

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551**

FACULTAD DE MEDICINA HUAMANA

UNIDAD DE POST GRADO

# **Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos a corto y largo plazo tras revascularización coronaria percutánea**

**TESIS** para optar el título de: ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

**WALTER ALBERTO ALARCO LEÓN**

**LIMA – PERÚ 2003**



..	1
INTRODUCCIÓN. . .	3
I. MARCO TEÓRICO .	5
II. MATERIAL Y MÉTODOS .	9
POBLACIÓN DE ESTUDIO .	9
PROTOCOLO DEL PROCEDIMIENTO .	10
SEGUIMIENTO . .	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .	11
III. RESULTADOS .	13
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS . .	14
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DE LA LESIÓN TRATADA Y DEL PROCEDIMIENTO. . .	15
RESULTADOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO .	17
IV. DISCUSIÓN .	25
MORTALIDAD E IAM . .	26
REVASCULARIZACIÓN DE LA LESIÓN DIANA (RLD) Y MACE .	26
TIPO DE DIABETES . .	27
¿CIRUGÍA CORONARIA O INTERVENCIONISMO? .	28
V. CONCLUSIONES .	29
BIBLIOGRAFÍA .	31
TEXTO COMPLETO EPUB . .	35



---

*Dedicatoria: A mis padres, por su amor y vida ejemplar.*



# INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus modifica la historia natural de los pacientes con cardiopatía isquémica. Existen resultados contradictorios de la influencia de la diabetes en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria.

## **OBJETIVO.**

Determinar los resultados clínicos a corto y largo plazo en pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos sometidos a revascularización coronaria percutánea.

## **MÉTODOS.**

Hemos analizado de manera retrospectiva una población no seleccionada de 29 pacientes diabéticos a los que se realizó revascularización coronaria percutánea entre octubre de 2001 y setiembre de 2002 en el Instituto Nacional del Corazón - ESsalud, y como grupo control 125 pacientes no diabéticos sometidos a intervencionismo en el mismo período de tiempo. La muerte, el infarto no fatal, el ingreso hospitalario por angina inestable y la necesidad de nueva revascularización miocárdica se consideraron acontecimientos cardiacos adversos en un año de seguimiento. Se estudió la existencia de variables predictoras independientes para eventos cardiacos mayores en diabéticos y no diabéticos.

## **RESULTADOS.**

Los diabéticos presentaban un peor perfil clínico y angiográfico, incluyendo mayor edad, historia de hipertensión arterial, menor fracción de eyección y enfermedad multivaso. Los pacientes diabéticos presentaron una mayor mortalidad (el 17% frente al

3%;  $p < 0.05$ ), pero la incidencia de infarto fue similar (el 3% frente al 2%;  $p = 0.7$ ). Al año de seguimiento, la tasa acumulada de revascularización de la lesión diana fue del 24% en diabéticos frente al 3% en no diabéticos ( $p < 0.001$ ) y la supervivencia libre de acontecimientos clínicos fue del 41% frente al 7,8% ( $p < 0.001$ ), respectivamente. El análisis univariado determinó algunas variables clínicas relacionadas a mayor riesgo de eventos cardíacos al seguimiento, como son el uso de insulina, la presencia de trombo, lesión compleja y el no uso de inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa. El análisis de Cox sólo demostró a la diabetes mellitus per se y sobretudo al grupo de diabéticos insulino-dependientes como de alto riesgo. Así por ejemplo, la tasa de supervivencia libre de acontecimientos cardíacos al año, fue del 78% en no diabéticos, 64.8% en los diabéticos no insulino-dependientes y el 8.4% en los diabéticos insulino-dependientes ( $p = 0.001$ ).

### **CONCLUSIONES.**

Los diabéticos sometidos a revascularización coronaria percutánea presentan unas peores características clínicas y anatómicas. Por otro lado, a largo plazo tienen una mayor mortalidad, necesidad de nueva revascularización y reingresos hospitalarios que aquellos pacientes no diabéticos. Estos eventos adversos son más prevalentes en los diabéticos insulino-dependientes.



# I. MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor prevalencia y repercusión socio sanitaria, no sólo por su elevada frecuencia, sino también por el impacto de las complicaciones crónicas de la enfermedad.

La principal causa de muerte en los diabéticos es la enfermedad cardiovascular, particularmente la cardiopatía isquémica. La DM se asocia a un incremento 3-4 veces en la morbimortalidad cardiovascular<sup>1-5</sup>. La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos. Las enfermedades arterioscleróticas son la causa del 80% del total de las muertes y del 75% de todas las hospitalizaciones en pacientes con DM. De hecho, el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares que tienen los pacientes con DM es tan elevado que su pronóstico se equipara al de los individuos sin diabetes que previamente han presentado un infarto agudo de miocardio, por lo que ya en muchos ámbitos se considera un equivalente de enfermedad cardiovascular establecida<sup>6</sup>.

Un aspecto que ha merecido una gran atención en los últimos años es la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos. La alta incidencia de enfermedad coronaria en el diabético y su mayor extensión y gravedad se traduce en que se valore en muchos de ellos la realización de revascularización coronaria. La proporción de diabéticos entre los pacientes en los que se realiza revascularización es alta y se calcula que los diabéticos representan del 15-25% de los pacientes en los que se indica revascularización percutánea o quirúrgica. Las indicaciones de revascularización coronaria y los resultados iniciales de ésta en los pacientes con diabetes mellitus no

difieren sustancialmente de los no diabéticos. Sin embargo, los resultados a largo plazo, tanto de la angioplastia coronaria como de la cirugía, son peores en los diabéticos en términos de mortalidad y de necesidad de nuevos procedimientos de revascularización<sup>7-12</sup>.

Tras cirugía de revascularización coronaria, en los pacientes diabéticos se observa una mayor mortalidad hospitalaria (el 4,2% frente al 1,8%) y una menor supervivencia a 5 años que en los no diabéticos (el 74-81 frente al 87-91%)<sup>13-14</sup>. Tras los procedimientos de angioplastia coronaria, la diabetes mellitus no empeora el pronóstico inmediato<sup>15</sup>, pero a largo plazo existe una exagerada respuesta reparadora al daño coronario producido, con una mayor proliferación de células musculares lisas e hiperplasia intimal y, en consecuencia, más posibilidades de reestenosis<sup>16-17</sup>. De hecho, tras la angioplastia con balón los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de reestenosis (47-69%) que va unida a un incremento en la morbilidad y la mortalidad tardías<sup>14,18,19</sup>.

No obstante, el progreso continuo que se está produciendo en el campo de la angioplastia coronaria conlleva una mejora de sus resultados<sup>20</sup>. Ejemplos paradigmáticos de este progreso son el desarrollo y difusión del stent y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, la disponibilidad de técnicas que inhiben la hiperplasia intimal, principal responsable de la reestenosis intra-stent en el diabético, como la braquiterapia intracoronaria<sup>21,22</sup> y más recientemente los stents recubiertos con dispositivos liberadores de fármacos inhibidores de la proliferación de células musculares lisas<sup>23</sup>.

