

Intervenciones coronarias percutáneas en pacientes diabéticos

IGOR F. PALACIOS¹

RESUMEN

Es bien conocido que la diabetes confiere un riesgo mayor de desarrollo de enfermedad coronaria y que conlleva un pronóstico adverso a largo plazo con tratamiento médico en comparación con los pacientes no diabéticos. Los diabéticos presentan además una incidencia mayor de infarto de miocardio con mayor mortalidad frente a los no diabéticos. En consecuencia, es frecuente que los diabéticos con enfermedad coronaria requieran tratamiento mediante revascularización miocárdica. Los resultados a largo plazo del tratamiento médico y de las estrategias intervencionistas o quirúrgicas en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria son peores que en los no diabéticos. Es sumamente importante reconocer este hecho porque la presencia de diabetes aumenta en extremo el riesgo de complicaciones y de reestenosis.

El seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos que compararon los resultados de la angioplastia (ATC) con la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) demuestran que la cirugía continúa siendo la estrategia recomendada para los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Sin embargo, los recientes avances en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) han producido un cambio en el paradigma de la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos.

En el presente artículo de revisión se analizan los resultados de los estudios comparativos entre CRM e IPC realizados en tres etapas diferentes del desarrollo tecnológico de los métodos percutáneos: la angioplastia con balón, con *stent* convencional y los más recientes con *stents* farmacológicos, que parecen haber mejorado el pronóstico de la ATC en los pacientes diabéticos. A la luz de estos resultados, se discuten las indicaciones actuales de las guías internacionales para seleccionar el tratamiento de revascularización en estos pacientes. Finalmente, se comentan los resultados de estudios recientes, como BARI 2D y CARDIA, y los que se encuentran en curso (FREEDOM), que probablemente aportarán más evidencia para definir con más precisión las indicaciones de revascularización percutánea en los pacientes diabéticos.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:504-517.

Palabras clave > Diabetes mellitus - Enfermedad coronaria - Revascularización miocárdica - Angioplastia - Cirugía

Abreviaturas >			
ACV	Accidente cerebrovascular	MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
ATC	Angioplastia transluminal coronaria	RLT	Revascularización de la lesión tratada
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	SCA	Síndrome coronario agudo
DM	Diabetes mellitus	SLF	Stent liberador de fármacos
EC	Enfermedad coronaria	SLP	Stent liberador de paclitaxel
IAM	Infarto agudo de miocardio	SLS	Stent liberador de sirolimus
ICP	Intervención coronaria percutánea	SM	Stent metálico
IMC	Índice de masa corporal		

INTRODUCCIÓN

El manejo óptimo de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria es uno de los continuos desafíos con los que se enfrentan los cardiólogos intervencionistas. El estudio Framingham demostró que el riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte es aproximadamente tres veces mayor en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos. (1)

En la actualidad, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en los Estados Unidos es de 23.600.000 de

habitantes, cifra que representa el 7,8% del total de la población del país. Hay 17.900.000 personas con diagnóstico de diabetes y 5.700.000 sin diagnóstico. La diabetes no insulino dependiente es la forma más frecuente de la enfermedad a nivel mundial y sabemos que su incidencia se encuentra en franco aumento. Esto se traduce en una epidemia con ramificaciones médicas y financieras.

Los resultados a largo plazo del tratamiento médico y de las estrategias intervencionistas o quirúrgicas en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria

¹ Director de Cardiología Intervencionista del Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. Boston, MA 02114

(EC) son peores que en los no diabéticos. Durante el último año se realizaron más de un millón de procedimientos de revascularización percutánea en los Estados Unidos; más del 25% de ellos efectuados en pacientes diabéticos. Es sumamente importante reconocer este hecho porque la presencia de diabetes aumenta en extremo el riesgo de complicaciones y de reestenosis.

La diabetes confiere un riesgo mayor de desarrollo de EC y conlleva un pronóstico adverso a largo plazo con tratamiento médico en comparación con los pacientes no diabéticos. (1) Además, los pacientes diabéticos presentan una incidencia mayor de infarto de miocardio con mayor mortalidad frente a los no diabéticos. (3-6) En consecuencia, es frecuente que los pacientes diabéticos con EC requieran tratamiento mediante revascularización miocárdica. El registro NHLBI-I fue un ensayo multicéntrico que incluyó 3.079 pacientes entre 1979 y 1982. (7) No se encontraron diferencias en los resultados del procedimiento ni en las complicaciones hospitalarias entre diabéticos y no diabéticos. La presencia de reestenosis fue evaluada con coronariografía durante el seguimiento (mediana 188 días) en el 84% de los pacientes (557/665) con angioplastia (ATC) exitosa provenientes de 27 centros médicos. Las tasas de reestenosis en pacientes diabéticos y no diabéticos fueron del 47% y del 32%, respectivamente. El registro NHLBI-II incluyó 2.114 pacientes en 16 centros participantes y evaluó los resultados clínicos después de una ATC inicial tanto en diabéticos como en no diabéticos. Los pacientes diabéticos eran más añosos, presentaban más comorbilidades y EC difusa en las arterias nativas. El éxito del procedimiento fue del 75,5% en los no diabéticos y del 70,5% en los diabéticos.

El seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos que compararon los resultados de la ATC con la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) demuestran que la cirugía continúa siendo la estrategia recomendada para los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Sin embargo, los avances recientes en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) han producido un cambio en el paradigma de la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos.

ANGIOPLASTIA CON BALÓN FRENTE A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

En el metaanálisis de Pocock (8) no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal en los pacientes con enfermedad multivaso tratados con CRM o ATC con balón. Sin embargo, la tasa de revascularización fue significativamente más alta con ATC que con CRM (33,7% versus 3,3%). Los resultados del estudio BARI para el mismo período demostraron mayor mortalidad en el grupo ATC en los pacientes diabéticos controlados con insulina o hipoglucemiantes orales en comparación con el grupo

CRM. (9-16) La supervivencia a los 5 años en un subgrupo de pacientes diabéticos, no especificado por el protocolo, tratados con insulina o hipoglucemiantes orales en el basal, fue del 80,6% en el grupo CRM y del 65,5% en el grupo ATC ($p = 0,003$). Sin embargo, ambas estrategias de revascularización se encuentran en constante desarrollo. Por ejemplo, cuando se informaron los hallazgos del ensayo BARI, el implante de *stents* metálicos (SM) ya se había consolidado como el método de referencia de las ICP. Así, los resultados del estudio BARI con ATC no podían aplicarse a las ICP con SM.

El estudio unicéntrico EAST aleatorizó pacientes con enfermedad multivaso a una estrategia inicial con ATC ($n = 198$; 49 [24,7%] DM) o con CRM ($n = 194$; 41 [21,2%] DM) (11) y mostró una supervivencia a los 8 años del 79,3% en el grupo ATC y del 82,7% en el grupo CRM ($p = 0,40$). Sin embargo, se observó una tendencia a una supervivencia mayor en los pacientes diabéticos a los que se les realizó CRM (75,5%) en comparación con la ATC (60,1%; $p = 0,23$). En el grupo angioplastia, la supervivencia de los diabéticos fue menor que en los no diabéticos (60,1% frente a 82,6%; $p = 0,02$). A los 8 años, la tasa de revascularización fue del 26,5% en el grupo CRM y del 65,3% en el grupo ATC ($p < 0,001$). (17)

El estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), subvencionado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), fue diseñado para comparar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad multivaso con angina o isquemia grave; los pacientes fueron aleatorizados a ATC o CRM. (9-16) Este ensayo demostró que la mayor supervivencia observada en el grupo CRM estaba ampliamente limitada a los pacientes que habían recibido un puente con arteria mamaria interna a la descendente anterior (83,2%, $n = 140$), comparados con aquellos que recibieron sólo puentes venosos con safena (54,5%, $n = 33$). La diferencia entre ambos grupos se debió a los 353 pacientes diabéticos en tratamiento en quienes se estimó una supervivencia a los 7 años del 76,4% y del 55,7% para CRM y ATC, respectivamente ($p = 0,001$). A los 5 años, el estudio BARI mostró que por cada 100 pacientes diabéticos revascularizados hubo 15 muertes más en el grupo ATC que en el grupo CRM y a los 7 años esta diferencia aumentó a 20. Los predictores de mortalidad en el BARI incluyeron DM tratada con insulina, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, raza negra y edad avanzada. (15) El único término de interacción significativo para la supervivencia fue la DM tratada con insulina ($p = 0,042$). En el estudio BARI, la CRM se asoció con mejor supervivencia en los pacientes diabéticos aleatorizados ($n = 353$); (16) sin embargo, no se encontraron diferencias en el registro de pacientes ($n = 339$). (17) Las diferencias observadas entre los resultados del estudio y los del registro BARI pueden explicarse por diferencias en las características de los pacientes del registro en los se eligió la estrategia de

revascularización. Por ejemplo, en el registro, los pacientes sometidos a CRM tenían enfermedad coronaria más extensa y menor fracción de eyección que los pacientes a quienes se les realizó ATC; estas diferencias sugieren que los pacientes de este último grupo eran de menor riesgo. La necesidad de nueva revascularización en los pacientes tratados con cirugía fue similar en los diabéticos y no diabéticos (11,1% *versus* 13,5%; $p = 0,45$). (7) Sin embargo, la necesidad de nueva revascularización fue mucho más frecuente en los pacientes diabéticos tratados con ATC que en los no diabéticos (69,9% *versus* 57,8%; $p = 0,0078$).

