Rev Bras Cardiol Invasiva
2013;21(4):359-66

Artículo original

Evolución clínica en pacientes diabéticos tratados con intervención coronaria percutánea utilizando stents con y sin elución de fármacos

Edgar Stroppa Lamas[1], Antonio de Castro Filho[2], Marinella Patrizia Centemero[3], Henrique Chigueo Iwace[4], Fausto Feres[5], Rodolfo Staico[6], Dimytri Siqueira[7], J. Ribamar Costa Jr.[8], Ricardo Costa[9], Daniel Chamié[10], Áurea J. Chaves[11], Amanda G. M. R. Sousa[12], Alexandre Abizaid[13]

RESUMEN

Introducción: La revascularización percutánea de pacientes diabéticos es frecuente y es deseable la utilización de stents farmacológicos (SF), ya que reducen la reestenosis y la necesidad de nueva revascularización. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados clínicos a largo plazo entre los pacientes diabéticos tratados con y sin SF. **Métodos:** Se analizó una cohorte consecutiva de pacientes diabéticos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) entre enero de 2009 y diciembre de 2012 en un hospital público terciario. Estos pacientes fueron seguidos prospectivamente. **Resultados:** Se evaluaron 939 pacientes diabéticos: 359 (38,3%) tratados con SF y 580 (61,7%) tratados con stents no farmacológicos (SNF). La tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) de 12,6 ± 3,4 meses fue mayor en el grupo SNF (9,5% frente a 14,8%; riesgo relativo RR = 1,56; intervalo de confianza del 95 % - IC 95% 1,07 - 2,27; P = 0,02), así como de decesos (2,8% frente a 6,7%; RR = 2,41; IC 95% 1,22 - 4,77; P < 0,01) y la revascularización del vaso objetivo (3,9% frente a 7,2%; RR = 1,85; IC 95% 1,03 - 3,35; P = 0,04). No se observaron diferencias en la incidencia de infarto de miocardio (1,7% frente a 0,5%; RR = 0,30; IC 95% 0,07 - 1,23; P = 0,08) o accidente cerebrovascular (1,1% frente a 0,2%; RR = 0,15, IC 95% 0,01 - 1,37; P = 0,07). El análisis multivariado reveló que la enfermedad renal crónica (RR = 2,05; IC 95% 1,40 - 2,98; P < 0,01) y el síndrome coronario agudo (RR = 2,08; IC 95% 1,42 -3.02; P < 0.01) fueron los únicos predictores independientes de ECAM.

ABSTRACT

Clinical Outcome of Diabetic Patients Treated by Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting and Bare Metal Stents

Background: Percutaneous revascularization in diabetic is frequent and the use of drug-eluting stents (DES) is desirable, reducing restenosis and the need for repeat revascularization. The objective of this study was to compare the long-term outcomes of diabetic patients treated with and without DES. **Methods:** A consecutive cohort of diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) between 01/2009 and 12/2012 in a public tertiary hospital was prospectively followed-up. **Results:** Nine hundred and thirty-nine diabetic patients (38.3%) treated with DES and 580 (61.7%) treated with bare metal stents (BMS) were evaluated. The rate of major adverse cardiac events (MACE) in 12.6 ± 3.4 months was greater in the BMS group (9.5% vs. 14.8%; **RR,** 1.56; 95% CI, 1.07-2.27; P = 0.02), as well as death (2.8% vs. 6.7%; RR, 2.41; 95% CI, 1.22-4.77; P < 0.01), and target vessel revascularization (3.9% vs. 7.2%; **RR,** 1.85; 95% CI, 1.03-3.35; P = 0.04). There were no differences in the incidence of myocardial infarction (1.7% vs. 0.5%; **RR,** 0.30; 95% CI, 0.07-1.23; P = 0.08) or stroke (1.1% vs. 0.2%; **RR,** 0.15; 95% CI, 0.01-1.37; P = 0.07). Multivariate analysis indicated that chronic kidney disease (RR, 2.05; 95% CI, 1.40-2.98; P < 0.01) and acute coronary syndrome (RR, 2.08; 95% CI 1.42-3.02; P < 0.01) were the only independent predictors

[1] Médico residente del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[2] Médico residente del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[3] Doctora. Cardióloga intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[4] Médico residente del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[5] Doctor. Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[6] Doctor. Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[7] Doctor. Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[8] Doctor. Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[9] Doctor. Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[10] Cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[1] Doctora. Cardióloga intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[12] Catedrática *Livre-docente*. Directora General del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.
[13] Catedrático *Livre-docente*. Director del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondencia a: Marinella Patrizia Centemero. Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Avenida Dante Pazzanese, 500-Vila Mariana-São Paulo, SP, Brasil - CEP 0401 2-1 80

Correo electrónico: mpcentemero@yahoo.com.br

Recibido el: 19/09/2013 • Aceptado el: 04/12/2013

Conclusiones: En los pacientes diabéticos no seleccionados, la evolución clínica tardía fue peor para los tratados con SNF. Tras ajustar las variables de confusión, el uso de SF no se mostró como un predictor independiente de la reducción de ECAM.