El uso de inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa en el tratamiento farmacológico coadyuvante de la angioplastia ha significado un importante avance. En los estudios EPIC, EPILOG y EPISTENT donde se usó abciximab, los resultados revelaron un claro beneficio: reducción de la mortalidad al año del 45%<sup>24</sup>.

Estudios españoles han demostrado que la utilización de stent disminuía más de dos veces la incidencia de reestenosis clínica. Sin embargo, la tasa de reestenosis angiográfica y, lo que es más importante, la evolución clínica a medio y largo plazo es peor en los diabéticos tratados con stent que en los no diabéticos<sup>25</sup>. La reestenosis intrastent es mayor cuando se asocian otros factores, como un tamaño del vaso reducido, la presencia de estenosis residual y lesiones largas.

Por el momento existe una vasta evidencia sobre el impacto de la diabetes mellitus en la enfermedad coronaria isquémica, su prevalencia, su fisiopatología y su pronóstico. Además el tratamiento de revascularización, que implica la angioplastia es uno de los temas de mayor controversia a nivel mundial, con resultados aún poco favorables a largo plazo.

En el Perú, no existe a la fecha ningún reporte sobre los resultados de la revascularización percutánea en pacientes diabéticos. Menos aún, del seguimiento de estos pacientes y las complicaciones a largo plazo que pudieran haber presentado.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los resultados clínicos a largo plazo de la revascularización coronaria percutánea en pacientes diabéticos, respecto a los no diabéticos, e intentar identificar la existencia de subgrupos de diabéticos con un peor pronóstico.





## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudios fueron todos aquellos pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea exitosa con o sin colocación de stent, en el Servicio de Hemodinámica del Instituto Nacional del Corazón, INCOR – EsSALUD en el período comprendido entre el 1º de Octubre del 2001 al 30 de Setiembre del 2002.

Se excluyeron del estudio a los pacientes en los que no se tuvo acceso a datos de la Historia Clínica y/o de la angiografía coronaria, o no se pudo evaluar su evolución clínica (seguimiento posterior al alta) por falta de información.

Las angiografías fueron revisadas y evaluadas por el mismo observador para evitar sesgos en el posterior análisis de los datos.

En nuestro estudio se seleccionaron los 29 pacientes diabéticos a los que se realizó intervencionismo coronario, y el grupo control estaba formado por los 125 pacientes no diabéticos.

Los pacientes se clasificaron como diabéticos si estaban diagnosticados con anterioridad por su médico, si estaban en tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina o si el paciente durante su ingreso presentó cifras de glicemia repetidamente

elevadas (mayor de 200 mg/dl en al menos dos determinaciones en ayunas durante su ingreso hospitalario).

Adicionalmente, los diabéticos fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con el régimen antidiabético en el momento de la intervención: insulino dependientes, tratados con insulina, y no insulino dependientes, tratados con antidiabéticos orales o dieta.

El éxito del procedimiento fue definido como la evidencia angiográfica de expansión adecuada del stent, con menos del 20% de estenosis residual.

Nosotros comparamos características clínicas, demográficas y angiográficas entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

## **PROTOCOLO DEL PROCEDIMIENTO**

La Angioplastia con balón convencional y el implante de stent se realizaron con la técnica convencional. El procedimiento con balón se consideró óptimo cuando se consiguió una estenosis residual menor del 20%. El stent se implantó con insuflaciones a presiones intermedias a criterio del hemodinamista hasta conseguir un adecuado resultado angiográfico. A todos los pacientes se le administraron 10 000 UI de heparina intravenosa antes de la dilatación.

El uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa fue según criterio del hemodinamista o cardiólogo clínico encargado del paciente. Todos los pacientes recibieron 150-200mg de aspirina diarios. A los pacientes a quienes se les implantó stent se les administró, además, 400mg de clopidogrel como dosis de carga peri-procedimiento, y luego 75mg/día durante 30 días.

## **SEGUIMIENTO**

Realizamos el seguimiento en todos los pacientes por el lapso de un año. La información clínica del seguimiento fue recogida mediante la revisión de las historias clínicas, o mediante llamadas telefónicas, en aquellos pacientes que no completaron el año de control médico en el Instituto.

Consideramos acontecimientos en el seguimiento la muerte de causa cardíaca, considerando ésta toda muerte a menos que existiera otro posible mecanismo que lo justificara; infarto de miocardio no fatal; nuevos ingresos hospitalarios por angina inestable o insuficiencia cardíaca y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización de la lesión diana (RLD). La RLD fue definida como la necesidad de repetir una angioplastia coronaria o realizar cirugía coronaria de revascularización en el segmento coronario con el stent implantado, siendo estos procedimientos indicados en presencia de signos clínicos de isquemia miocárdica junto a reestenosis angiográfica (estenosis mayor del 50% del diámetro de referencia por estimación visual).

El infarto agudo de miocardio se documentó por la presencia de al menos dos de los siguientes signos: evidencia electrocardiográfica (cambios persistentes en el segmento ST y/o criterios de onda Q patológicas) o cambios enzimáticos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos se usó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versión 11.0 para Windows). Las variables cuantitativas aparecen como medias  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Para comparar variables cualitativas se usó el Test de chi cuadrado (o Test exacto de Fisher si las frecuencias esperadas eran menores de 5). Las variables cuantitativas se compararon con el Test de la t de Student. El estudio de los acontecimientos clínicos durante el seguimiento se realizó mediante el análisis de Kaplan-Meier y para las comparaciones se aplicó el test de rangos logarítmicos.

El análisis univariado se llevó a cabo usando el método de Kaplan-Meier y el test de rangos logarítmicos para variables categóricas, y el test de la t de Student para variables continuas. Sólo las variables con significación en el análisis univariado fueron incluidas en el multivariado, que fue realizado mediante el método de regresión múltiple de Cox. Se aceptó como significación estadística un valor de  $p < 0.05$ .





### III. RESULTADOS

Durante el período de tiempo establecido en el estudio, 166 pacientes fueron sometidos a revascularización percutánea. Sin embargo, se excluyeron 12 pacientes al no obtener acceso a las historias clínicas o a los estudios angiográficos respectivos. La población diabética representó el 17,4% de la población total (Ver figura N°1). Ingresaron al estudio 154 pacientes, 29 diabéticos contra 125 no diabéticos.