Los investigadores del BARI realizaron un análisis de las coronariografías realizadas a todos los pacientes en el laboratorio central, de acuerdo con el protocolo, al año y a los 5 años. (18) También se incluyeron en este análisis los pacientes a quienes se les realizaron coronariografías debido a isquemia recurrente. El porcentaje de miocardio amenazado representaba la fracción de las arterias coronarias terminales con evidencia de estenosis $> 50\%$ del diámetro de referencia. El análisis multivariado demostró que la DM aumentó dos veces el porcentaje de miocardio amenazado durante el seguimiento.

Los pacientes diabéticos con infarto agudo con onda Q presentaron mayor mortalidad que los no diabéticos y Detre y colaboradores (18) plantearon la hipótesis de que la CRM previa podría tener algún impacto en dicho riesgo. Este análisis estudió en forma conjunta a los pacientes del BARI aleatorizado y del registro BARI sometidos a CRM o ATC ($n = 1.512$ [290 con DM]). Los pacientes diabéticos eran predominantemente mujeres de raza negra con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, disfunción renal y enfermedad vascular periférica. La cirugía de revascularización miocárdica otorgó una protección sustancial a los sujetos diabéticos con IAM con ondas Q (riesgo relativo [RR] ajustado de muerte 0,09; $p = 0,001$). (19) Esta protección fue siete veces mayor en los pacientes diabéticos con IAM con ondas Q que en aquellos sin infarto. En estos pacientes, la CRM también redujo el riesgo de muerte, aunque en una proporción menor. En general, el efecto protector de la CRM en el paciente con IAM explicó sólo el 50% de la reducción global de la mortalidad atribuida al procedimiento. El beneficio restante de la CRM en los pacientes con DM se demostró por una disminución adicional en la mortalidad durante el seguimiento, probablemente como resultado de un grado menor de isquemia crónica. La CRM otorga una revascularización más extensa y los puentes coronarios protegen al miocardio de la isquemia recurrente.

La revascularización incompleta es en extremo importante en la DM debido al mayor riesgo de reestenosis y de progresión de la enfermedad en los pacientes diabéticos tratados con ATC. En el BARI, la extensión de miocardio en riesgo fue mayor en los pacientes tratados con ATC (25%) que en los sometidos a CRM (20%; $p = 0,01$); el miocardio en riesgo

(*odds ratio* [OR]/10% incremento 1,22, intervalo de confianza [IC] 95% 1,09 a 1,36), la gravedad de la angina en el basal (OR 2,2, IC 95% 1,17 a 4,14) y el antecedente de tabaquismo (OR 1,91, IC 95% 1,09 a 3,35), pero no el tipo de tratamiento asignado, fueron las variables identificadas como predictores de angina tardía. La progresión de la cardiopatía isquémica y los factores de riesgo para enfermedad coronaria fueron más importantes que la revascularización fallida. (20) Aunque los estudios BARI y CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation) (21) demostraron que los diabéticos tratados con CRM presentaban una mortalidad menor, y que en el estudio EAST también se observó una tendencia a favor de la CRM, estos hallazgos difieren de los informados en un extenso registro europeo. (19) Los resultados adversos durante el seguimiento a largo plazo en los pacientes operados podrían explicarse por falla tardía de los puentes e insuficiencia cardíaca. (20) Sin embargo, en la interpretación de los informes de estos registros (19, 20) se deberían tener en cuenta los probables sesgos de selección que generalmente influyen en el manejo de los pacientes de los registros.

Los hallazgos de los estudios que compararon ATC con CRM permitieron una comprensión mejor de los avances de la revascularización en los pacientes diabéticos. (11, 14, 21) Sin embargo, las prácticas de revascularización actuales han progresado considerablemente, en particular en el caso de las ICP. Por lo tanto, desde la perspectiva de la toma de decisiones clínicas, los resultados de estos estudios sólo tienen un interés histórico.

STENTS CONVENCIONALES VERSUS CRM

El estudio ARTS (Arterial Revascularization Therapy Study) comparó los resultados entre CRM y angioplastia con implante de *stent* en los pacientes con enfermedad multivaso. Este ensayo (21, 22) demostró que la menor supervivencia libre de eventos al año en los pacientes diabéticos con implante de *stent* en comparación con los diabéticos operados (63,4% frente a 84,4%; $p = 0,001$) y no diabéticos tratados con *stent* (76,2%; $p = 0,04$) se debió únicamente a la mayor incidencia de nueva revascularización (típicamente, CRM). Esta diferencia se debió en gran medida a la menor tasa de revascularización completa en los pacientes tratados con ICP (70,5%) en comparación con la de los pacientes operados (84,1%; $p = 0,001$). En cambio, la supervivencia libre de eventos al año fue similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con CRM (84,4% y 88,4%). El implante de *stent* fue menos costoso que la CRM, independientemente del estado diabético. (21) A los 5 años, la mortalidad de los pacientes diabéticos fue del 13,4% en el grupo *stent* y del 8,3% en el grupo quirúrgico (RR 1,61, IC 95% 0,71 a 3,63). El grupo *stent* presentó una mortalidad mayor en los pacientes diabéticos que en los

no diabéticos (13,4% versus 6,8%; $p = 0,03$), mientras que la mortalidad cardíaca fue similar (50% y 38%, respectivamente). En el grupo quirúrgico no hubo diferencias en la mortalidad entre diabéticos y no diabéticos (8,3% versus 7,5%; $p = 0,8$). La necesidad de nueva revascularización fue mucho más frecuente en los diabéticos (42,9%) que en los no diabéticos (27,5%; $p = 0,002$) tratados con implante de *stent* y esta diferencia se vio reflejada en la incidencia de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares graves (MACCE, *major adverse cardiac and cerebrovascular events*) en los diabéticos y los no diabéticos (54,5% versus 38,7%; $p = 0,003$). (22)

Existen por lo menos tres ensayos más que compararon las ICP con SM frente a la CRM en pacientes con enfermedad multivaso. (23-25) El ensayo multicéntrico y aleatorizado ERACI III fue realizado en seis centros de la Argentina entre octubre de 1996 y septiembre de 1998. Se efectuó coronariografía a 5.619 pacientes, de los cuales 2.759 tenían indicación de revascularización miocárdica y de éstos 1.076 cumplían con los criterios para la aleatorización. Finalmente, se aleatorizaron 450 pacientes que fueron incluidos en el estudio (8%). El punto final primario combinado fue la incidencia de MACCE, definidas como muerte, IAM con ondas Q o accidente cerebrovascular (ACV) dentro de los 30 días. También se realizó el seguimiento al año y a los 3 y los 5 años en los pacientes tratados con CRM o ATC. Los puntos finales secundarios incluyeron la clase funcional de la angina durante el seguimiento y el costo-efectividad de ambas técnicas. (23, 24) Los pacientes eran elegibles para ser incluidos en el estudio si presentaban angina crónica estable con síntomas limitantes a pesar del tratamiento médico máximo, o angina inestable, incluida angina posinfarto. También se incluyeron pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos pero con amplio territorio isquémico evidente en la prueba de esfuerzo. Los pacientes debían presentar evidencia angiográfica de obstrucción coronaria grave en al menos dos vasos y al menos una de las arterias coronarias epicárdicas pasibles de ATC debía tener un diámetro de referencia adecuado para el implante del *stent*. Asimismo, ambas estrategias debían suministrar una revascularización funcional similar. Las características demográficas y clínicas basales de la población fueron similares en ambos grupos. El 91% de los pacientes presentaban angina inestable clase funcional II-III de la clasificación de Braunwald, que incluía angina posinfarto en el 10%; el 38% de la población era mayor de 65 años y el 23% tenía enfermedad vascular periférica concomitante grave. Todas estas variables clínicas se han vinculado con mortalidad quirúrgica elevada durante la internación. En comparación con las características basales de otros ensayos aleatorizados como ARTS, (19) SoS (25) y MASS, (26) la población del ERACI II incluyó pacientes con un perfil de riesgo mayor. Sin duda, la incidencia de angina estable en el momento de la alea-