Descriptores: Intervención coronaria percutánea. *Diabetes mellitus.* Stents farmacológicos. Enfermedad arterial coronaria.

of MACE. **Conclusions:** In non-selected diabetic patients the long-term clinical outcome was worse for patients treated with BMS. After adjusting for confounding variables, the use of DES was not an independent predictor of reduced MACE.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. *Diabetes mellitus.* Drug-eluting stents. Coronary artery disease.

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es responsable de aproximadamente el 75% de las muertes cardiovasculares en diabéticos.[1] Un número considerable de estos pacientes están sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), ya sea en la presencia de cuadros agudos o en el tratamiento de la enfermedad estable, ya que, en la actualidad, los diabéticos corresponden aproximadamente al 30% de los pacientes revascularizados percutáneamente.[2]

En estos pacientes, la EAC tiene características peculiares, bien por la asociación de comorbilidades, que aumentan el riesgo clínico, o bien debido a la presencia de enfermedad aterosclerótica más extensa y compleja, con vasos de menor calibre y una mayor propensión a la trombosis. Específicamente con respecto a la ICP, este subgrupo tiene una mayor tendencia a la reestenosis coronaria después del implante del stent y también una mayor incidencia de otros eventos cardíacos adversos en la evolución tardía, como muerte e infarto agudo de miocardio (IAM).[3-5]

A su vez, los stents farmacológicos (SF) han demostrado su eficacia en la reducción de las tasas de reestenosis y en la necesidad de procedimientos de revascularización adicionales, en comparación con los stents no farmacológicos (SNF), tanto en la población global como en el subgrupo de diabéticos.[6,7] En éstos, las prótesis con elución de fármacos también han sido ampliamente investigadas demostrando altas tasas de éxito, bajo índice de complicaciones agudas y además, una reducción significativa de las nuevas revascularizaciones en comparación con los SNF.[8]

Sin embargo, los resultados relacionados con los desenlaces mayores de seguridad cardiovascular, como muerte, IAM y accidente cerebrovascular (ACV), en el mediano y largo plazo, todavía son contradictorios.[7-9] Algunos registros internacionales revelan la reducción de la mortalidad y del IAM en favor de los SF en diabéticos, tanto en la fase inicial como en la tardía,[10] beneficios nunca observados en otras series.[11,12] Estudios randomizados más recientes que compararon estas prótesis con la cirugía de revascularización miocárdica en diabéticos multiarteriales tampoco evidenciaron resultados favorables para los SF.[13,14]

En Brasil, donde la mayoría de los pacientes portadores de EAC se trata en la red de hospitales públicos sometida a las restricciones de recursos financieros del Sistema Único de Salud (SUS), la adquisición de SF para uso universal resulta inaplicable.

En este contexto, la disponibilidad de estos dispositivos, con costos muy superiores a los SNF, podría restringirse al tratamiento de los subgrupos de pacientes con anatomía coronaria más compleja, como los diabéticos.

Debido a estas consideraciones, nuestro objetivo fue investigar la evolución clínica tardía en los pacientes diabéticos tratados con ICP, con y sin implantes de SF.

MÉTODOS

Se analizó una cohorte consecutiva compuesta de pacientes diabéticos sometidos a ICP, en el período de enero de 2009 a diciembre de 2011 en el Instituto Dante Pazzanese de Cardiología en São Paulo (SP), un hospital público terciario con amplia experiencia en procedimientos percutáneos.

El objetivo primario fue comparar las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), es decir, muerte, ACV, IAM y revascularización del vaso tratado (RVT) en los pacientes diabéticos tratados con y sin SF. El objetivo secundario fue evaluar las tasas de incidencia de cada evento clínico aislado en ambos grupos, así como identificar posibles predictores independientes de ECAM.

Definiciones

La *diabetes mellitus* fue diagnosticada de acuerdo con los criterios de la *American Diabetes Association*, que establece la presencia de valores de glucemia en ayunas $\geq$ 126 mg/dL, o de hemoglobina glucosilada $\geq$ 6,5%, o de glucemia en sangre $\geq$ 200 mg, 2 horas después de la sobrecarga de glucosa. El deceso fue definido como cualquier tipo de muerte, independientemente de la causa, y el deceso cardíaco como muerte secundaria de causas cardíacas inmediatas (IAM, insuficiencia cardíaca y arritmia fatal), además de aquellas muertes no presenciadas y/o por causas desconocidas.

El diagnóstico de IAM periprocedimiento se estableció cuando se observó la elevación de la masa CKMB > 3 veces el límite superior normal, asociada con síntomas indicativos de isquemia miocárdica o a la presencia de nuevas ondas Q en el ECG después del procedimiento, o a alteraciones de la contractilidad regional en las imágenes durante la internación hospitalaria. Ya IAM después del alta fue considerado cuando ocurrió elevación y caída de los niveles de troponina o CKMB masa, asociadas con síntomas isquémicos típicos o modificaciones electrocardiográficas (nuevas ondas Q/supra o infradesnivel del segmento ST), o necesidad de revascularización de urgencia,

o hallazgos anatomopatológicos compatibles con isquemia aguda.