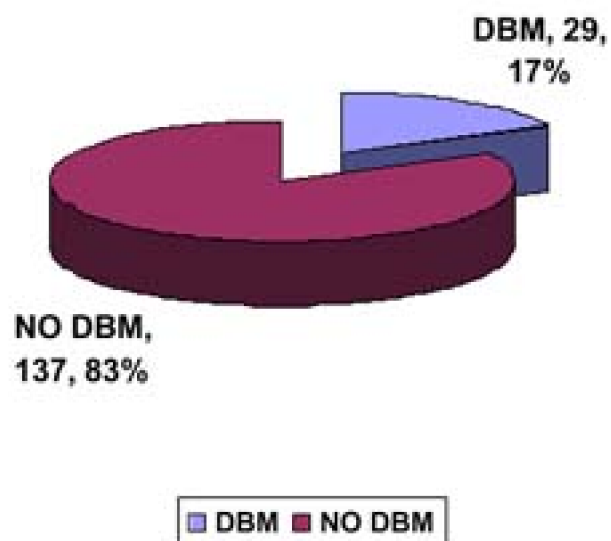


FIGURA N°1. Población Total sometida a revascularización percutánea entre Octubre del 2001 y Setiembre del 2002.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS

En las Tablas 1 y 2 se exponen las características basales de pacientes diabéticos y no diabéticos.

Los diabéticos eran relativamente de mayor edad, había un mayor porcentaje de hipertensos, y significativamente presentaban un mayor compromiso vascular periférico. No hubo diferencias en cuanto al género, consumo de tabaco y presencia de dislipidemia.

TABLA 1. Características Basales: variables clínicas.

	Diabéticos. n =29	No diabéticos. n =127	P
Edad $\pm$ DE (años)	63.03 $\pm$ 10.32	61.47 $\pm$ 10.21	0.46
Sexo femenino	4(13.8)	22(17.3)	0.64
HTA	21(72.4)	79(62.2)	0.3
Tabaco	16(55.2)	64(50.4)	0.64
Dislipidemia	17(58.6)	92(72.4)	0.14
By pass previo	1(3.4)	9(7.1)	0.47
IVP	2(6.9)	1(0.8)	0.03*
IRC	9(31)	25(19.7)	0.18
IMP	10(34.5)	25(19.7)	0.18
Indicación Procedimiento			0.12
Angina Estable	13(44.8)	79(62.4)	0.08
SICA STNE	6(34.5)	22(18.1)	0.05*
SICA STE	6(20.7)	25(19.7)	0.9
Shock Cardiogénico	1(3.4)	3(2.4)	0.73
Fibrinólisis	2(6.9)	9(7.1)	0.97
Fracción de eyección	49.17 $\pm$ 11.71	54.38 $\pm$ 9.49	0.03*

\*P<0.05

Los valores se expresan en número (%). Edad se expresa como media (DE). HTA: Hipertensión arterial; IVP: Insuficiencia vascular periférica; IRC: Insuficiencia Renal Crónica; IMP: Infarto de Miocardio Previo; SICA STNE: Síndrome Coronario Agudo con ST no elevado; SICA STE: Síndrome Coronario Agudo con ST elevado.

TABLA 2. Características Basales: variables angiográficas.

	Diabéticos. n =29	No diabéticos. n =127	p
Localización			0.74
TCI	1(3.4)	2(1.6)	0.50
DA	17(58.6)	70(55.1)	0.73
CX	3(10.3)	21(16.5)	0.40
CD	8(27.6)	31(24.4)	0.72
Severidad de la enfermedad			0.01*
1 vaso	13(44.8)	88(69.3)	0.01*
2 vasos	12(41.4)	23(18.1)	0.00*
Multiarterial	4(13.8)	16(12.6)	0.86
Indicación del procedimiento			0.12
Electivo	15(51.7)	85(66.9)	0.12
Urgente	7(24.1)	23(18.1)	0.45
Emergencia	7(24.1)	19(15)	0.23
Flujo TIMI inicial			0.03*
0-1	11(37.9)	26(20.5)	0.04*
2	10(34.5)	32(25.1)	0.30
3	8(27.6)	69(54.3)	0.009*

\*P<0.05

Los valores se expresan en número (%). TCI: Tronco de Coronaria Izquierda; DA: Descendente anterior; CX: Circunfleja; CD: Coronaria Derecha.

La Función ventricular en los diabéticos era significativamente más baja (49% vs. 54% p<0.05) y existía una mayor proporción de individuos con insuficiencia renal crónica.

Encontramos diferencias respecto a la indicación de la angioplastia, siendo significativamente mayor la proporción de diabéticos con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo con ST no elevado que en los no diabéticos (34.5% vs. 18.1% p=0.05). Por el contrario, en el grupo de pacientes no diabéticos, el porcentaje de individuos intervenidos electivamente por angina estable fue relativamente superior (62.4% vs. 44.8% p=0.08).

La arteria revascularizada con mayor frecuencia fue la Descendente Anterior, seguidas por la Coronaria Derecha y la Circunfleja o ramas marginales. Los diabéticos presentaban en mayor proporción enfermedad de dos vasos o multivazo (55% vs. 30%).

El flujo TIMI inicial fue significativamente peor en los diabéticos (TIMI 0-1: 38% vs. 20.5%). Los no diabéticos tuvieron un Flujo TIMI 3 superior a los diabéticos en la primera inyección (54% vs. 27% p<0.01).

## CARACTERÍSTICAS ANGIOGRAFICAS DE LA LESIÓN TRATADA Y DEL PROCEDIMIENTO.

Las características señaladas son expuestas en la tabla N°3.

Los diabéticos presentaban unas lesiones coronarias más largas, y el porcentaje de lesiones complejas y con presencia de trombo tendía a ser mayor (72% vs 21% y 38% vs 21% respectivamente;  $p=0.05$ ). El flujo TIMI final fue significativamente peor en los diabéticos. Por ejemplo, se obtuvo flujo TIMI 2 en el 65% de diabéticos, contra el 39% de los no diabéticos ( $p<0.05$ ). Por el contrario, los no diabéticos tuvieron en mayor porcentaje un flujo TIMI 3 (38% vs. 28%).

La tasa de complicaciones angiográficas fue similar en ambos grupos, a excepción de la disección coronaria que fue significativamente mayor en los diabéticos (14% vs. 3%  $p<0.01$ ).

En ambos grupos se utilizó equiparable cantidad de sustancia de contraste. Y el uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa tendió a ser mayor en el grupo de pacientes diabéticos.