torización fue mayor en los otros tres estudios, lo que podría explicar las diferencias en los resultados hospitalarios con la CRM. La revascularización anatómica obtenida luego de la CRM fue superior a la del implante de SM (81% versus 51%; $p = 0,02$). Sin embargo, la revascularización funcional fue similar con *stents* (89%) y con CRM (90%). Se utilizó arteria mamaria interna en el 90% de los pacientes operados y se realizaron un promedio de 2,6 puentes por paciente. En el grupo ICP se implantaron 1,4 *stents* por paciente y las lesiones restantes se trataron con angioplastia con balón, alcanzando una revascularización percutánea exitosa en el 91,5%.

Durante el seguimiento hospitalario y a 30 días, el ensayo ERACI II informó una disminución significativa de la mortalidad y de la tasa de infarto de miocardio no fatal en el grupo ICP. Esta diferencia se observó principalmente en los pacientes con angina inestable clase IIIB o con angina posinfarto en el momento de la aleatorización (28% de angina en reposo con cambios en el ST y 10% de angina posinfarto). Sin embargo, la supervivencia y la supervivencia libre de IAM luego del alta fueron similares en ambos grupos. Al año del seguimiento, la supervivencia fue significativamente más alta en el grupo ICP que en el de CRM (96,9% versus 92,5%; $p = 0,017$) debido a que la mortalidad hospitalaria inicial fue más alta con la cirugía. Asimismo, la supervivencia libre de IAM fatal al año fue mayor con ICP que con CRM (97,7% versus 93,7%; $p = 0,017$). Por otro lado, la incidencia de nueva revascularización durante el primer año fue significativamente menor en los pacientes tratados con CRM ($p = 0,0001$). Además, los pacientes operados presentaron mayor supervivencia libre de angina que aquellos a quienes se les realizó una ICP (92% versus 84,5%; $p = 0,01$). Después de 5 años de seguimiento clínico no hubo diferencias significativas en la supervivencia en ambos grupos. Sin embargo, se observó una fuerte tendencia hacia una mortalidad menor a los 5 años en los pacientes inicialmente tratados con ICP (7,5% versus 11,5%; $p = 0,182$).

Las curvas de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en la supervivencia a los 5 años (ICP 92,8% y CRM 88,4%, *log-rank test*; $p = 0,095$). Asimismo, la tasa de IAM no fatal a los 5 años fue similar en ambos grupos ($p = 0,159$). Por otro lado, la incidencia de nueva revascularización fue significativamente más alta en los pacientes tratados con ICP en comparación con los operados ($p = 0,0002$). El 70% de estos procedimientos se realizaron en el grupo SM durante el primer año. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una supervivencia libre de revascularización del 92,4% con CRM y del 71,6% con ICP a los 5 años ($p = 0,0002$). Estas cifras representan una reducción del 25% a los 5 años en la necesidad de nueva revascularización con el uso de SM frente a la angioplastia con balón. Incluso aunque los pacientes en el grupo CRM se encontraban con mayor frecuencia libres de angina durante todo

el período de seguimiento (91,6% *versus* 79,6%; $p = 0,003$), después de los 5 años la supervivencia libre de síntomas fue similar en ambos grupos (ICP 86% frente a CRM 82%; $p = 0,916$). Por último, la supervivencia libre de complicaciones cardíacas graves a los 5 años fue mayor en el grupo CRM que en el ICP debido a la menor incidencia de nueva revascularización (75,5% frente a 64,4%; $p = 0,019$) en el grupo CRM. Los pacientes diabéticos en el ensayo ERACI II no presentaron mayor supervivencia a los 5 años con CRM. Sin embargo, si combinamos las bases de datos del ERACI I y del ERACI II, la supervivencia libre de MACCE en el subgrupo de diabéticos tratados fue del 43% en el grupo ICP *versus* el 67% en el grupo CRM; $p = 0,036$. La incidencia de complicaciones fue mayor con ambas estrategias de revascularización en los diabéticos que en los no diabéticos. (23)

El ensayo SoS (Stent or Surgery) mostró una necesidad menor de nueva revascularización con CRM respecto de la ICP a los 2 años, pero el subgrupo de pacientes diabéticos no se analizó en forma separada. (25) Luego de un seguimiento mediano de 2 años, los resultados iniciales mostraron una ventaja en la supervivencia a favor de los pacientes aleatorizados a CRM. Se efectuó el análisis de los subgrupos previamente especificados según la presencia de diabetes mellitus, el grado de angina y la gravedad de las lesiones coronarias en la coronariografía en el basal utilizando pruebas de interacción. Luego de un seguimiento mediano de 6 años, 53 pacientes (10,9%) del grupo ICP y 34 (6,8%) del grupo CRM fallecieron (*hazard ratio* [HR] 1,66, IC 95% 1,08 a 2,55; $p = 0,022$). El efecto del tratamiento sobre la mortalidad según el grado de angina (prueba de interacción; $p = 0,52$), la gravedad de la enfermedad coronaria ($p = 0,92$) o el estado diabético en el basal ($p = 0,15$) no presentaron diferencias evidentes entre los subgrupos. Después de un seguimiento mediano de 6 años, los pacientes tratados con CRM continuaron presentando una tasa de supervivencia mejor, a diferencia de los resultados de otros estudios comparativos entre implante de *stent* y CRM.

Srinivas y colaboradores (21) examinaron el impacto de la ICP actual en los pacientes tratados al final de la década de los noventa en comparación con los pacientes tratados con ATC sin implante de *stent*. Los 904 pacientes del estudio BARI aleatorizados a ATC se compararon con 857 pacientes (23% con DM tratada; 14% con DM no insulino dependiente; 8% insulino dependiente) enrolados en el registro dinámico del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de 1997 a 1998 y en 1999 que presentaban características similares a los pacientes aleatorizados en el BARI. Hubo una proporción menor de diabéticos en los pacientes del BARI-ATC (10%) que en los pacientes similares del BARI del registro dinámico (23%; $p = 0,047$). Se utilizaron inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el 24% de los pacientes del registro dinámico. El uso de *stents* metálicos fue del 74%

en el grupo contemporáneo frente al 1% en el grupo BARI. Los pacientes contemporáneos tratados con ICP tuvieron un riesgo menor de nueva revascularización con CRM (HR 0,35, IC 95% 0,26 a 0,48; $p = 0,001$), ICP (HR 0,56, IC 95% 0,43 a 0,71; $p = 0,001$) o CRM/ICP (HR 0,41, IC 95% 0,33 a 0,51; $p = 0,001$) al año que los pacientes del grupo ATC.