El ACV se definió como la incidencia de infarto cerebral (ACV isquémico) o hemorragia intracerebral y subaracnoidea (ACV hemorrágico), con síntomas persistentes > 24 horas o que resultase en la muerte en < 24 horas.

La RVT fue considerada como la realización de un nuevo procedimiento percutáneo o quirúrgico después del alta hospitalaria para tratamiento del vaso tratado, en presencia de angina o un equivalente clínico sugestivo de isquemia o pruebas funcionales con resultados anormales.

La trombosis del stent se definió según los criterios del *Academic Research Consortium* (ARC) como definitiva, si se confirma por hallazgos angiográficos (flujo TIMI 0 con oclusión del stent por trombo/flujo TIMI 1, 2 ó 3, y presencia de trombo) o anatomopatológicos; o probable, definida como cualquier muerte inexplicada en los primeros 30 días después de la ICP o IAM relacionado con el vaso tratado sin confirmación angiográfica y en ausencia de otra causas.[15]

Procedimiento

El procedimiento percutáneo se realizó de acuerdo a la práctica habitual recomendada por las directrices nacionales e internacionales.[16,17] La elección de la vía (femoral o radial) quedó a cargo del operador, así como la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

La doble antiagregación plaquetaria consistió en aspirina en una dosis de 100 mg/día para aquellos de uso crónico y de 300 mg (dosis de ataque) para los no tratados previamente. El clopidogrel fue el inhibidor P2Y12 utilizado con más frecuencia, en las dosis de ataque de 300 a 600 mg antes del procedimiento y, posteriormente 75 mg/día asociado a la de aspirina de 100 mg/día durante 1 año.

La decisión de utilizar SF quedó a criterio del operador y sujeta a la disponibilidad de los mismos en el momento del estudio considerando los siguientes escenarios: vasos ≤ 2,5 mm, lesiones > 20 mm y reestenosis intrastent, expectativa de no adherencia a la doble antiagregación plaquetaria en 1 año, presencia de diátesis hemorrágicas, enfermedades hematológicas o historia previa y reciente (< 6 m) de sangrado digestivo, urológico u otro que pudiera impedir la utilización de la doble antiagregación plaquetaria durante el tiempo recomendado.

Seguimiento clínico

El seguimiento clínico fue prospectivo, realizado por medio de consultas médicas, con revisión de historias clínicas, ya que este hospital terciario posee un ambulatorio dedicado al seguimiento de los pacientes sometidos a ICP. También se utilizaron contactos por teléfono, correo electrónico, telegrama o comunicación de los médicos a cargo, quienes habían derivado los pacientes a nuestro servicio.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron analizadas como promedio ± desviación estándar y comparadas, utilizando la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon utilizándose la prueba de chi-cuadrado o, cuando fue necesario, la prueba exacta de Fisher.

El análisis de supervivencia libre de eventos se obtuvo utilizando las curvas de Kaplan-Meier y las comparaciones fueron realizadas por el método de log-rank.

Modelos de regresión multivariada de Cox se derivaron para los ECAM, y las variables consideradas para su inclusión en los modelos multivariados fueron: edad, sexo, uso de insulina, insuficiencia renal crónica (IRC), síndrome coronario agudo (SCA), ICP previa, número de vasos tratados, uso de SF e IAM periprocedimiento. El nivel de significación para permanecer en el modelo se ajustó a 0,01.

Para realizar el análisis, se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0 y el valor de P < 0,05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

Se analizaron 939 pacientes diabéticos consecutivos: 359 pacientes (38,3%) tratados con SF y 580 pacientes (61,7%) con SNF. El seguimiento promedio en ambos grupos fue de 12,9 ± 3,6 meses (1 a 13 meses) y 12,4 ± 2,5 meses (1 a 14 meses), respectivamente, y el 80% de los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 1 año.

Las características demográficas y clínicas de estos pacientes revelaron una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo para la aterosclerosis, IAM previo, insuficiencia cardíaca, ICP previa y cuadros clínicos estables en los pacientes diabéticos tratados con SF, mientras que los pacientes con enfermedad renal crónica y SCA fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con SNF. En cuanto al tratamiento farmacológico antes del procedimiento, los pacientes tratados con SF estaban utilizando con mayor frecuencia los beta bloqueadores, estatinas e insulina (Tabla 1).

En el grupo de SF, la arteria descendente anterior fue el vaso más frecuentemente tratados (50,7%), ICP de múltiples vasos fue más frecuente (25,3% frente a 5,7%; P < 0,01), lo que resulta en una relación vaso tratado por paciente/stent por paciente también significativamente mayor en este grupo. También observamos un porcentaje significativamente mayor de lesiones en bifurcaciones y reestenóticas tratadas con SF (Tabla 2). Se utilizaron stents con elución de zotarolimus (65%), sirolimus (31%), paclitaxel (2,5%) y novolimus (1,5%).

En relación a resultados hospitalarios, la tasa de éxito clínico del ICP fue similar en ambos grupos (97,2% frente a 95,6%; P = 0,22), sin diferencias en la incidencia de decesos (0 frente a 0,7%; P = 0,30) y de ACV (0 frente a 0,2, p = 0,99).

