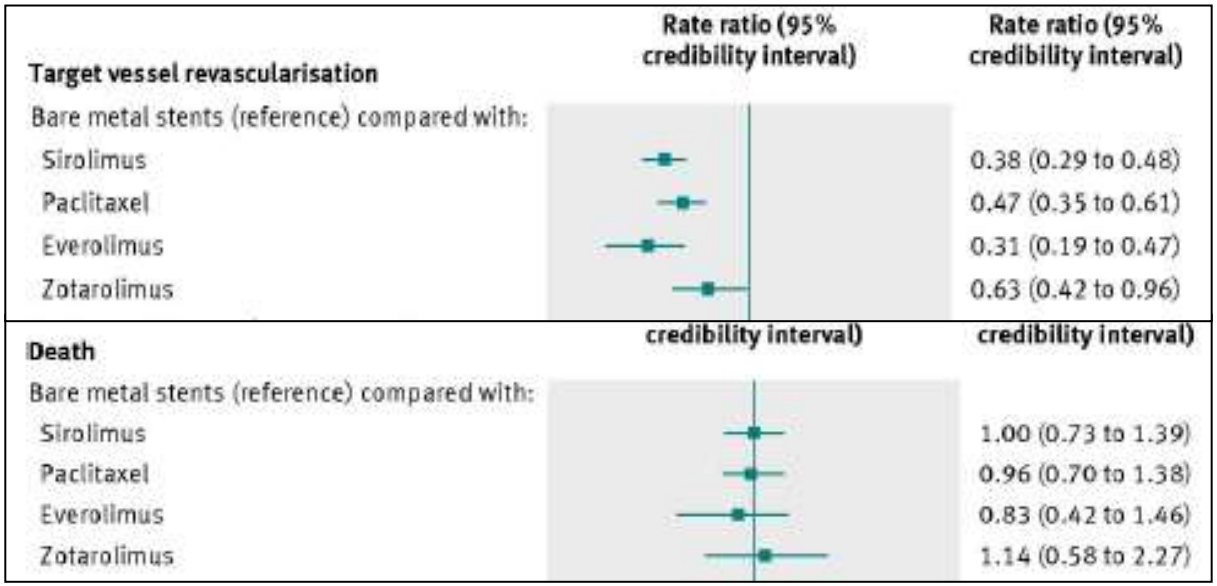
Areas de mejora en la revascularización percutánea del paciente diabético

Selección de las lesiones a tratar

- Tratar **solo las lesiones hemodinámicamente significativas** (FFR)
- Tratar **todas las lesiones hemodinámicamente significativas** que perfunden territorios viables.
- Revascularizacion completa, apropiada, incompleta (territorios pequeños)
- Mejoría en la tasa de éxito de las lesiones complejas (oclusiones totales)

Shen L et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: Three-year follow-up results from a single institution.*J Am Coll Cardiol*. 2013;

Tipo de stent



- BMS< DES 1° generación
- DES 2° generación
- Stents polímeros biodegradables
- Stents sin polímero
- Stents bioabsorbibles