Por último, en el metaanálisis de Daeman y colaboradores realizado en base a los datos recabados durante 5 años de los pacientes incluidos en los ensayos ARTS I, ERACI II, MASS II y SoS, el perfil de seguridad a largo plazo de la ICP con implante de *stent* fue similar al obtenido con CRM. (28) El estudio incluyó el análisis conjunto de 3.051 pacientes de estos cuatro estudios aleatorizados. La incidencia acumulada de muerte, infarto de miocardio y ACV a los 5 años fue similar en los pacientes aleatorizados a ICP con implante de *stent* frente a la CRM (16,7% *versus* 16,9%, respectivamente; HR 1,04, IC 95% 0,86 a 1,27; $p = 0,69$). La necesidad de revascularización fue significativamente más frecuente después de la ICP que de la CRM (29,0% *versus* 7,9%, respectivamente; HR 0,23; IC 95% 0,18 a 0,29; $p < 0,001$). Las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares graves fueron significativamente más frecuentes en el grupo ICP que en el CRM (39,2% *versus* 23,0%, respectivamente; HR 0,53; IC 95% 0,45 a 0,61; $p < 0,001$). No se observó heterogeneidad del efecto del tratamiento en los subgrupos, incluidos los pacientes diabéticos y aquellos con enfermedad de tres vasos. En los pacientes diabéticos, la incidencia acumulada de muerte fue del 12,4% en el grupo ICP en comparación con el 7,9% en el grupo CRM ($p = 0,09$). En los no diabéticos, la incidencia acumulada de muerte fue del 7,7% en el grupo ICP frente al 8,3% en el grupo CRM ($p = 0,55$). La incidencia acumulada de muerte, ACV o IAM en pacientes diabéticos fue similar después de la ICP con implante de *stent* y de la CRM (21,4% *versus* 20,9%, respectivamente; $p = 0,9$). Sin embargo, el HR para la nueva revascularización fue de 0,18 en el subgrupo de diabéticos (IC 95% 0,11 a 0,29) como resultado de una incidencia acumulada de nueva revascularización, que fue tres veces mayor en el grupo ICP (29,7% frente al 9,2%; $p < 0,001$). De esta manera, la tasa de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares fue significativamente menor en el grupo CRM a los 5 años, tanto para la población general como para el subgrupo de pacientes diabéticos, como resultado de la baja incidencia de nuevas revascularizaciones en los pacientes operados.

STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS FRENTE A CRM

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) representan un avance importante para la prevención de la reestenosis y de la necesidad de nueva revascularización después de una ICP en pacientes diabéticos. (29-32) Sin embargo, la DM resultó ser un predictor independiente de nueva revascularización

de la lesión tratada (RLT) (*target lesion revascularization*), tanto en el estudio TAXUS IV (31) con *stent* recubierto con paclitaxel (SLP) (OR 1,54, IC 95% 1,04 a 2,27) como en el estudio SIRIUS (SIRoIImUS-coated Bx Velocity *stent*). (30)

El papel de los SLF en los pacientes diabéticos ha sido cuestionado (36) debido a que no representan un subgrupo previamente especificado en los estudios SIRIUS (30) o TAXUS IV. (31) A los pacientes de los grupos control de estos estudios se les implantaron *stents* metálicos de *struts* gruesos, que a diferencia de los *struts* finos se asocian con una tasa mayor de reestenosis. En consecuencia, la alta tasa de nueva RLT relacionada con los SM podría incrementar los efectos antirreestenosis aparentes de los nuevos SLF informados en los ensayos con estos dispositivos. Además, en el estudio TAXUS IV (33, 34) se le efectuó seguimiento angiográfico sólo a una proporción de pacientes diabéticos. La realización de coronariografía durante el seguimiento puede incrementar la tasa de nueva RLT en comparación con los estudios basados sólo en el seguimiento clínico. Este sesgo potencial podría resultar particularmente relevante en los diabéticos con reestenosis no aparente debido a isquemia silente. (33, 34) El ensayo DIABETES (Diabetes and Sirolimus-Eluting *Stent*) evaluó en forma específica los efectos de los *stents* liberadores de sirolimus (SLS) en la DM. (32) Notablemente, la pérdida tardía en los extremos de los *stents* fue similar en los grupos SLS y SM. Este hallazgo podría explicarse por una liberación relativamente no homogénea del fármaco en el extremo del *stent*, por lesión de la zona *peristent* y por pérdida geográfica.

Los registros ARRIVE incluyeron 7.492 pacientes (2.112 con diabetes en tratamiento) que recibieron *stents* TAXUS Express; los resultados se compararon con los 5.380 pacientes no diabéticos restantes. A los dos años, la incidencia de nueva RLT fue similar en diabéticos y no diabéticos (8,2% *versus* 7,7%; $p = 0,59$) y esta similitud se mantuvo después del ajuste para las diferencias basales (7,1% *versus* 6,8%; $p = 0,41$). No se encontraron diferencias significativas en la nueva RLT entre ambos grupos de pacientes con *stents* implantados en vasos pequeños (9,7% frente a 9,5%; $p = 0,96$) o en el tronco de la coronaria izquierda, en tres vasos o en la bifurcación (10,7% frente a 13,1%; $p = 0,41$). La diabetes no resultó un predictor significativo de RLT (HR 0,92, IC 95% 0,77 a 1,12; $p = 0,41$). Las tasas de trombosis *intrastent* (2,6% *versus* 2,4%; $p = 0,55$) y de infarto de miocardio (3,8% *versus* 3,0%; $p = 0,09$) también fueron similares en diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, la mortalidad a los 2 años fue significativamente mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (9,7% *versus* 5,3%; $p < 0,001$). Se observó un aumento significativo en las complicaciones cardíacas graves en los diabéticos debido al incremento de la mortalidad en este grupo; sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de MACCE relacionados con el *stent* (8,9% frente a 10,1%; $p = 0,13$).

Los resultados de estos registros sugieren que los *stents* TAXUS, liberadores de paclitaxel, disminuyen el riesgo de reestenosis clínica observada en los pacientes diabéticos con el uso de *stents* metálicos, mientras que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o trombosis *intrastent* es bajo y similar en los diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, los pacientes diabéticos aún presentan una mortalidad mayor a los 2 años.

El ensayo ERACI III es un registro que comparó en forma prospectiva los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con enfermedad multivaso tratados con SLF con la población previamente aleatorizada de una cohorte similar de pacientes tratados con SM y CRM incluidos en el estudio aleatorizado ERACI II. (37, 38) Por lo tanto, el estudio ERACI III es un registro que comparó esta nueva información de los SLF con los resultados obtenidos previamente con SM y CRM de los pacientes incluidos en el estudio aleatorizado ERACI II. (18) Los pacientes incluidos en este registro cumplían con los criterios angiográficos y clínicos de los pacientes enrolados en el ERACI II. En todos los pacientes, el vaso principal fue tratado siempre con al menos un SLF, ya sea con sirolimus (SLS) o paclitaxel (SLP). El tratamiento con alguno de estos SLF fue un requisito para la inclusión en el estudio. El 52% de los pacientes habían recibido un SLS y el 48% un SLP. En general, los criterios de inclusión y de exclusión y los puntos finales fueron similares a los del estudio ERACI II. Sin embargo, también se analizó la incidencia de trombosis *intrastent* aguda y tardía como un punto final predefinido. Estos puntos finales se evaluaron al año y a los 2, 4 y 5 años durante el seguimiento. Se analizaron la tasa de supervivencia, la supervivencia sin IAM (fatal y no fatal) y la combinación de muerte e IAM no fatal, ACV y RLT. Se determinó la incidencia de MACCE en los pacientes diabéticos en cada uno de los tres grupos de revascularización. Luego se realizó un subanálisis para comparar los MACCE en los pacientes diabéticos y no diabéticos con SLF en el ERACI III. (37, 38)

En el registro ERACI III, la incidencia de MACCE a los 3 años fue significativamente más alta en los diabéticos que en los no diabéticos (RR 0,81, 0,66-0,99; $p = 0,018$) debido a mayor mortalidad e infarto no fatal y a una tendencia a mayor RLT en los diabéticos. La mortalidad fue tres veces mayor en los diabéticos después del primer año, aunque no alcanzó significación estadística, posiblemente como un reflejo del escaso número de pacientes (2,7% al año *versus* 12,8% a los 3 años del seguimiento). En este estudio no se observaron variaciones importantes en la mortalidad en los no diabéticos después del primer año (2,8% *versus* 3,9% al año y a los 3 años, respectivamente; $p = 0,148$), un hallazgo preocupante en la población de diabéticos en la rama SLS. A los 3 años, la incidencia de MACCE en los diabéticos, estratificada de acuerdo con el tipo de tratamiento, fue del 36,2% en el grupo SLF, del 43,6% con SM y del 30,8% en el

grupo CRM ($p = 0,49$). La RLT fue el único componente de los MACCE que presentó diferencias significativas en los tres grupos: SLF (21,3%), SM (38,5%) y CRM (15,4%); $p = 0,048$. Sin embargo, cuando se compararon los grupos SLF frente a CRM o SLF con SM, esta diferencia no se mantuvo (RR 1,2; 0,76-1,84; $p = 0,58$ y RR 0,66; 0,39-1,11; $p = 0,10$, respectivamente). El grupo SLF de la cohorte de pacientes diabéticos del ERACI III presentó un tendencia a mayor mortalidad e IAM no fatal en los diabéticos (19,1%) en comparación con los grupos SLF (12,8%) o CRM (15,4%) del ERACI II. (37, 38) Los hallazgos del registro ERACI III concuerdan con los resultados recientemente publicados de los datos de los estudios aleatorizados fundamentales que compararon SLS con SM después de 5 años de seguimiento. (39) Los hallazgos más importantes de este informe con seguimiento a largo plazo fueron los siguientes: mayor mortalidad ($p = 0,03$), mortalidad cardíaca ($p = 0,04$), IAM con ondas Q ($p = 0,02$) y mortalidad cardíaca e infarto de miocardio ($p = 0,0008$).