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(4):359-66

TABLA 1 Características clínicas y demográficas de los pacientes

Características	SF (n = 359)	SNF (n = 580)	Valor de P
Edad, años	63,0 ± 10,6	63,2 ± 10,5	0,80
Sexo femenino, n (%)	145 (40,4)	219 (37,8)	0,42
Hipertensión arterial, n (%)	337 (93,9)	533 (91,9)	0,30
Dislipidemia, n (%)	314 (87,5)	453 (78,1)	<0,01
Tabaquismo, n (%)	204 (56,8)	62 (10,7)	<0,01
ICP previa, n %	104 (29,0)	64 (11,0)	<0,01
CRM previa, n %	35 (9,7)	88 (11,0)	0,17
IAM previo, n (%)	163 (45,4)	224 (38,6)	0,04
ACV o AIT previo, n (%)	13 (3,6)	18 (3,1)	0,70
Historia familiar de EAC, n (%)	73 (20,3)	52 (9,0)	<0,01
EPOC, n (%)	4 (1,1)	10 (1,7)	0,58
IRC no dialítica, n (%)	27 (7,5)	188 (32,4)	<0,01
EAOP, n (%)	16 (4,5)	16 (2,8)	0,19
Insuficiencia cardíaca, n (%)	127 (35,4)	9 (1,6)	<0,01
Cuadro clínico, n (%)			<0,01
Síndrome coronario agudo	36 (10,0)	174 (30,0)	
Angina estable	218 (60,7)	268 (46,2)	
Asintomático	105 (29,2)	138 (23,8)	
Tratamiento farmacológico, n (%)			
Insulina	106 (29,5)	58 (10,0)	<0,01
Hipoglucemiante oral	313 (87,2)	520 (89,7)	0,24
Ácido acetilsalicílico	357 (99,4)	568 (97,9)	0,09
Estatinas	357 (99,4)	537 (92,4)	<0,01
IECA/BRA	336 (93,6)	536 (92,4)	0,51
Betabloqueantes	343 (95,5)	477 (80,5)	<0,01

SF: stents farmacológicos; SNF: stents no farmacológicos; ICP: intervención coronaria percutánea; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; EAC: enfermedad arterial coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; EAOP: enfermedad arterial obstructiva periférica; IECA/BRA: inhibidores de la enzima de conversión/bloqueadores de los receptores de angiotensina.

TABLA 2 Características angiográficas y del procedimiento

Características	SF (n = 359)	SNF (n = 580)	Valor de P
Vasos tratados, n (%)			<0,01
Descendente anterior	182 (50,7)	186 (32,1)	
Circunfleja	64 (17,8)	103 (17,7)	
Coronaria derecha	61 (17)	200 (34,5)	
Tronco de coronaria izquierda	1 (0,3)	9 (1,6)	
Injerto de safena, n (%)	14 (3,9)	37 (6,4)	0,10
Bifurcación, n (%)	79 (22)	57 (9,8)	<0,01
Oclusión total, n(%)	10 (2,7)	17 (2,9)	0,89
Reestenosis, n (%)	61 (17)	15 (2,6)	<0,01
Número de vasos tratados por paciente	1,5 ± 0,22	1,0 ± 0,50	<0,01
Tratamiento de dos o más vasos, n (%)	91 (25,3)	33 (5,7)	<0,01
Número de stents por paciente	1,48 ± 0,5	1,07 ± 0,4	<0,01
Calibre de los stents, mm	2,90 ± 4,2	3,10 ± 4,3	0,11
Longitud del stent, mm	19,6 ± 9,3	20,5 ± 6,6	0,09

SF: stents farmacológicos; SNF: stents no farmacológicos.

El grupo de pacientes tratados con SF mostró una mayor incidencia de elevación de marcadores de lesión miocárdica periprocedimiento en comparación con los tratados con SNF (8,6% frente a 4,0%; P < 0,01).

La tasa de ECAM, en un seguimiento clínico de 12,6 ± 3,4 meses fue mayor en el grupo que recibió SNF (9,5% frente a 14,8%; RR = 1,56; IC 95% 1,07 - 2,27; P = 0,01). El deceso al final del seguimiento clínico también fue mayor en el grupo SNF (2,8% frente a 6,7%; RR = 2,41; IC 95% 1,22 - 4,77; P < 0,01), así como el deceso de origen cardíaco (1,7% frente a 3,7%; RR = 2,78; IC 95% 1,16 - 6,68; P = 0,01) y RVT (3,9% frente a 7,2%; RR = 1,85; IC 95% 1,03 - 3,35; P = 0,03).

Por otra parte, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de IAM (1,7% frente a 0,5%; RR = 0,30; IC 95% 0,07 - 1,23; P = 0,07) y los ACV (1,1% frente a 0,2%; RR = 0,15; IC 95% 0,01 - 1,37; P = 0,07) en el mismo - periodo de estudio (Tabla 3).

Los resultados de las curvas Kaplan Meier en relación a la supervivencia libre de ECAM, deceso, deceso de origen cardíaco y RVT se detallan en la Figura, revelando diferencias significativas a favor de los SF.