**TABLA 3. Características Angiográficas de la Lesión tratada y del Procedimiento.**

	Diabéticos. n =29	No Diabéticos. n = 127	P
Grado de Estenosis(%)	82.93±13.99	80.19±12.09	0.31
Longitud lesión (mm)	15.38±3.22	14.63±3.16	0.25
Diámetro del vaso	3.21±0.29	3.16±0.4	0.31
Lesión compleja	21(72.4)	27(21.3)	0.05
Presencia de Trombo	11(37.9)	27(21.3)	0.05
Implante de Stent	27 (93.1)	125(90.4)	0.98
Estenosis residual(%)	11.21±7.35	11.25±9.62	0.10
Flujo TIMI final			0.03*
1	2(6.9)	2(1.6)	0.10
2	19(65.5)	48(37.8)	0.007*
3	8(27.6)	48(37.8)	0.30
Tipo de Stent			0.10
Carbostent	10(34.5)	47(37)	
Biodivisio	8(27.6)	28(22)	
Velocyt	2(6.9)	13(10.2)	
Ave	2(6.9)	10(7.9)	
Otros	5(17.2)	18(13.4)	
Complicaciones			0.09
Disección	4(13.8)	4(3.1)	0.01*
Perforación	19(100)	127(100)	
Embolización	1(3.4)	6(4.7)	0.76
No reflujo	20(6.9)	49(38.6)	0.76
Oclusión aguda	9(27)	31(21.3)	0.26
Sangrado menor	2(6.9)		
Sangrado mayor	29(100)	127(100)	
Cantidad de contraste(cc)	164±60	165±75	0.94
Uso de IGP IIb/IIIa	15(51.7)	49(38.6)	0.19
Uso de BIAO	2.(6.9)	3(2.4)	0.21

\*P<0.05

Los valores se expresan en número (%).IGP IIb/IIIa: Inhibidores de Glicoproteína IIb/IIIa; BIAO: Balón de Contrapulsación Intraaórtico.

## RESULTADOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO

El seguimiento medio fue de 12,3 meses. Estudiamos como acontecimientos (MACE, Eventos Cardíacos Mayores) en el seguimiento la muerte, el infarto de miocardio no fatal, los nuevos ingresos hospitalarios por angina inestable y la necesidad de una nueva revascularización miocárdica (mediante angioplastia o cirugía). (Tabla N° 4).

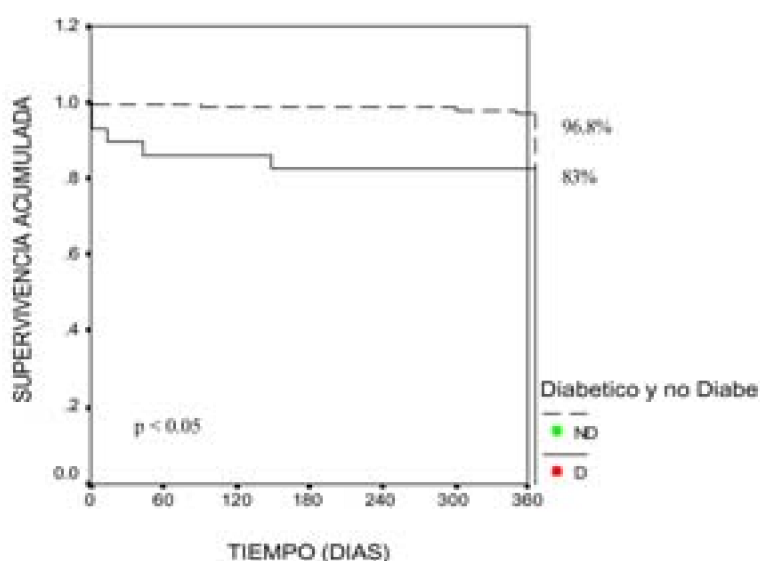
**TABLA 4. Acontecimientos adversos en el seguimiento de los diabéticos y no diabéticos**

	<b>Diabéticos (n = 29 )</b>	<b>No Diabéticos ( n = 125 )</b>
MACE	17 (59)	28 (22)
Muerte	5 (17)	4 (3)
Infarto de Miocardio	1 (3)	2 (2)
Revascularización	7 (24)	4 (3)
Ingreso por AI/IC	11 (38)	20 (16)

Los datos se expresan como el número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis. AI: angina inestable, IC: insuficiencia cardiaca, MACE: Eventos o acontecimientos cardiacos mayores.

Estos acontecimientos fueron más frecuentes en los diabéticos (59% frente a 22%), al igual que la mortalidad cardiaca durante el seguimiento y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización (24% frente a 3%).

La mortalidad total fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos, (el 17% frente al 3.2%;  $p < 0.05$ ; fig. 1) acumulándose la mayoría de los casos en los primeros seis meses. Por el contrario, la incidencia de infarto agudo de miocardio fue similar entre diabéticos y no diabéticos al año de seguimiento. (Fig. 2).



**FIGURA 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en pacientes diabéticos y no diabéticos. ND: No Diabéticos; D: Diabético. Log rank  $p = 0.002$ .**

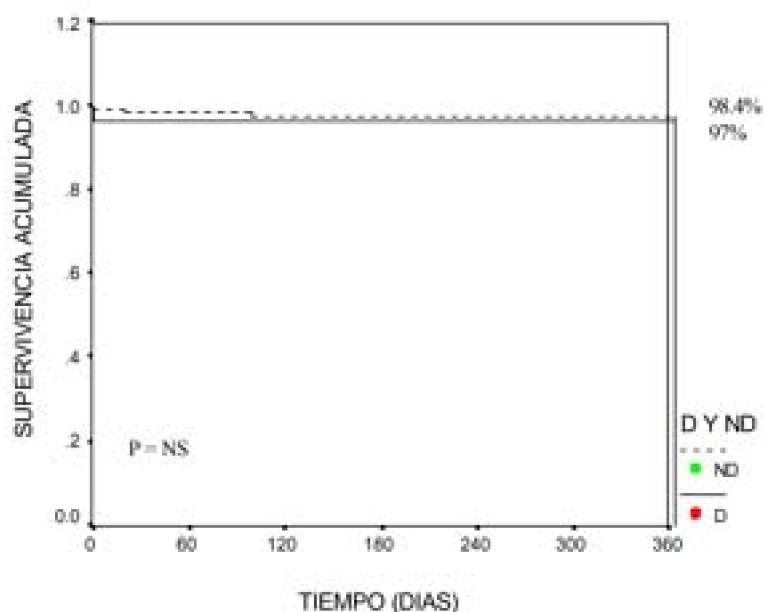


FIGURA 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos y no diabéticos. ND: No Diabéticos; D: Diabético. Log rank  $p = 0.7$ .

En la figura 3 se observa la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de Revascularización de la Lesión Diana (RLD). Al año, la incidencia acumulada de RLD en pacientes diabéticos difirió significativamente frente a la de no diabéticos (el 24% frente al 3.2%;  $p < 0.001$ ). En diabéticos, el 85% de casos de RLD ocurrieron en los 6 primeros meses. La cirugía de revascularización significó el 86% de la RLD en diabéticos y el 100% en no diabéticos ( $p = NS$ ).