El ensayo ARTS II fue diseñado para comparar los resultados de los SLS frente a los del ensayo ARTS I. La supervivencia global libre de MACCE al año en los pacientes diabéticos del estudio ARTS II fue similar a la del grupo tratado con CRM del ARTS I, a pesar de tratarse de pacientes con enfermedad más difusa y más tratada. El ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study- Part II) es un ensayo con un solo grupo de tratamiento ($n = 607$) que incluyó 159 pacientes diabéticos tratados con SLS; los resultados a los 3 años se compararon con los grupos históricos de tratamiento de los pacientes diabéticos y no diabéticos del estudio aleatorizado ARTS-I ($n = 1.205$, incluidos 96 pacientes diabéticos en el grupo CRM y 112 en el grupo ICP). (40) Al final del seguimiento, la incidencia del punto final primario combinado de muerte, ACV, IAM y nueva revascularización (MACCE) en los no diabéticos fue significativamente menor en el ARTS-II que en el ARTS-I grupo ICP (OR ajustada 0,41; IC 95% 0,26 a 0,64) y similar al ARTS-I CRM. Los pacientes del ARTS-II tuvieron menor riesgo de muerte, ACV e IAM que los pacientes del ARTS-I ICP (OR ajustada 0,55; IC 95% 0,34 a 0,91) y CRM (OR ajustada 0,56; IC 95% 0,35 a 0,92). La incidencia de MACCE en los pacientes diabéticos fue similar a la de ambos grupos de tratamiento del ARTS-I. Por el contrario, la incidencia de muerte, ACV e IAM fue significativamente más baja en el ARTS II que en el ARTS-I ICP (OR ajustada 0,67; IC 95% 0,27 a 1,65) y similar a la del ARTS-I CRM. De esta manera, luego de 3 años de seguimiento, la ATC con implante de SLS en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso parece ser un método más seguro y eficaz que la ATC con SM, independientemente del estado diabético del paciente. Por lo tanto, los SLS pueden ser una alternativa a la CRM tanto en diabéticos como en no diabéticos. (40)

En el ensayo SIRTAX (SIRolimus- versus pacli-TAXel-eluting stents), (41) el *hazard ratio* para los MACCE en los pacientes tratados con SLS fue menor que el de los pacientes con implante de SLP y esta diferencia fue más evidente en los diabéticos. El ensayo ISAR (In-Stent Angiographic Restenosis)-DIABETES (42) informó una incidencia menor de reestenosis en el segmento, tanto en los diabéticos tratados con insulina ($p = 0,02$) como en los no tratados con insulina ($p = 0,03$). Aunque este estudio no fue diseñado para comparar eventos clínicos, los resultados sugieren que los SLS podrían ser mejores que los SLP en los pacientes diabéticos.

El implante de SLF para el tratamiento de lesiones coronarias complejas se ha extendido aunque la CRM sea históricamente el tratamiento de elección. El ensayo SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) comparó los resultados de las ICP con la CRM en pacientes con enfermedad de tres vasos o de tronco o ambas que no habían sido tratados previamente. (43) Se aleatorizaron 1.800 pacientes a CRM o ICP en una proporción 1 a 1. En cada uno de estos pacientes, el cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista locales determinaron que cualquiera de las dos modalidades de tratamiento lograría una revascularización anatómica equivalente. El punto final primario fue la incidencia de MACCE (mortalidad de cualquier causa, ACV, IAM o nueva revascularización) y se realizó una comparación de no inferioridad en ambos grupos durante los 12 meses siguientes a la aleatorización. La mayoría de las características previas al procedimiento fueron similares en ambos grupos. La tasa de MACCE a los 12 meses fue significativamente más alta en el grupo ICP (17,8% versus 12,4% en el grupo CRM; $p = 0,002$) a expensas de una tasa mayor de nueva revascularización (13,5% versus 5,9%; $p < 0,001$); por lo tanto, no se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad y en el IAM no fatal entre ambos grupos a los 12 meses del seguimiento y la incidencia de ACV fue significativamente más frecuente con la CRM (2,2% versus 0,6% con ICP; $p = 0,003$). De acuerdo con los resultados de este estudio, la CRM continúa siendo el tratamiento de referencia para los pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco debido a que presenta una incidencia menor de MACCE al año en comparación con la ICP. La proporción de diabéticos en este estudio fue del 28%. La tasa de MACCE en el subgrupo de diabéticos fue menor con CRM que con ICP (14,2% versus 26%; $p = 0,003$). Esta diferencia se debió exclusivamente a la mayor tasa de nuevas revascularizaciones en el grupo ICP (20,3% versus 6,4%; $p < 0,001$). Sin embargo, la incidencia de IAM y ACV fue similar (10,3% con CRM versus 10,1% con ICP; $p = 0,93$). Se observó una tendencia mayor al ACV en los pacientes operados (2,5% versus 0,9%; $p = 0,26$).

RECOMENDACIONES ACTUALES DE LAS GUÍAS DEL ACC/AHA SOBRE ICP

Las recomendaciones actuales de las guías sobre el uso de ICP enfatizan que la CRM otorga una supervivencia mayor a largo plazo en los pacientes diabéticos con enfermedad multivascular. La opinión del cardiólogo clínico sobre la estrategia de revascularización continúa siendo un factor importante. Las ICP con implante de SM han reducido la brecha con la cirugía; sin embargo, la efectividad de las ICP en los pacientes diabéticos con enfermedad multivascular estable o inestable (incluyendo lesión proximal de la descendente anterior) que se encuentran aptos para la cirugía deberá establecerse por el ensayo aleatorizado FREEDOM que se encuentra en ejecución (40-42) (recomendación clase II, nivel de evidencia B de las guías de recomendación del American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]). (44)

El manejo invasivo de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria inestable está indicado según la necesidad clínica y deberá guiarse por la evidencia de isquemia y por la estratificación del riesgo. (45) Un metaanálisis reciente que incluyó 1.465 (18,9%) pacientes diabéticos confirmó los beneficios de una estrategia invasiva de rutina en los pacientes con angina inestable de alto riesgo/IAM sin elevación del segmento ST (p. ej., con un marcador biológico positivo). (45)

RESULTADOS A LARGO PLAZO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS DESPUÉS DE UNA ICP

El ensayo PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast trial and its Outcomes), el estudio contemporáneo sobre reestenosis más grande hasta la fecha, estratificó a los pacientes según fueran diabéticos ($n = 2.694$) o no ($n = 8.798$). (46) Los pacientes diabéticos eran más añosos (edad media 61,8 *versus* 59,8 años; $p = 0,01$), presentaban más comorbilidades y lesiones más complejas en el vaso responsable (p. ej., mayor prevalencia de reestenosis, lesiones calcificadas y lesiones de tipo C según la clasificación del ACC/AHA). La presencia de DM fue un predictor de mortalidad a los 9 meses (RR 1,87, IC 95% 1,31 a 2,68), de revascularización del vaso tratado (RR 1,27, IC 95% 1,14 a 1,42) y del punto final combinado de muerte/IAM y RLT (RR 1,26, IC 95% 1,13 a 1,40), incluso después de haber efectuado el ajuste para otras diferencias en las características basales. En otros estudios, la DM fue un predictor de MACCE (47-49) y de mortalidad (30, 47) a largo plazo después de una ICP. El riesgo es mayor en los diabéticos tratados con insulina. (30) La presencia de DM es un predictor de mortalidad a los 6 meses de una ICP primaria (HR 1,53, IC 95% 1,03 a 2,26). (50) Si bien es preferible realizar una ICP en lugar de una nueva CRM, la oclusión de los puentes venosos en los diabéticos tratados con insulina se asocia con calcificación del puente, (50)

lo que dificulta la realización de ATC con implante de *stent*. (44)

Un estudio europeo multicéntrico incluyó 2.229 pacientes consecutivos (591 [27%] DM) tratados con ICP e implante de SLF entre abril 2002 y enero 2004. (67) Después de un seguimiento durante 9 meses, 29 pacientes (1,3%) presentaron trombosis aguda *intrastent*; 15 eran diabéticos. La DM fue un predictor de este evento (HR 3,71, IC 95% 1,74 a 7,89).