En relación con la trombosis del stent definida o probable, fue muy baja en ambos grupos (0,83 frente a 0%; P = 0,06) durante el relativamente corto período de seguimiento, informado anteriormente.

El análisis multivariado de las variables especificadas previamente identificó únicamente la enfermedad renal crónica (ERC) (RR = 2,05; IC 95% 1,40 - 2,98; P < 0,01) y SCA (RR = 2,08; IC 95% 1,42 - 3,02, P < 0,01) como predictores independientes de la aparición de ECAM en la evolución tardía de los diabéticos (Tabla 4). El uso de SF no ha demostrado ser un predictor de ECAM en este grupo (RR = 1,35; IC 95% 0,87 - 2.10; P = 0,17).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, que incluyó una cohorte de pacientes diabéticos no seleccionados tratados por ICP en un hospital público terciario, observamos una reducción de la ECAM, deceso, deceso por causa cardíaca y RVT en el grupo tratado con SF.

TABLA 3 Eventos cardiovasculares al final de 1 año

Evento	SF (n = 359)	SNF (n = 580)	RR	IC 95%	Valor de P
ECAM, n (%)	34 (9,5)	86 (14,8)	1,56	1,07-2,27.	0,01
Deceso, n (%)	10 (2,8)	39 (6,7)	2,41	1,22-4,77.	<0,01
Deceso cardíaco, n (%)	6 (1,7)	27 (3,7)	2,78	1,16-6,68.	0,01
ACV, n (%)	4 (1,1)	1 (0,2)	0,15	0,01-1,37.	0,07
IAM, n (%)	5 (1,7)	3 (0,5)	0,3	0,07-1,23.	0,07
RVT, n(%)	14 (3,9)	42 (7,2)	1,85	1,03-3,35.	0,03

SF: stents farmacológicos; SNF: stents no farmacológicos; RR: razón del riesgo; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo do miocardio; RVT: revascularización del vaso tratado.