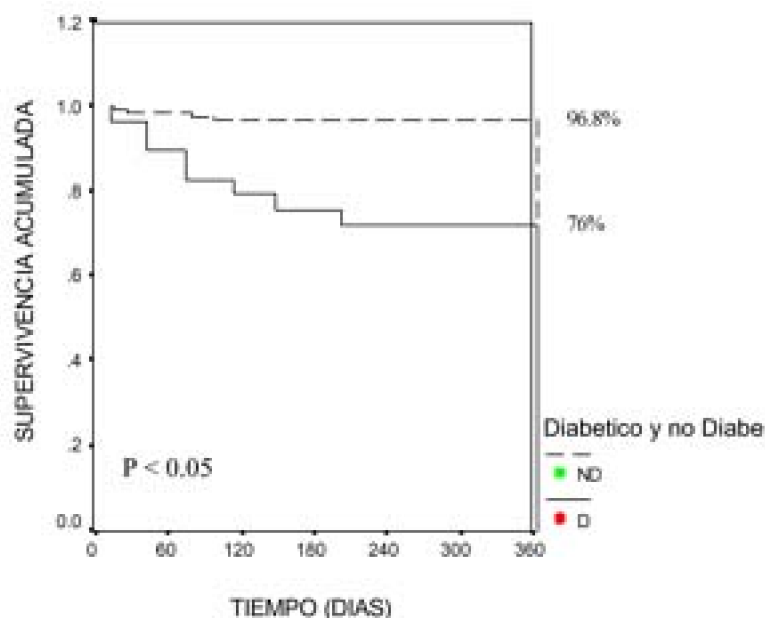
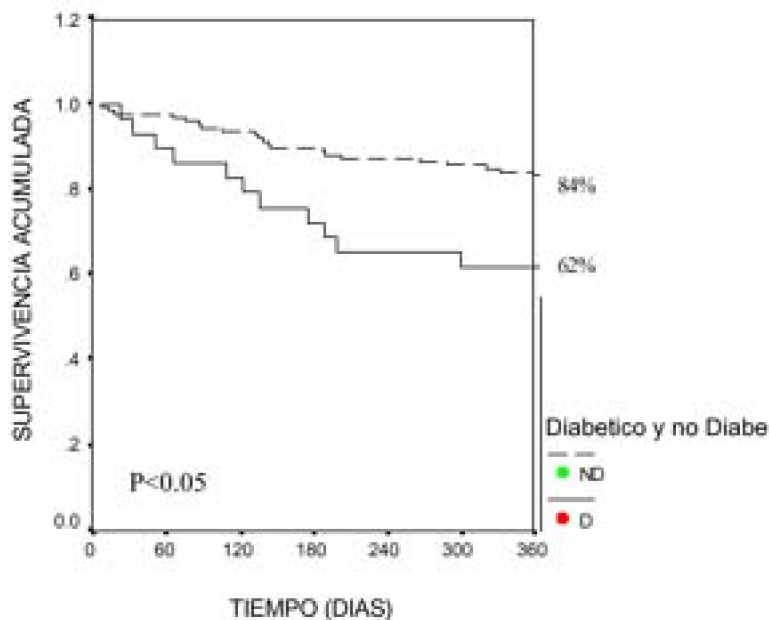


FIGURA 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de revascularización de la lesión diana (RLD) en pacientes diabéticos y no diabéticos. ND: No Diabéticos; D: Diabético. Log rank  $p = 0.001$ .

En cuanto a la incidencia de rehospitalización, la figura 4 muestra la curva de supervivencia libre de este evento, demostrando que existe diferencia significativa entre ambos grupos (el 38% de los diabéticos frente al 16% de los no diabéticos;  $p < 0.001$ ); con el mayor porcentaje de eventos en la primera mitad del año.



*FIGURA 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de rehospitalización en pacientes diabéticos y no diabéticos. ND: No Diabéticos; D: Diabético. Log rank  $p < 0.001$ .*

La probabilidad de supervivencia libre de cualquier acontecimiento (MACE) al año fue menor en pacientes diabéticos, alcanzando significación estadística (el 41% frente al 77.6%;  $p < 0.001$ ; figura 5), como se ha observado anteriormente, la mayoría de los eventos se produjeron en los primeros seis meses.



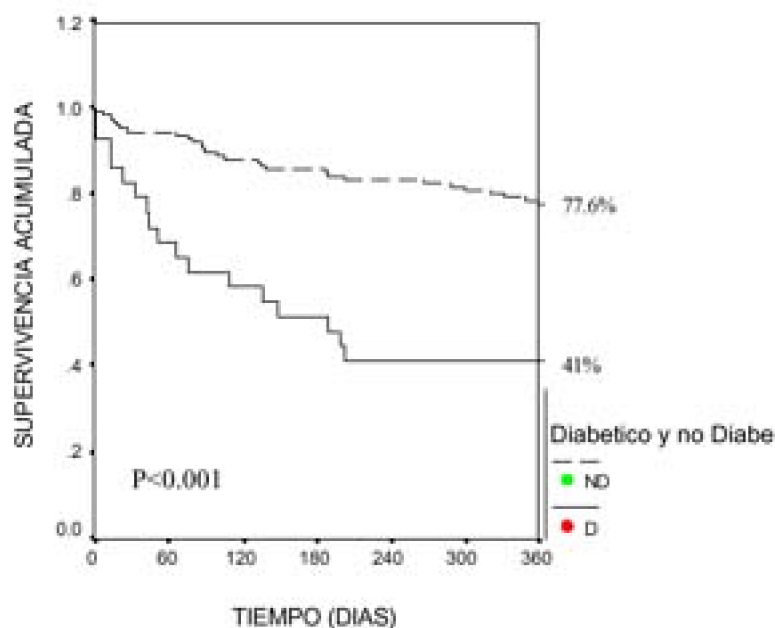


FIGURA 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiacos totales (MACE) en pacientes diabéticos y no diabéticos. ND: No Diabéticos; D: Diabético. Log rank  $p < 0.001$ .

Los diabéticos insulino dependientes presentaron peores tasas de mortalidad al año, en relación a los diabéticos no dependientes de insulina y a los no diabéticos; la curva de supervivencia muestra estos resultados, siendo la diferencia estadísticamente significativa (25%, 11.7% y 3.2% respectivamente;  $p < 0.005$ ; Ver Tabla 5 y figura 6).

TABLA 5. Acontecimientos adversos en el seguimiento de los diabéticos en relación al uso de insulina y no diabéticos.

	Diabéticos		No Diabéticos
	DBM IR (n = 12)	DBM NIR (n = 17)	(n = 125)
MACE	11 (92)	6 (35)	28 (22)
Muerte	4 (25)	2 (12)	4 (3)
Revascularización	5 (42)	2 (12)	4 (3)

Los datos se expresan como el número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis. MACE: Eventos o acontecimientos cardiacos mayores. DBM IR: Diabetes Mellitus Insulinorequiriente. DBM NIR: Diabetes Mellitus No Insulinorequiriente.