En los pacientes diabéticos, la revascularización después de una ICP debida a reestenosis es más frecuente que en los no diabéticos. (60, 61, 68, 69) En el ensayo PRESTO, (46) las tasas de reestenosis a los 9 meses fueron del 39,8% en los diabéticos y del 32,4% en los no diabéticos ($p < 0,01$) y en el análisis multivariado, la DM mostró una tendencia para predecir reestenosis (OR 1,22, IC 95% 0,97 a 1,54). En un análisis retrospectivo realizado sobre 3.090 pacientes ($n = 418$ [14%] con DM) incluidos en ensayos clínicos con un seguimiento a 6 meses se encontró una incidencia de reestenosis del 20,6% (550/2.762) en los no diabéticos y del 31,1% (130/418) en los diabéticos ($p = 0,001$). (46-48) El análisis multivariado identificó como predictores de reestenosis el bajo índice de masa corporal (IMC) (OR 0,92, IC 95% 0,85 a 0,99), el mayor diámetro de referencia antes del implante (OR 0,38, IC 95% 0,20 a 0,70) y la longitud del vaso tratado con *stent* (OR 1,03, IC 95% 1,00 a 1,06). (49) La reestenosis en la DM se asocia con una fibrosis excesiva de la íntima y con disminución del contenido de células. (50)

En el estudio PRESTO, la frecuencia de nuevas lesiones después de 9 meses fue mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (30% *versus* 26%; $p = 0,05$). Esta diferencia se debió principalmente a la aparición de nuevas lesiones en el vaso tratado en los pacientes diabéticos (15% *versus* 12%; $p = 0,04$) en comparación con los vasos no tratados (20% *versus* 18%; $p = 0,25$). El nivel de HbA1c $> 7\%$ fue un predictor multivariado de RLT a los 12 meses de una ICP en un estudio de casos y controles sobre el estado glucémico en 179 pacientes diabéticos y 60 no diabéticos a los que se les realizó una ICP electiva (OR 2,87, IC 95% 1,13 a 7,24). (71) Los pacientes diabéticos con control glucémico subóptimo (HbA1c $> 7\%$) recibieron insulina con mayor frecuencia (54% *versus* 27%) y los pacientes tratados con insulina presentaron una incidencia mayor de RLT en comparación con los no tratados con insulina y con los controles. (71) La HbA1c $> 7\%$ fue un predictor multivariado de internaciones repetidas por causas cardíacas (OR 2,44, IC 95% 1,05 a 5,66) y de angina recurrente (OR 4,03, IC 95% 1,66 a 9,78). Otro estudio sobre 217 pacientes con ICP ($n = 75$ con DM) y coronariografía durante el seguimiento informó resultados similares. (50) La hiperglucemia al ingreso (> 11 *versus* < 11 mmol/L) predice la mortalidad precoz y a largo plazo después de una ICP. (52)

La diabetes es frecuente en los pacientes obesos (IMC \geq 30) revascularizados (17% a 33%), (53-58) mientras que el IMC bajo se relaciona con edad avanzada, tabaquismo y enfermedad vascular periférica. (53) Probablemente sorprenda que la obesidad no se asocie con la gravedad de la EC. (54, 55) Hay informes conflictivos acerca de la influencia de los resultados a largo plazo después de la ICP. En el ensayo ARTS, las tasas de MACCE a los 3 años fueron similares en los tratados con ICP con un IMC normal (18,5 a 24,9; n = 168 [28%]), con sobrepeso (IMC 25 a 30; n = 307 [51%]) o en obesos (IMC \geq 30; n = 124 [20%]): 30,4%, 37% y 32%, respectivamente (p = 0,33). (77) Un índice bajo de masa corporal es un predictor de reestenosis en los pacientes diabéticos. (69) Los pacientes con IMC bajo tendrían una estatura menor y arterias coronarias de menor calibre, (69, 76) lo que explicaría el mayor riesgo de reestenosis y de progresión de la enfermedad en presencia de menos grasa corporal. (74) Los pacientes diabéticos suelen tener arterias coronarias de pequeño calibre y en estos pacientes el diámetro de referencia es un predictor de reestenosis después del implante del *stent*. (69)

INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DESPUÉS DE LA REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA

En el estudio ARTS, la tasa de MACCE a los 3 años en los pacientes operados fue del 24%, 16% y 11% en los sujetos con IMC normal (n = 169 [28%]), con sobrepeso (n = 299 [50%]) y obesidad (n = 136 [22%]), respectivamente (p = 0,008). (77) En un análisis multivariado que incluyó DM, el IMC alto predijo una incidencia menor de MACCE en los pacientes operados (HR 0,59, IC 95% 0,9 a 0,89). Este hallazgo estuvo asociado con una incidencia menor de nueva revascularización en los pacientes obesos. Por otro lado, en el estudio BARI, un IMC alto fue un predictor de mortalidad de cualquier causa (p ajustada = 0,04) y de mortalidad cardíaca (p = 0,001) a los 5 años. (76) Esto podría explicarse por la influencia negativa de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en los pacientes obesos sobre los resultados a largo plazo después de la CRM. (77)

Para poder aplicar los resultados de los ensayos recientes sobre revascularización a los pacientes diabéticos, se analizó la eficacia de estos estudios en ausencia de una interacción negativa sobre el estado diabético. Apoyamos la realización de estudios actuales y futuros que analicen la revascularización exclusivamente en diabéticos.

Se ha demostrado que la infusión continua de insulina para lograr un control glucémico estricto (p. ej., glucemia < 150 mg/dl, 8,3 mmol/L), (79) el mejor uso de terapias de prevención secundaria (80) y la utilización de puentes arteriales en lugar de venosos se asocian con mejores resultados después de la cirugía.

Actualmente, los mejores resultados obtenidos con las ICP (31, 44) van en paralelo con la mayor comple-

jidad de los casos. (31) La ATC con implante de *stent* se utiliza cada vez más como una opción de revascularización en la DM. La proporción de pacientes con DM tratados actualmente con ICP ha aumentado (25,8%) en comparación con los registros iniciales de ATC (13,5%). (30)

En el estudio PCI-CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), (59) de los 505 (38%) pacientes diabéticos incluidos, 32 (12,9%) del grupo clopidogrel y 42 (16,5%) del grupo placebo presentaron eventos durante el seguimiento: muerte de causa cardiovascular o IAM (HR 0,77, IC 95% 0,48 a 1,22). Por otro lado, se observó un beneficio en el grupo clopidogrel de pacientes no diabéticos (HR 0,66, IC 95% 0,50 a 0,87). Los pacientes diabéticos tienen mayor probabilidad de presentar resistencia a la aspirina y/o al clopidogrel. (59) Se debe investigar si la resistencia a la terapia antiplaquetaria puede contribuir a los resultados adversos después de la ICP en los diabéticos. Los resultados preliminares del tratamiento con prasugrel en pacientes diabéticos tratados con ICP son alentadores. La inhibición de la agregación plaquetaria obtenida con el prasugrel fue mayor que con el clopidogrel y se asoció con una disminución mayor en la aparición de eventos isquémicos. (60) El ensayo clínico fundamental con prasugrel incluyó más de 13.000 pacientes; la droga fue particularmente efectiva para disminuir los eventos isquémicos en los pacientes diabéticos, mientras que su eficacia en los no diabéticos fue menor. El prasugrel fue especialmente efectivo en los diabéticos debido al mayor riesgo de eventos isquémicos que presentan estos pacientes. La combinación de una tasa alta de eventos clínicos con un efecto relativamente mayor del tratamiento produjo una notoria disminución absoluta de eventos en los pacientes diabéticos.