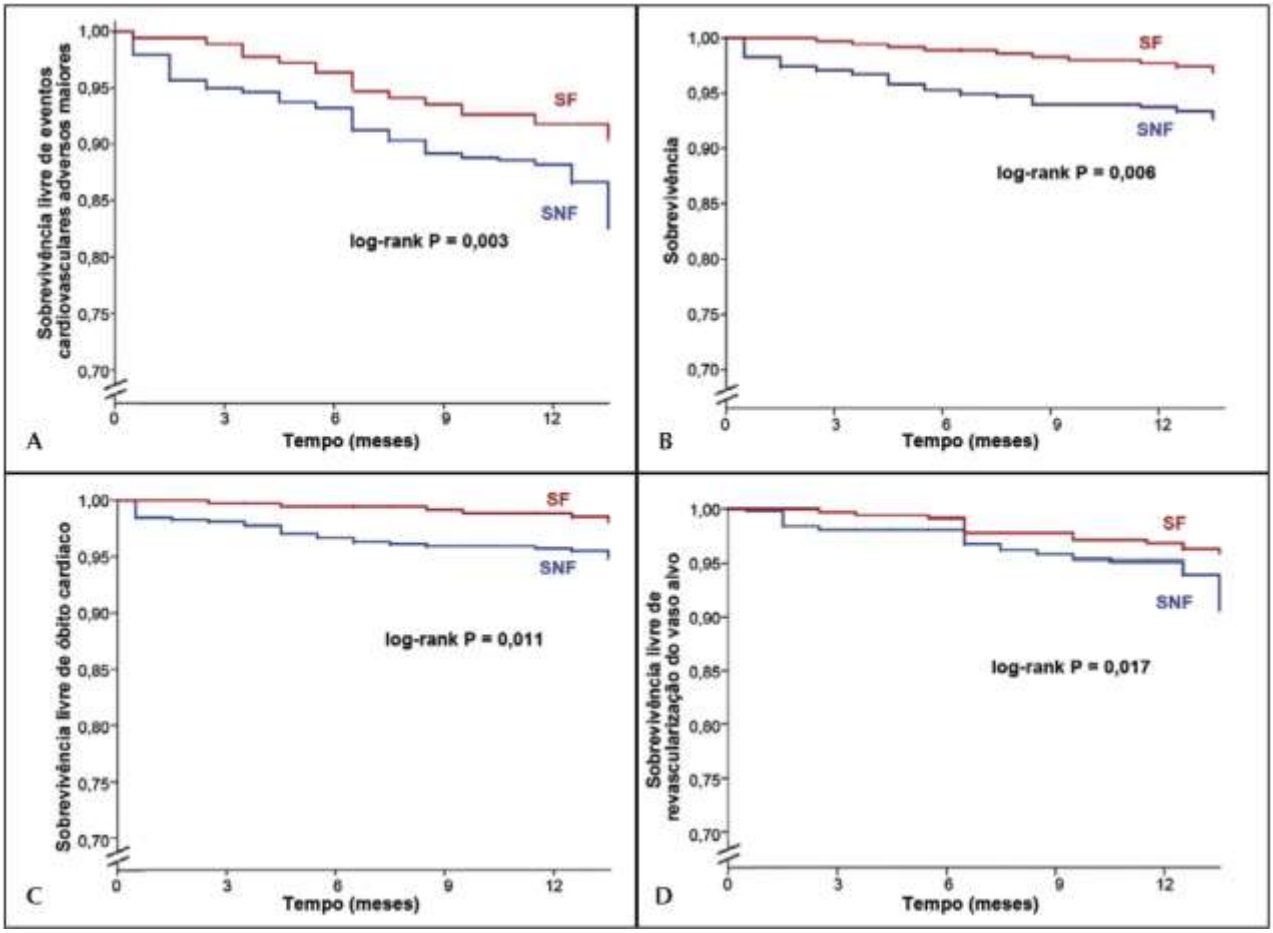

Figura. Curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (A); curvas de supervivencia (B); curvas de supervivencia libre de deceso cardíaco (C); curvas de supervivencia libre de revascularización del vaso tratado (D). SF: stents farmacológicos; SNF: stents no farmacológicos.

Sin embargo, después de ajustar las variables de confusión, los SF no mostraron modificar la incidencia de eventos adversos combinados. La enfermedad renal crónica y SCA fueron las únicas variables preespecificadas predictoras de peor evolución clínica.

En la actualidad, el desarrollo tecnológico de los materiales disponibles para la realización de la ICP, junto con la vasta experiencia de los operadores en el manejo de pacientes de alto riesgo y la disponibilidad de los SF, permitió la ampliación de las indicaciones para el tratamiento percutáneo, incluyendo aquellos portadores de EAC de alta complejidad clínica y anatómica, como los diabéticos.[16,17]

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(4):359-66

TABLA 4
Predictores de eventos cardiovasculares adversos mayores en diabéticos

	RR	IC 95%	Valor de P
Edad	1,10	0,99-1,03	0,08
Sexo	1,00	0,69-1,45	0,97
Uso de insulina	0,96	0,60-1,54	0,87
Insuficiencia renal crónica	2,05	1,40-2,98	<0,01
Síndrome coronario agudo	2,08	1,42-3,02	<0,01
ICP previa	0,80	0,48-1,33	0,40
Número de vasos tratados	0,74	0,44-1,25	0,27
Insuficiencia cardíaca	0,61	0,32-1,13	0,11
Uso de SF	1,35	0,87-2,10	0,17
IAM periprocedimiento	1,50	0,80-2,92	0,19

RR: razón de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; SF: stent farmacológico; IAM: infarto agudo del miocardio.

En nuestro estudio, pudimos constatar que los diabéticos tratados con la utilización de SF corroboraron este escenario, ya que presentaron características angiográficas más complicadas, involucrando con frecuencia el tratamiento de la arteria descendente anterior (con mayor área del miocardio en riesgo de isquemia), lesiones situadas en las bifurcaciones y la reestenosis coronaria. Confirmando la complejidad de las lesiones tratadas, un mayor número de vasos fueron abordados, lo que resultó en una relación vaso tratado por paciente/número de stents por paciente significativamente mayor en el grupo de diabéticos revascularizados con SF. Tales características requieren la utilización de prótesis más eficientes con elución de fármacos que inhiban, de manera efectiva, la proliferación neointimal y que pueden reducir las obstrucciones recurrentes debido a la reestenosis coronaria y, por lo tanto, la necesidad de nueva revascularización en pacientes que ya están predispuestos a estos eventos.

En la literatura, varios estudios que comparan la utilización de SF frente al SNF en pacientes diabéticos y no diabéticos demuestran claramente la superioridad de la primera opción para reducir de forma significativa la reestenosis coronaria y, por lo tanto, la transforman en un nuevo abordaje en el caso de lesiones recurrentes, reduciendo la exposición de los pacientes a los riesgos inherentes de un nuevo procedimiento percutáneo o quirúrgico.[7,11,12]

También es interesante observar en nuestra población estudiada una más alta proporción de pacientes utilizando insulina en el grupo SF (29,5% frente a 10,0%; P < 0,01), lo que indica una mayor gravedad y duración de la diabetes. Se sabe que, en general, estos pacientes pueden experimentar una enfermedad aterosclerótica más difusa y un proceso de inflamación más intenso de las arterias coronarias y de los lechos vasculares en general, lo que resulta en una mayor predisposición a la reestenosis, trombosis arterial e IAM.[18-20]

Una publicación nacional reciente[21] investigó los resultados de casi 2000 diabéticos registrados en Angiocardio sometidos a ICP e divididos entre los tratados con insulina (21%) y los que utilizan agentes hipoglucemiantes orales. Los investigadores constataron que, a pesar del mayor porcentaje de mujeres y de enfermedad renal crónica en el subgrupo que utilizaba insulina, los desenlaces cardiovasculares mayores fueron similares en ambos grupos, mientras que el tratamiento con insulina no fue un predictor independiente para la incidencia de eventos adversos en la fase hospitalaria.