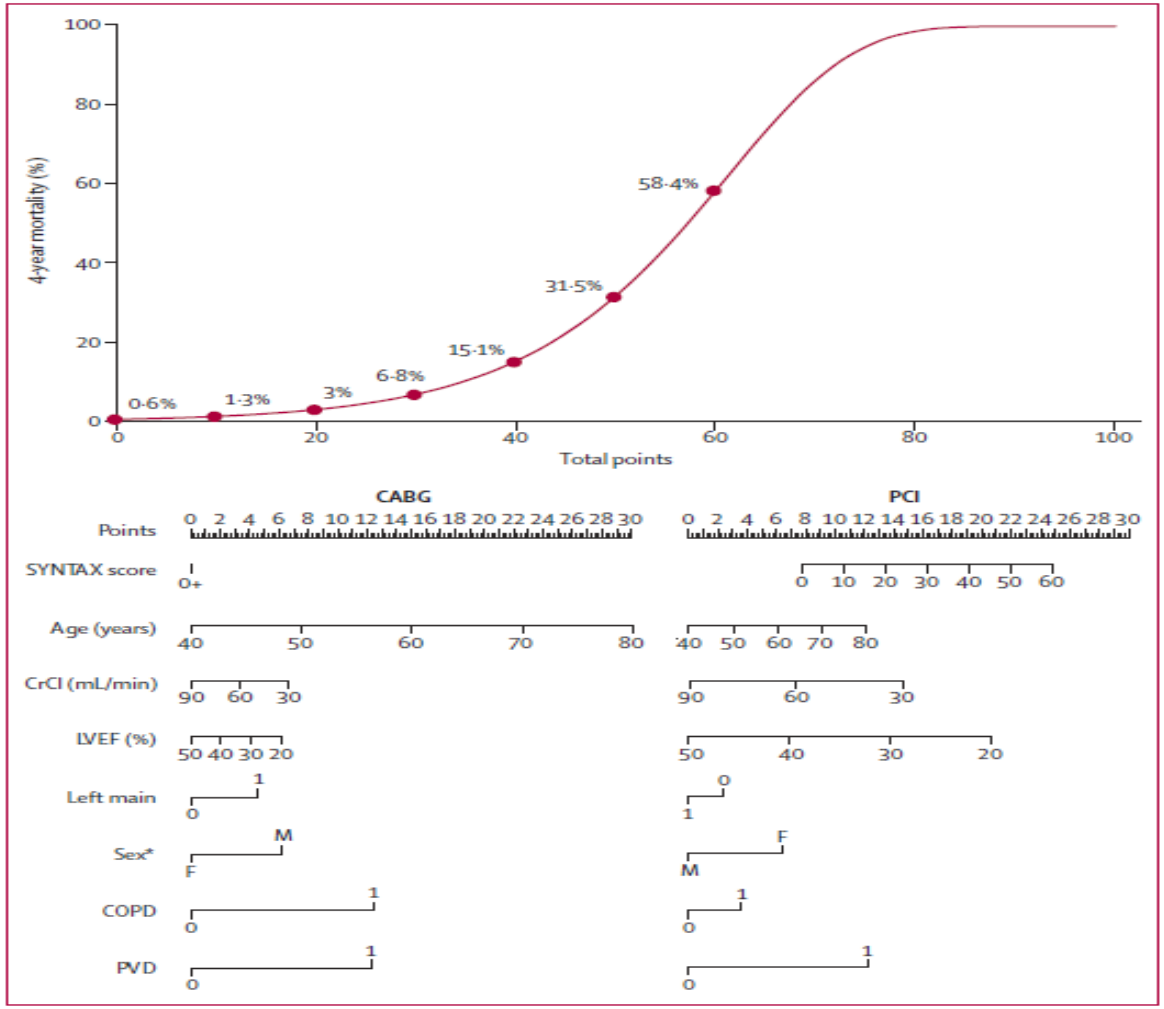
Bangalore S et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ* 2012; 345:e5170.

Valoración de la dificultad y el riesgo de la angioplastia

- **Valoración mejor la dificultad/riesgo de la angioplastia**
  - Syntax score (angiografico, todas las lesiones >70%)
  - Syntax funcional (angiografico solo de las lesiones sigificativas)
  - Syntax clínico (angiografico, edad, FE, función renal)
  - Syntax residual (angiográfico de las lesiones no tratadas)
  - Syntax II (angiografico, edad, sexo, funcion renal, FE, EVP, EPOC, enf TCI): mortalidad con PCI y cirugía

Faroq et al. Anatomical y clinical characteristics to guide decision making between CABG and PCI for individual patients: Development and validation of the Syntax score II. Lancet 2013; 381;639-659.

Syntax score II



Faroq et al. Anatomical y clinical characteristics to guide decision making between CABG and PCI for individual patients: Development and validation of the Syntax score II. Lancet 2013; 381;639-659.

Revascularización híbrida

Resultados a 3 años	Hybrid (n = 141)	CABG (n = 141)	PCI (n = 141)	*P*
Death	0.7%	2.8%	3.5%	0.344
MI	0	2.1%	4.3%	0.062
Ictus	1.4%	6.4%	2.1%	0.083
Revasc repetida	4.3%	2.1%	12.8%	< 0.001
MACCE	6.4%	13.5%	22.7%	0.003

Shen L et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: Three-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2013

Conclusiones I

- La enfermedad coronaria es frecuente y particularmente agresiva en pacientes diabéticos.
- El control de la diabetes y de los FRC es especialmente importante en estos pacientes.
- En los diabéticos con carga isquémica importante la revascularización mejora el pronóstico
- La selección del tipo de revascularización mas apropiada en cada paciente debe establecerse de acuerdo a múltiples factores.

Conclusiones II

- La angioplastia coronaria con DES de las lesiones significativas es una buena opción en pacientes con enfermedad coronaria poco compleja, si bien se asocia a una necesidad de nueva revascularización superior a los pacientes no diabéticos o a los diabéticos tratados quirúrgicamente.
- Los pacientes con enfermedad multivaso y anatomía compleja con lechos distales adecuados, la cirugía de revascularización coronaria (mamaria DA) se asocia a mejores resultados (supervivencia, necesidad de nueva revascularización)

Innovaciones recientes

- Implementación de la valoración funcional de las lesiones coronarias
- Desarrollo y validación de nuevas herramientas para seleccionar mejor el tipo de revascularización
- Mejoras técnicas (nuevas plataformas, stents con polímero biodegradable, stents sin polímero, stents biodegradables, nuevas drogas)
- Nuevas estrategias revascularización (híbrida non-stop en salas híbridas o diferida)

Muchas gracias