En un metaanálisis de los últimos ensayos sobre inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en las ICP se demostró que el abciximab mejora la supervivencia a los 30 días en los diabéticos (4,5% *versus* 2,5%; p = 0,03) (61, 62) con SCA sin elevación del segmento ST tratados con ICP. El registro dinámico del NHLBI demostró que el tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en diabéticos podría disminuir la mortalidad hospitalaria y la incidencia mortalidad o IAM no fatal un año después de la ICP. (62) El abciximab podría otorgar un beneficio a los pacientes diabéticos tratados con clopidogrel durante la ICP. El ensayo ISAR-SWEET analizó en forma prospectiva el efecto del abciximab en los diabéticos revascularizados con ICP que habían sido tratados previamente con 600 mg de clopidogrel. (63) El punto final primario combinado de muerte e IAM al año fue similar en los pacientes tratados con abciximab y con placebo (8,3% *versus* 8,6%; p \leq 0,91); sin embargo, la RLT fue menor con abciximab. (63, 64) El tratamiento adyuvante con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa representa un avance para los pacientes diabéticos, en particular para aquellos con ICP complejas. Las guías ac-

tuales sobre ICP recomiendan el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con EC inestable y en pacientes con factores de riesgo como la diabetes, a quienes se les realizará una ICP electiva. (44)

La bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina que surge como una alternativa a la combinación de heparina con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa durante la ICP. Stone y colaboradores analizaron la seguridad y la eficacia de la bivalirudina en los pacientes diabéticos con SCA en el ensayo ACUITY. Este estudio incluyó 13.819 pacientes con SCA de riesgo moderado o alto aleatorizados a heparina (no fraccionada o enoxaparina) asociada con un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP), bivalirudina más IGP o monoterapia con bivalirudina. La monoterapia con bivalirudina produjo una incidencia similar de eventos isquémicos que la heparina más IGP, con menor sangrado mayor. En un subestudio evaluaron el impacto de la diabetes en los resultados clínicos adversos netos a los 30 días (punto final combinado de isquemia [muerte, IAM o revascularización no programada] o sangrado mayor), tanto en forma global como de acuerdo con la estrategia antitrombótica. Encontraron que 3.852 pacientes (27,9%) aleatorizados eran diabéticos. A los 30 días, la tasa de resultados clínicos adversos netos fue más alta en los diabéticos que en los no diabéticos (12,9% *versus* 10,6%; $p < 0,001$), como también el punto final combinado de isquemia (8,7% *versus* 7,2%; $p = 0,003$) y sangrado mayor (5,7% *versus* 4,2%; $p < 0,001$). En los pacientes diabéticos, los resultados clínicos adversos netos fueron similares entre los recibieron bivalirudina asociada con IGP y heparina más IGP (14,0% *versus* 13,8%; $p = 0,89$), mientras que la monoterapia con bivalirudina tuvo una incidencia similar del punto final combinado de isquemia (7,9% *versus* 8,9%; $p = 0,39$), menor sangrado mayor (3,7% *versus* 7,1%; $p < 0,001$) y menor incidencia de resultados clínicos adversos netos (10,9% *versus* 13,8%; $p = 0,02$). Los autores concluyeron que en los pacientes diabéticos con SCA, el tratamiento invasivo tiene una incidencia alta de punto final combinado de isquemia y sangrado mayor. La monoterapia con bivalirudina tiene una acción antiisquémica similar a la heparina asociada con IGP, con menor incidencia de sangrado menor, con lo que los resultados clínicos adversos netos disminuyen en forma significativa.

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN CURSO SOBRE DIABETES

El estudio BARI 2D es un ensayo factorial 2×2 en el que el 50% de los pacientes diabéticos serán aleatorizados a tratamiento médico o revascularización y se realizará una segunda aleatorización en cada uno de estos grupos a dos estrategias con hipoglucemiantes que estimulan la secreción de insulina o que aumentan la sensibilidad a la insulina. (41) Hay otros estu-

dios en curso como CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIAbetes) (42) y FREEDOM (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease). (43)

El objetivo de este ensayo fue comparar la eficacia relativa de la CRM frente a la ICP (en especial con implante de SLF) en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso que eran aptos para cualquiera de los dos procedimientos en base a los recientes avances en ambas estrategias terapéuticas. La hipótesis del estudio CARDIA fue que la ICP no resultaría inferior a la CRM para el manejo de los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso o con lesiones complejas de un solo vaso. A todos los pacientes en el grupo ICP se les implantaron SM (29%) o SLF (71%, todos con sirolimus); los pacientes del grupo CRM fueron operados con bomba o sin ésta. Todos los pacientes del grupo ICP recibieron aspirina, clopidogrel y abciximab. Se aleatorizaron 510 pacientes, 254 a CRM y 256 a ICP. Once pacientes del grupo CRM y uno del ICP se entrecruzaron. Aproximadamente el 31% recibía insulina y la duración media de la diabetes fue de 10,2 años; el nivel medio de hemoglobina glicosilada fue del 7,9%. El 35% eran fumadores, el 4,8% tenían evidencia de enfermedad renal y aproximadamente el 90% eran hiperlipidémicos. El 61% tenía enfermedad de tres vasos. El intervalo de tiempo medio desde la aleatorización al procedimiento fue muy alto en ambos grupos: 37% en el grupo CRM y 64% en el ICP; sólo el 22,6% de los procedimientos se realizaron en la etapa aguda. Los pacientes operados tuvieron internaciones más prolongadas (duración promedio: 7 días *versus* 1 día). La cantidad media de *stents* implantados en el grupo ICP fue de 3,5 y la longitud promedio del dispositivo fue de 71 mm. El 31% de los pacientes del grupo CRM fueron operados sin bomba y en el 89% se usó puente arterial con mamaria interna izquierda. El número medio de puentes fue de 2,8 por paciente.

La incidencia del punto final primario de muerte, IAM o ACV a los 12 meses fue similar en ambos grupos (10,2% en CRM *versus* 11,6% en ICP; $p = 0,63$). No hubo diferencias en la mortalidad (3,3% *versus* 3,2%; $p = 0,83$), IAM no fatal (5,7% *versus* 8,4%; $p = 0,25$) o ACV no fatal (2,5% *versus* 0,4%; $p = 0,09$). Hubo una disminución significativa en la incidencia de nueva revascularización en el grupo CRM frente al ICP (2,0% *versus* 9,9%, $p = 0,001$), lo que produjo una disminución significativa en el punto final primario combinado de muerte, IAM, ACV o nueva revascularización en los pacientes operados (11,0% *versus* 17,5%; $p = 0,04$). Cuando se analizaron los subgrupos de pacientes con implante de SLF, el punto final primario combinado a los 12 años fue similar con CRM e ICP (10,2% *versus* 10,1%; $p = 0,98$), al igual que la mortalidad ($p = 0,7$) y el IAM ($p = 0,85$). La incidencia de nueva revascularización también fue menor con CRM (2,0% *versus* 7,3%; $p = 0,013$); sin embargo, la

incidencia de ACV no fatal fue mayor (2,5% *versus* 0%; $p = 0,04$). De acuerdo con los resultados del estudio CARDIA, los diabéticos con enfermedad multivaso o lesiones complejas de un vaso (excluida la enfermedad del tronco) presentan una incidencia de muerte, IAM o ACV a los 12 meses que es similar con cualquiera de las dos estrategias usadas. Sin embargo, la incidencia de nueva revascularización es mayor en los pacientes del grupo ICP, incluso en aquellos con implante de SLF. La incidencia de ACV es más alta con CRM. Una de las limitaciones de este estudio es su falta de poder para estudiar las diferencias entre ambos grupos, ya que la tasa de eventos usada para calcular el tamaño de la muestra fue significativamente distinta de la observada. Aun así, los resultados de este estudio son similares a los del mencionado ensayo SYNTAX, que demostró que los diabéticos con enfermedad del tronco y/o de tres vasos tienen mejores resultados debido a la menor incidencia de nueva revascularización. Se espera que los datos a largo plazo del estudio CARDIA evalúen la duración de estos resultados. También se aguardan los datos de otros estudios en curso, como el FREEDOM.