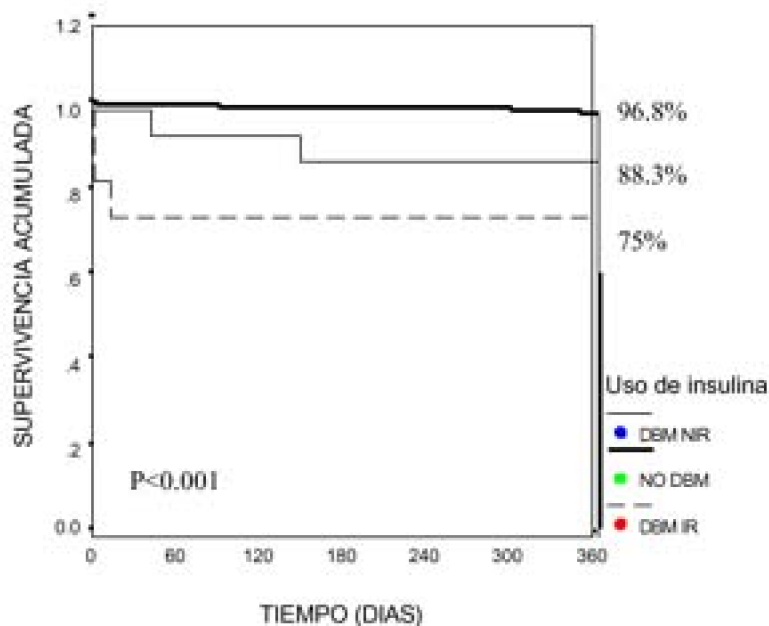


FIGURA 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en pacientes diabéticos y no diabéticos en relación al uso de insulina. NIR: No Insulinorequiriente; IR: Insulinorequiriente. Log rank  $p < 0.001$ .

De igual manera, las figuras 7 y 8 nos demuestran que la supervivencia libre de revascularización y de acontecimientos cardiacos totales (MACE) fueron significativamente menores en los pacientes dependientes de insulina, lo que se tradujo en un peor pronóstico al año de seguimiento.

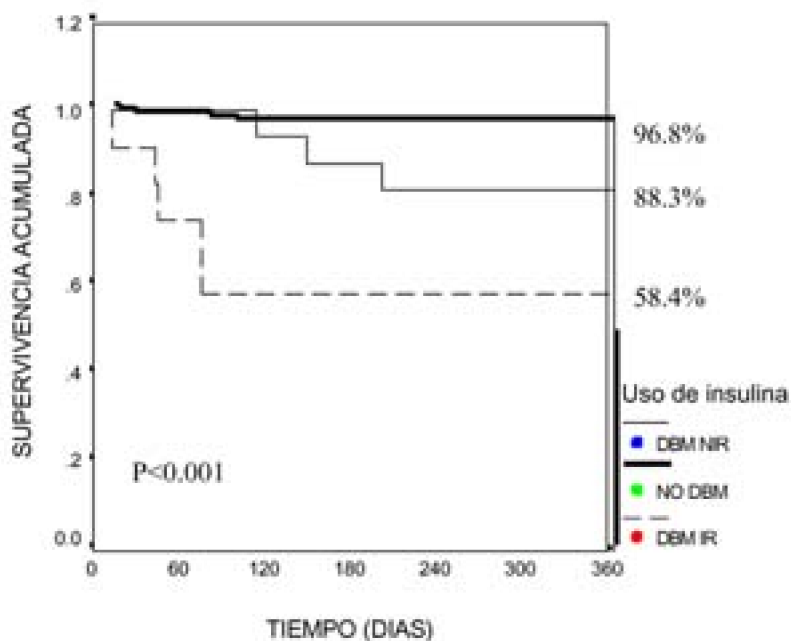


FIGURA 7. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de revascularización en pacientes diabéticos y no diabéticos en relación al uso de insulina. NIR: No Insulinorequiriente; IR: Insulinorequiriente. Log rank  $p < 0.001$ .

Los pacientes dependientes de insulina presentaron una curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos, que claramente muestra la mayor acumulación de casos en los primeros 120 días, en comparación a los otros dos grupos.

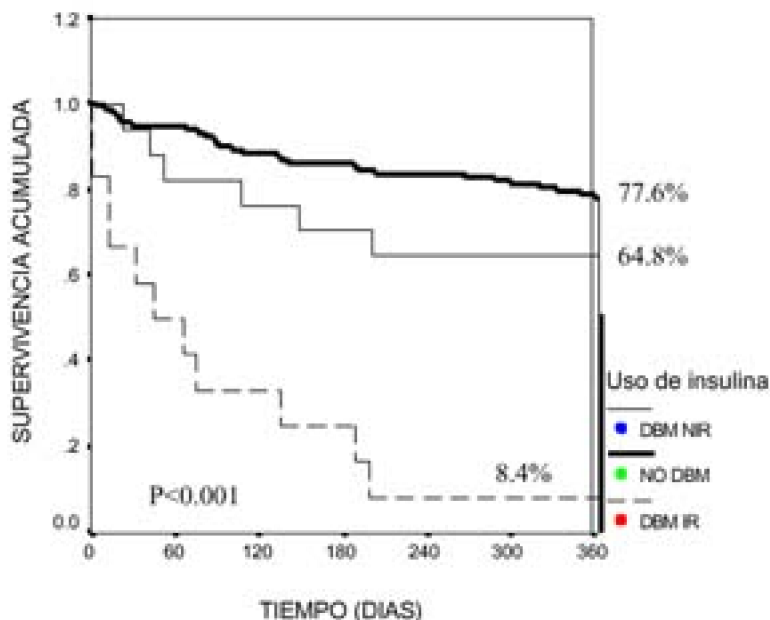


FIGURA 8. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiacos totales (MACE) en pacientes diabéticos y no diabéticos en relación al uso de insulina. NIR: No Insulinorequiriente; IR: Insulinorequiriente. Log rank  $p < 0.001$ .

El análisis univariado mostró algunos factores predictores relacionados a MACE durante el seguimiento al año, estos además de la Diabetes Mellitus per sé y el uso de insulina, fueron: la presencia de trombo en la lesión, las lesiones complejas, el intervencionismo en Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y la ausencia en la terapéutica de Inhibidores de Glicoproteína IIb/IIIa. (Ver Tabla 6).

TABLA 6. Análisis Univariado de Factores relacionados a MACE.

VARIABLE	OR	P	IC del 95%
Diabetes Mellitus	1.72	0.009*	1.14 – 2.57
DBM insulinodependiente	5.13	0.001*	2.79 – 9.43
Hipertensión Arterial	1.01	0.930	0.73 – 1.4
IRC	1.07	0.72	0.73 – 1.56
Enfermedad Multiarterial	0.77	0.65	0.41 – 1.04
Estenosis Residual > 20%	1.12	0.60	0.71 – 1.76
Longitud de la Lesión	1.08	0.72	0.78 – 1.5
Diámetro < 3mm	1.16	0.62	0.64 – 2.08
Lesión Compleja	1.57	0.005*	1.14 – 2.16
Presencia de Trombo	1.60	0.011*	1.11 – 2.32
SICA STE	0.60	0.024*	0.43 – 0.94
No Uso de IGPIIb/IIIa	1.70	0.001*	1.22 – 2.32

## Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos a corto y largo plazo tras revascularización coronaria percutánea

---

DBM: Diabetes Mellitus; IRC: Insuficiencia Renal Crónica; SICA STE: Síndrome Isquémico Coronario Agudo; IGPIIb/IIIa: Inhibidores de Glicoproteína IIb/IIIa

El único factor predictor de acontecimientos en el seguimiento en el análisis multivariado de regresión de Cox fue la presencia de Diabetes Mellitus y el Uso de insulina en la terapia hipoglicemiante (odds ratio OR = 2.6; p = 0.001).