Los registros realizados por el *National Heart, Lung and Blood Institute*, en el año 2008, del que han participado más de 2500 pacientes diabéticos con y sin el uso de insulina y tratados con SF y SNF, revelaron que el uso del SF disminuyó el riesgo de una nueva revascularización y también los desenlaces de seguridad, como muerte e IAM. Sin embargo, la reducción de la mortalidad y del IAM se restringió a los diabéticos no tratados con insulina.[21] Cabe destacar que, en nuestro estudio, la utilización de la insulina no fue una variable predictora de eventos cardiovasculares adversos en el largo plazo.

Respecto a los resultados hospitalarios, nuestros hallazgos mostraron tasas de éxito equivalentes entre los dos tipos de procedimientos de stents, así como de incidencia de muerte y ACV, lo que confirma la seguridad y eficacia del SF en la fase más temprana posterior a la ICP. La mayor incidencia de elevación de los marcadores de lesión miocárdica peri-ICP, probablemente se relacionan con la mayor complejidad anatómica de las lesiones tratadas en el subgrupo con SF y con el mayor número de vasos abordados y de stents implantados.

En cuanto a la trombosis de los stents (definitiva o probable según los criterios del *Academic Research Consortium - ARC*), ésta fue muy baja en ambos grupos (0,83% frente a 0) en un periodo de seguimiento de 12,6 ± 3,4 meses. Estos resultados son similares a los del estudio *ESSENCE-DIABETES II* realizado por Park et al.[22] que demostraron tasas de trombosis subaguda y tardía en pacientes diabéticos sometidos al implante de stents con difusión de zotarolimus y sirolimus < 1% al final de un período de evolución de 12 meses.

En cuanto al resultado primario del estudio, constatamos que la incidencia de ECAM fue significativamente menor en los pacientes diabéticos tratados con SF, lo mismo que ocurrió con los decesos por causa cardíaca y por RVT. A primera vista, estos resultados parecen demostrar que la utilización del SF en los diabéticos está relacionada con mejores resultados clínicos a largo plazo, lo que requiere cautela en la interpretación de los datos. Al comparar nuestros resultados con los de otros estudios, verificamos que la mayoría no demuestra una reducción significativa en la mortalidad o en otros desenlaces cardiovasculares mayores en pacientes tratados con SF, sean diabéticos o no.[23,24]

Algunos estudios revelan una reducción de la trombosis de stent y de IAM, pero sin una disminución consistente de las tasas de mortalidad por la utilización de este tipo de prótesis, incluso de aquellas categorizadas como de segunda o tercera generación, así llamadas debido a la presencia de nuevas plataformas metálicas, polímeros más biocompatibles y menos trombogénicos y fármacos con alto poder de inhibición neointimal.[8,25]

Otros estudios de observación y registros internacionales, que involucran un gran número de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con SF, presentaron una reducción de los desenlaces duros, como muerte e IAM, además de, obviamente, las tasas de nuevas revascularizaciones.[10,26,27] Sin embargo, estos resultados merecen una reflexión adicional y deben tomarse con cautela debido al posible sesgo en la selección de los pacientes y en la duración relativamente corta del seguimiento clínico. En nuestro estudio, por ejemplo, el análisis multivariado de los predictores de incidencia de ECAM fueron la enfermedad renal crónica y el SCA, hecho ampliamente demostrado en la literatura.[28] Coincidentemente, estas variables estaban significativamente más presentes en los pacientes tratados con SNF, lo que desfavoreció a este grupo y podría explicar los mejores resultados obtenidos en los pacientes sometidos al implante de SF. Después de ajustar el análisis multivariado, observamos que no hubo diferencias significativas en las tasas de ECAM entre los pacientes tratados con y sin SF, al final de 1 año de seguimiento clínico (RR = 1,35; IC 95% 0,87 - 2,10; P = 0,17).

Entonces, se puede cuestionar, en nuestro estudio, la opción por el implante de SNF en los pacientes diabéticos portadores de SCA y de insuficiencia renal – pacientes comprobadamente de alto riesgo de incidencia de eventos adversos. Algunas posibles explicaciones son: (1) Los SF no están disponibles de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales públicos vinculados al SUS (Sistema Único de Salud de Brasil); (2) la seguridad y la eficacia de la utilización de SNF para el tratamiento de pacientes con cuadros isquémicos agudos que requieren ICP de urgencia o emergencia, es equivalente a los que necesitan SF, ya que en estos casos la prioridad es el tratamiento de la lesión causante con el fin de reducir drásticamente los eventos como muerte e IAM; (3), incluso en los pacientes portadores de SCA puede ser preferible el implante de SNF, debido a cuestiones relacionadas con el no conocimiento detallado de la historia clínica del paciente en cuanto a la adhesión a la doble antiagregación plaquetaria o también por la necesidad de su suspensión temprana debido a comorbilidades no cardíacas; (4) en los pacientes con ERC, se puede argumentar a favor de la utilización de SNF, debido a la posible necesidad de otros procedimientos invasivos no cardíacos, como implante de catéteres o la realización de fístulas arteriovenosas para diálisis y la posibilidad de un trasplante renal, situaciones en las que la doble antiagregación plaquetaria puede predisponer a sangrados mayores.