El estudio BARI II demostró que el tratamiento médico óptimo produce un beneficio similar al obtenido con los procedimientos de revascularización en los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad coronaria estable. Recientemente se publicaron los resultados después de 10 años de seguimiento del estudio aleatorizado BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), que comparó ATC con balón frente a CRM. La supervivencia a los 10 años fue del 71,0% para la ATC y del 73,5% para la CRM ($p = 0,18$). La tasa de nueva revascularización fue significativamente más alta en el grupo ATC que en el de CRM (76,8% *versus* 20,3%; $p < 0,001$), pero la incidencia de angina fue similar. En el subgrupo de diabéticos no tratados, la supervivencia fue similar en ambos grupos (ATC 77,0% *versus* CRM 77,3%; $p = 0,59$). Por el contrario, en los diabéticos tratados, la supervivencia fue mayor en el grupo CRM en comparación con la ATC (ATC 45,5% *versus* CRM 57,8%; $p = 0,025$). De esta manera, este estudio no demostró que una estrategia inicial con ATC se asociara con mayor mortalidad o IAM a largo plazo comparada con la CRM. En estos pacientes, la supervivencia a largo plazo fue más alta con CRM, mientras que en los no diabéticos la supervivencia fue similar con ambas estrategias iniciales. Por último, el deterioro cognitivo es frecuente después de una CRM; (63) sin embargo, existe controversia acerca de considerarlo una complicación quirúrgica o si se trata de la historia natural de la función cognitiva en la EC. (64) El deterioro cognitivo después de la CRM no se asocia con la DM. (63) El ACV es más frecuente en los diabéticos después de la CRM (24) y la calidad de vida a largo plazo después de la CRM se ve reducida en los diabéticos. (64-68)

En conclusión, se han producido avances en los últimos años en la técnicas de ICP, como también

mejoras en los equipos y en los tratamientos concomitantes, que hacen que la angioplastia con implante de SLF sea un procedimiento de revascularización eficaz y seguro para los pacientes diabéticos como alternativa a la CRM. Aunque la información de los ensayos aleatorizados intenta guiar la práctica clínica, la información deriva de poblaciones muy seleccionadas que podrían no ser totalmente representativas de los pacientes tratados en la práctica diaria. Algunas limitaciones frecuentes de estos ensayos en diabéticos incluyen la falta de información sobre el tratamiento antidiabético, el estado glucémico y la duración y el control de la DM (p. ej., el control glucémico en presencia de complicaciones de la diabetes). De esta manera, en la actualidad no existe evidencia sólida sobre la efectividad de la ICP en diabéticos con EC multivaso (incluyendo la descendente anterior proximal) estable o inestable. En la era actual de los SLF, la DM continúa siendo un predictor independiente de riesgo para reestenosis y RLT. Es fundamental la realización de estudios sobre estrategias de revascularización en la DM debido a las discrepancias que existen entre los resultados de los ensayos clínicos y sus registros. Aguardamos los resultados del ensayo aleatorizado FREEDOM para conocer la eficacia de la ICP contemporánea y la CRM en los pacientes diabéticos. Por último, el control estricto de los factores de riesgo podría ser la mejor estrategia para disminuir cualquier diferencia entre las distintas modalidades de revascularización.

SUMMARY

Percutaneous Coronary Interventions in Diabetic Patients

Diabetes confers a greater risk of developing coronary artery disease and harbors a worse long term prognosis with medical therapy compared to non-diabetic patients. Diabetic patients have a higher incidence and greater mortality from myocardial infarction compared to non-diabetics. Accordingly, myocardial revascularization is frequently required to treat diabetic patients with coronary artery disease. The long term outcomes of diabetic patients with coronary artery disease are worse than those of non-diabetic patients whether a medical, interventional or surgical approach is utilized. This is extremely important to recognize, because the presence of diabetes greatly increases the patient's risk for complications and restenosis.

The long term follow-up of clinical trials comparing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) versus surgical revascularization illustrates that surgical revascularization remains the recommended strategy for diabetic multivessel coronary heart disease (CHD). However, recent advances in percutaneous coronary interventions (PCI) have resulted in a changing paradigm for coronary artery revascularization in diabetic patients.

The present article analyzes the outcomes of the clinical trials comparing CABGS versus PCI in the three different stages of the technological advance in the development of PTCA: balloon angioplasty, conventional stenting, and, more recently, drug eluting stents which seem to have improved

the outcomes of PTCA in diabetic patients. In light of these results, current recommendations from international guidelines are discussed in order to choose the revascularization treatment in these patients. Finally, the results of recent studies, as the BARI 2D and CARDIA trials, are reported. Ongoing studies like the FREEDOM trial are mentioned, which will probably provide further evidence to define the indications of percutaneous revascularization in diabetic patients in a more accurate fashion.

Key words > Diabetes Mellitus - Coronary Artery Disease - Myocardial Revascularization - Angioplasty - Surgery

BIBLIOGRAFÍA

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. En: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, editors. *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease*: New York: Oxford University Press; 1992. p. 21-9.
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736-44.
- Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlieb AR, Lewis SM. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988;62:665-9.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.
- Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995;18:301-5.
- Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTCA): a report of the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77c-81c.
- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB 3rd, Hamm CW, et al. Meta-analysis of randomised trial comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;343:1184-9.
- Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:355-65.
- Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003;24:1087-103.
- Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501-8.
- Bourassa MG. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). En: Morrison DA, Serruys P, editors. *High-Risk Cardiac Revascularization and Clinical Trials*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 145-61.
- Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
- Brooks MM, Jones RH, Bach RG, Chaitman BR, Kern MJ, Orszulak TA, et al. Predictors of morbidity and mortality from cardiac causes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) randomized trial and registry. For the BARI Investigators. *Circulation* 2000;101:2682-9.
- Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
- Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633-40.
- King SB 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
- Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:989-97.
- van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome. *Eur Heart J* 2002;23:543-9.
- Halon DA, Merdler A, Flugelman MY, Rennert HS, Weisz G, Shahla J, et al. Late-onset heart failure as a mechanism for adverse long-term outcome in diabetic patients undergoing revascularization (a 13-year report from the Lady Davis Carmel Medical Center registry). *Am J Cardiol* 2000;85:1420-6.
- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al; Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.
- Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8.
- Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, et al; ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-8.
- SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082-9.
- Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB 3rd, Jacobs AK, Johnston J, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002;106:1627-33.
- Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS Trials. *Circulation* 2008;118:1146-54.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 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 (SIRoImUS-coated Bx Velocity balloon-

expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-8.

31. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1172-9.

31. 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.

33. Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus: a rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:479-83.

34. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.

35. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.

36. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.

37. Rodríguez AE, Mieres J, Fernández-Pereira C, Vigo CF, Rodríguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:205-7.

38. Rodríguez AE, Maree AO, Mieres J, Berrocal D, Grinfeld L, Fernández Pereira C, et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007;28:2118-25.

39. Caixeta, A, Leon, MB, Lansky AJ, Nikolsky, E, Aoki, J, Moses, et al 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:894-902.

40. Daemen, J, Kuck, KH, Macaya, C, LeGrand, V, Vrolix, M, Carrie, D, et al; ARTS-II Investigators. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study- Part II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1957-67.

41. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.

42. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, 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.

43. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.

44. Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450?order=1>. Accessed March 8, 2006.

45. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI

Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.

46. Jaffe AS. Can creatine kinase MB levels predict mortality after cardiac surgery? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:280-1.

47. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions: The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096-103.

48. 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.

49. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King SB 3rd, et al; Dynamic Registry Investigators. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;90:1062-7.

50. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.

51. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:522-8.

52. 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 diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:8-14.

53. 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.

54. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005;150:1000-6.

55. Gurm HS, Brennan DM, Booth J, Tchong JE, Lincoff AM, Topol EJ. Impact of body mass index on outcome after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). *Am J Cardiol* 2002;90:42-5.

56. Gruber L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:578-84.

57. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE; BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:834-40.

58. Gruber L, Mercado N, Milo S, Boersma E, Disco C, van Es GA, et al; Arterial Revascularization Therapies Study Investigators. Impact of body mass index on the outcome of patients with multivessel disease randomized to either coronary artery bypass grafting or stenting in the ARTS trial: The obesity paradox II? *Am J Cardiol* 2005;95:439-44.

59. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

60. Wiviott SD, Braunwald E, MD, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in

patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel- Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.

61. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al; TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.

62. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B, Powers ER, Grines CL, DiBattiste PM, et al; TARGET Investigators. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up. *Circulation* 2002;105:2730-6.

63. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627-35.

64. 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.

65. Verrier ED, Sherman SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, et al; PRIMO-CABG Investigators. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:2319-27.

66. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2652-8.

67. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.

68. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL, et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology* 2005;65:991-9.