No apreciamos diferencias en los acontecimientos durante el seguimiento en relación a las características de la lesión o al uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa. Ver Tabla 7.

**TABLA 7. Análisis Multivariado de Factores relacionados a MACE.**

<b>VARIABLE</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>	<b>IC del 95%</b>
Diabetes Mellitus	2.61	0.001	1.7 – 4.02
DBM insulín dependiente	2.43	0.001	0.29 – 0.64
Lesión Compleja	1.41	0.107	0.93 – 2.1
Presencia de Trombo	0.81	0.5	0.45 – 1.47
SICA STE	0.65	0.13	0.37 – 1.13
No Uso de IGPIIb/IIIa	1.28	0.27	0.81 – 2.03

DBM: Diabetes Mellitus; IRC: Insuficiencia Renal Crónica; SICA STE: Síndrome Isquémico Coronario Agudo; IGPIIb/IIIa: Inhibidores de Glicoproteína IIb/IIIa

---

## IV. DISCUSIÓN

En el presente trabajo los pacientes diabéticos sometidos a revascularización percutánea en la práctica clínica habitual presentan una peor evolución que los pacientes no diabéticos, derivada de una mayor mortalidad cardiovascular, de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión diana (RLD) y re-ingresos hospitalarios.

Las características basales y angiográficas de los diabéticos estudiados en nuestro trabajo no difieren de los referidos en series previas<sup>18,26-28</sup>: mayor edad, mayor porcentaje de hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica, menor porcentaje de dislipidemia y una menor fracción de eyección. Adicionalmente, se confirma que los diabéticos presentan una enfermedad coronaria más extensa, generalmente con el compromiso de dos o tres vasos.

Otra característica a tomar en cuenta en las variables angiográficas basales, es el flujo TIMI al inicio del procedimiento, observándose menores flujos en los pacientes diabéticos; lo que podría estar en relación al mayor porcentaje de éstos que ingresaron a intervencionismo con un síndrome coronario agudo (el 55.2% frente al 37.8%). Este mayor compromiso coronario en los diabéticos se traduce además en un mayor porcentaje de lesiones complejas y presencia de trombos.

Nuestro trabajo demuestra cómo los enfermos diabéticos, presentan un peor pronóstico clínico al año de seguimiento, al igual que estudios previos que investigan el pronóstico de diabéticos revascularizados de forma percutánea con implante de stents, como en la mayoría de nuestros enfermos (encima del 90%).

## MORTALIDAD E IAM

En nuestra serie, la mortalidad total y cardiovascular fue mayor en diabéticos que en no diabéticos. Por el contrario, las tasas de IAM fueron similares para ambos grupos (el 3% frente al 1.6%) e inferiores a las encontradas en seguimientos tras angioplastia con balón<sup>19</sup>, en los que hubo una mayor incidencia de IAM en diabéticos. Nuestros resultados coinciden con otros autores en que tras el implante de stents se pueden alcanzar tasas inferiores de IAM, respecto a la angioplastia convencional. Van Belle et al<sup>29</sup> reportaron últimamente que usando stents, la reestenosis y oclusión del vaso a seis meses se reduce significativamente en diabéticos, en relación a los no diabéticos.

La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos, existiendo una tendencia estadísticamente no significativa hacia una mayor tasa de mortalidad en diabéticos. Laskey y cols<sup>30</sup> publicó los resultados del National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry de un total de 4629 pacientes, con resultados similares.

Existe una concentración de las muertes en los primeros seis meses, siendo posteriormente la mortalidad no tan pronunciada, pero siempre desfavorable para los diabéticos. De cualquier manera, existe un peor pronóstico a largo plazo, coincidiendo con otros autores. Esto se explicaría por un lado, por las altas tasas de reestenosis; debido a una exagerada respuesta neointimal<sup>17</sup>, un remodelamiento negativo del vaso<sup>27</sup>, una mayor agregabilidad plaquetaria y una reducida acción de la vía fibrinolítica<sup>31</sup>, y por otro lado, a otros factores, tales como un inadecuado control de la hiperglicemia, mayor aterosclerosis y más desfavorables características clínicas de los pacientes (mayor edad, menor fracción de eyección, etc.). Pascual et al<sup>32</sup> y Jiménez-Navarro y et al<sup>33</sup> reportaron por separado, sus registros de revascularización percutánea en pacientes diabéticos, coincidiendo con ambos en una mayor mortalidad a largo plazo en los diabéticos.

## REVASCULARIZACIÓN DE LA LESIÓN DIANA (RLD) Y MACE

Diferencias en la mortalidad a largo plazo en perjuicio de los diabéticos, es un hecho coincidente con la mayoría de las series publicadas. Sin embargo, en nuestro estudio también hallamos una tasa acumulada de RLD que difirió significativamente de la de los no diabéticos (el 24% frente al 3.2%). En esta misma línea, Carrozza y cols<sup>34</sup> hallaron que la diabetes mellitus era un predictor clínico de reestenosis angiográfica y en el registro NACI<sup>35</sup>, la diabetes fue predictor de RLD y acontecimientos clínicos combinados a un año. Sin embargo, estos hallazgos han sido criticados por existir en diabéticos un exceso de implantes en injertos de safena. Otros, como Kastrati y cols<sup>36</sup> sobre vasos

nativos, han identificado a la diabetes mellitus como un predictor clínico de reestenosis angiográfica y RLD a los 6 meses y, más recientemente, en la llamada “Era del Stent”, Schofer et al<sup>37</sup> y Laskey et al<sup>30</sup> han encontrado tasas de reestenosis y acontecimientos clínicos adversos (MACE) significativamente mayores en diabéticos.

Contrarios a estos resultados, son los trabajos publicados por Bauters et al<sup>38</sup>, los reportes españoles previamente señalados e incluso el reporte de Harjai et al<sup>39</sup> para el registro PAMI, que no encontraron diferencias significativas para RLD y MACE al seguimiento entre diabéticos y no diabéticos.

El gran porcentaje de MACE en nuestro trabajo entre la población diabética, puede explicarse por una alta tasa de reestenosis, por la presencia de hipertensión arterial, que puede ser causa de un incremento adicional en la respuesta de hiperplasia intimal por disfunción endotelial y producción de citoquinas<sup>40,41</sup>, por un mayor porcentaje de enfermedad multivazo, una inadecuada selección del paciente a revascularizar por vía percutánea o por falta de adherencia al tratamiento.