Limitaciones

Se trata de un estudio no randomizado, por lo tanto, sujeto a un sesgo de selección en la población estudiada; el período de seguimiento de los pacientes fue relativamente corto para el análisis de las diferencias reales en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos en pacientes diabéticos; no obtuvimos información acerca de la adhesión y la duración de la doble antiagregación plaquetaria, factores que podrían interferir en la incidencia de eventos adversos, especialmente en pacientes tratados con SF y en aquellos con SCA previa al ICP.

CONCLUSIONES

En una población conformada por pacientes diabéticos no seleccionados tratados con intervención coronaria percutánea, el uso de stents farmacológicos fue asociado a tasas significativamente más bajas de desenlaces cardiovasculares mayores en comparación con los stents no farmacológicos. No obstante, después de ajustar las variables de confusión, el uso de stents farmacológicos no se mostró como un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos mayores en el largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este manuscrito.

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer al equipo de estadísticos (João Italo França y Hayala Cristina de Souza), por el análisis cuidadoso de los datos, al equipo del Centro de Investigación Clínica, Sección de Angioplastia Coronaria (Renata Viana, Patricia Paiva y Mayra Yagihara) y al Sr. Reginaldo Barreto, por la disponibilidad, la organización y la asistencia en la recopilación de información de la base de datos del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología.

REFERENCIAS

1. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation. 2003;108(13):1655-61.
2. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, MarkwardtC, BruskinaO, Pache J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. Am Heart J. 2007;1 54(4):688-93.
3. 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. 1 998;32(3):584-9.
4. Jiménez-Navarro MF, Curiel E, Hernández-García JR, Alonso Briales JH, Dominguez Franco A, Gómez Doblas JJ, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome after per-cutaneous coronary revascularization. Rev Esp Cardiol. 2002; 55(4):365-71.
5. Lee TT, Feinberg L, Bairn DS, Holmes DR, Aroesty JM, Carrozza JP Jr., et al. Effect of diabetes mellitus on five-year clinical outcomes after single-vessel coronary stenting (a pooled analysis of coronary stent clinical trials). Am J Cardiol. 2006;98(6):718-21.
6. 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(14):131 5-23.

7. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Al-Fonso F, Hernandez-Antolin R, et al.; DIABETES Investigators. Randomized com parison of si rol imus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. Circulation. 2005;112(14):21 75-83.
8. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, 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 randomised trials. BMJ. 2012;345:e51 70.
9. de Waha A, Dibra A, Kufner S, Baumgart D, Sabate M, Ma-resta A, et al. Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. Clin Res Cardiol. 2011;100(7):561-70.
10. Minha S, Bental T, Assali A, Vaknin-Assa H, Lev El, Rechavia E, et al. A comparative analysis of major clinical outcomes using drug-eluting stents versus bare metal stents in diabetic versus nondiabetic patients. Catheter Cardiovasc Interv. 2011;78(5):710-7.
11. Moussa I, Leon MB, Bairn DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: A SIRIUS (SIRollmUS-coated Bx velocity balloonexpandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. Circulation. 2004;109(19):2273-8.
12. Patti G, Nusca A, Di Sciascio G. Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2008;1 02(1 0):1 328-34.
13. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al.; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg. 201 3;43(5):1 006-1 3.
14. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367(25):2375-84.
15. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;11 5(1 7):2344-51.
16. LevineGN, Bates ER, BlankenshipJC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011,'124(23): e574-651.
17. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31(20):2501-55.
18. lakovou 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(1 7):21 26-30.
19. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Col Cardiol. 2009;53(1 6):1 399-409.
20. Centemero MP, Stadler JR. Stent thrombosis: an overview. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;1 0(5):599-61 5.
21. Farinazzo MM, Cantarelli MJ, Castello Jr HJ, Gonçalves R, Giopatto S, Guimarães JBF. Intervención coronaria percutánea en pacientes diabéticos tratados con insulina. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013;21(1):43-8.
22. Park GM, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Cho YR, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus from the ESSENCE-DIABETES II trial. Am J Cardiol. 2013;112(1 0):1 565-70.
23. Simsek C, Räber L, Magro M, Boersma E, Onuma Y, Stefanini GG, et al. Long-term outcome of the unrestricted use of eve-rolimus-eluting stents compared to sirolimus-eluting stents and paditaxel-eluting stents in diabetic patients: the Bern-Rotterdam diabetes cohort study. Int J Cardiol. 201 3;1 70(1):36-42.
24. Stenestrand U, James SK, Lindback J, Frobert O, Carlsson J, Schersten F, et al. Safety and efficacy of drugeluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term fol-bw-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J. 2010;31 (2):1 77-86.
25. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. Circulation. 2008;11 8(22):2277-85, 7p following 2285.
26. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, et al. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. JACC Cardiovasc Interv. 20081 (2):139-47.
27. Kirtane A, Gupta A, Iyengar S, Moses J, Leon M, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. Circulation. 2009;11 9(25):31 98-206.
28. Lehmann R, Fichtlscherer S, Schachinger V, Held L, Hobler C, Baier G, et al. Favorable long-term survival in patients undergoing multivessel-PCI compared to predicted prognosis of CABG estimated by EuroSCORE: procedural and clinica determinants of long-term outcome. J Interv Cardiol. 2009; 22(6):511-9.