En nuestro trabajo, luego de ajustar los resultados a una serie de factores clínicos y angiográficos, queda demostrado como la diabetes mellitus per se, constituye el más importante predictor independiente de eventos cardiacos al seguimiento. Otros autores han identificado como variables predictoras de reestenosis y posiblemente de mortalidad y/o isquemia clínica y/o RLD, la presencia de estenosis residual, el diámetro del vaso menor de 3mm y una revascularización incompleta.

## TIPO DE DIABETES

La influencia del tratamiento antidiabético en los resultados a largo plazo de la revascularización coronaria percutánea con o sin stents es controvertida. Nosotros al igual que otros autores como Abizaid et al<sup>26</sup>, encontramos un peor pronóstico para pacientes insulino dependientes, con mayor porcentaje de mortalidad, RLD y acontecimientos cardiacos totales (MACE). Carson et al.<sup>42</sup> encontró incluso una mayor mortalidad a 30 días en aquellos diabéticos insulino dependientes sometidos a cirugía coronaria.

Otros, como Joseph et al<sup>43</sup> y Elezi et al<sup>44</sup> no han encontrado diferencias significativas.

Estos peores resultados a largo plazo, podría deberse más que al uso de insulina per se, a que este tratamiento refleja una enfermedad más avanzada y con mayor aterosclerosis.

Ajustándonos a nuestra realidad, por las altas tasas de eventos cardiacos adversos, aquellos pacientes insulino dependientes no deberían ser programados para revascularización percutánea.

## ¿CIRUGÍA CORONARIA O INTERVENCIONISMO?

El estudio BARI demostró una menor mortalidad en diabéticos sometidos a cirugía de Bypass, en relación a la angioplastia, sobretodo en enfermedad multivaso. Además, las ventajas de la cirugía fueron en aquellos pacientes que recibieron un injerto de arteria mamaria.

No olvidemos el elevado riesgo quirúrgico en los diabéticos tanto en morbilidad: problemas neurológicos, disfunción renal e infecciones; como en mortalidad.

Por todo ello, con una selección clínica adecuada del paciente para intervencionismo, pueden obtenerse resultados comparables, más aún si se conocen factores relacionados a un peor pronóstico y utilizamos todo el arsenal que hoy por hoy contamos en la práctica clínica: stents, inhibidores de glicoproteínas y porque no, stents recubiertos con drogas.

A la luz de nuestros resultados, coincidimos con Verghese<sup>45</sup>, en su editorial del JAAC (Journal of the American Collage of Cardiology), en que aquellos pacientes diabéticos con lesión univaso pueden ser sometidos a revascularización percutánea sin mayores objeciones, y aquellos con enfermedad multivaso requerirán una adecuada selección para realizar este procedimiento. Así por ejemplo, pacientes con aterosclerosis más extensa (varias lesiones, oclusiones crónicas, lesiones complejas) se beneficiarán más con cirugía y aquellos con una historia de Stroke, podrían ir mejor con intervencionismo.



## V. CONCLUSIONES

La población diabética sometida a revascularización coronaria percutánea en nuestro medio presenta unas características clínicas más desfavorables y por otro lado tienen una mayor mortalidad, riesgo de revascularización y reingresos hospitalarios que aquellos no diabéticos. Estos eventos adversos son más prevalentes en los diabéticos insulino dependientes.



---

## BIBLIOGRAFÍA

- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol 2002; 55(6):657-70.
- Vázquez JA. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc) 2000;115:534-9.
- Castell C. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. Diab Res Clin Practice 1999;43:33-40.
- Tamayo M. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. Diabetes Care 1997;20:534-6.
- Muñiz J. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. Diab Res Clin Practice 1995;30:137-42.
- Zamora A. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. Rev Esp cardiol 2002;55(7):751-62.
- Alonso J. Angioplastía coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. Rev Esp Cardiol 2002;55(11):1185-200.
- Ellis SG. Problem of angioplasty in diabetic. Circulation 1997;96:1707-10.
- O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:20-2.
- Esplugas E. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cardiología intervencionista: angioplastía coronaria y otras técnicas. Rev Esp Cardiol

2000;53:218-40.

Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines: executive summary and recommendations). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.

Lazaro P. Estándares para el uso apropiado de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía aortocoronaria. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:689-715.

Weintraub WS, Stein B. The impact of diabetes on the initial and long-term outcomes of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1995;92(Supl 1):643.

The BARI investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.

O'Neil WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:20-22.

Aronson D. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:528-535.

Kornowski R. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-1369.

Stein B. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transmural coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.

Kip KE. for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients. *Circulation* 1996;94:1818-1925.

Alonso J. Diabetes mellitus y revascularización coronaria. La controversia continúa. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:255-258.

Ajani AE. Clinical trial of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: update. *Cardiovasc Rad Med* 2001;2:107-13.

Williams DO. Intracoronary brachytherapy. Past, present and future. *Circulation* 2001;105:2699.

Regar E. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: un sueño del cardiólogo hecho realidad. *Rev Esp Cardiol* 2001;55:459-62.

Bhatt DL, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-8.

Alonso JJ. Coronary stenting in patients with diabetes mellitus: Longterm outcome and predictors. *Eur Heart J* 2000;21(Supl):171.

Abizaid A. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-589.

Van Belle E. Restenosis late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:476-85.

Navarro del Amo LF. Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a

- implantación de stent en arterias coronarias nativas. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:172-8.
- Van Belle E. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:410-7.
- Laskey W. 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;90:1062-67.
- Aronson D. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:528-35.
- Pascual DA. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:261-68.
- Jimenez-Navarro MF. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tras revascularización coronaria percutánea. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:365-71.
- Carrozza JP Jr. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:344-9.
- Carrozza JP Jr. For the NACI investigators. Acute and long-term outcome after Palmaz-Schatz stenting: analysis from the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) Registry. *Am J Cardiol* 1997;80:78K-88K.
- Kastrati A. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-36.
- Schofer J. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1554-9.
- Bauters C. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1291-1298.
- Harjai KJ. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1041-45.
- Schiffrin SL. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:54-367.
- Guarda E. D/D Genotype of the gene for angiotensin converting enzyme is a risk factor for post-stent coronary restenosis. *Rev Esp Cardiol* 2000;52:475-80.
- Carson JL. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-23.
- Joseph T. Coronary stenting in diabetics: immediate and mild-term clinical outcome. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999;47:279:284.
- Elezi S. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-1873.
- Vergheze M. Outcomes in diabetes undergoing revascularizacion. The long and the short of it. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:424-7.



## TEXTO COMPLETO EPUB

Descargar texto completo en formato EPUB en la dirección:

[http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/alarco\\_lw/epub/alarco\\_lw.epub](http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/alarco_lw/epub/alarco_lw.epub)