

Universidad de Huelva

Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública



Universidad
de Huelva

Revascularización coronaria percutánea en una cohorte de pacientes diabéticos con enfermedad multivaso : impacto del STENT recubierto

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

Ana María Serrador Frutos

Fecha de lectura: 13 de septiembre de 2007

Bajo la dirección de los doctores:

Carlos Ruiz Frutos
Emilio Pujol de la Llave

Huelva, 2009

ISBN: 978-84-92679-88-1

D.L.: H 10-2009

EMILIO PUJOL DE LA LLAVE, JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL JUAN RAMON JIMENEZ DE HUELVA.

CARLOS RUIZ FRUTOS, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA AMBIENTAL Y SALUD PUBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE HUELVA.

CERTIFICAN:

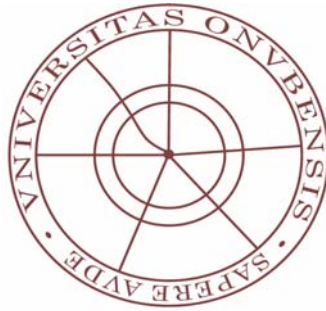
QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO **“REVASCULARIZACION CORONARIA PERCUTANEA EN UNA COHORTE DE PACIENTES DIABETICOS CON ENFERMEDAD MULTIVASO. IMPACTO DEL STENT RECUBIERTO”**, HA SIDO REALIZADO POR ANA MARIA SERRADOR FRUTOS, Y REUNE LAS CONDICIONES DE ORIGINALIDAD, METODOLOGIA Y RIGOR CIENTIFICO NECESARIOS PARA OPTAR AL TITULO DE DOCTOR.

HUELVA, A QUINCE DE JUNIO DE DOS MIL SIETE

FDO.: PROF. E. PUJOL DE LA LLAVE

FDO.: PROF. C. RUIZ FRUTOS

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISION DE DOCENCIA



**Universidad
de Huelva**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES.
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA AMBIENTAL Y
SALUD PUBLICA**

UNIVERSIDAD DE HUELVA

TESIS DOCTORAL

**REVASCULARIZACION CORONARIA PERCUTANEA EN UNA
COHORTE DE PACIENTES DIABETICOS CON ENFERMEDAD
MULTIVASO. IMPACTO DEL STENT RECUBIERTO.**

**Ana María Serrador Frutos
Huelva, junio de 2007**

TESIS DOCTORAL

Facultad de Ciencias Experimentales.
Departamento de Biología Ambiental y
Salud Pública.

Programa de Doctorado de Gestión y Salud
Ambiental.

Universidad de Huelva

REVASCULARIZACION CORONARIA PERCUTANEA EN UNA COHORTE DE PACIENTES DIABETICOS CON ENFEMEDAD MULTIVASO. IMPACTO DEL STENT RECUBIERTO.

Autor:

Ana María Serrador Frutos

Directores:

Dr. Emilio Pujol de la Llave. Jefe de Servicio de Medicina
Interna.

Dr. Carlos Ruiz Frutos. Profesor y Director del
Departamento de Biología Ambiental y salud Pública.

Huelva, junio de 2007

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Emilio Pujol de la Llave y Carlos Ruiz Frutos, por la dirección de este trabajo y por la confianza que desde el primer momento depositaron en mí y en el proyecto.

A Itziar, por su inestimable ayuda.

A mis compañeros cardiólogos, por su ánimo y colaboración.

A Miguel, a mis padres y hermanos, por su comprensión y apoyo durante la elaboración de este trabajo.

A mi madre

INDICE

I. RESUMEN.....	12
II. GLOSARIO.....	21
III. INTRODUCCION	26
1. ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS.....	28
2. DEFINICION DE DIABETES MELLITUS, CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y CLASIFICACION.....	34
3. SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS	36
4. RESISTENCIA A LA INSULINA.....	39
4.1. Concepto, fisiología y determinación.....	39
4.2. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.....	41
4.3. Resistencia insulínica en el síndrome metabólico.....	43
5. CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS.....	45
5.1. Alteraciones metabólicas.....	45
5.1.1. Hiperglucemia.....	45
5.1.2. Hipertensión arterial.....	46
5.1.3. Dislipemia.....	48
5.1.4. Obesidad.....	51
5.2. Alteraciones de la coagulación.....	53
5.3. Disfunción endotelial.....	54
5.4. Expresión genética.....	55
5.5. Otros trastornos ligados a la resistencia insulina.....	56
6. INICIO Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.	57
6.1. Formación y desarrollo de la placa de ateroma.....	57
6.2. Inflamación, diabetes y aterosclerosis. Marcador de progresión.....	59
6.3. Fisura de la placa aterosclerótica.....	60
6.4. Regresión de la placa de ateroma.....	61
7. CONTROL METABOLICO, ENSAYOS DE PREVENCION Y FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA DEL DIABETICO.....	61
7.1. Medidas generales no farmacológicas.....	61
7.2. Control de la hiperglucemia.....	63
7.3. Tratamiento antihipertensivo.....	65
7.4. Control de la dislipemia.....	67
7.5. Tratamiento antiagregante.....	71
7.6. Betabloqueantes e IECAS.....	72
7.7. Terapia antiinflamatoria.....	73
7.8. Terapia hormonal sustitutiva en la mujer diabética.....	74

8. REVASCULARIZACION CORONARIA Y DIABETES MELLITUS. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA.	74
8.1. Resultados de la angioplastia tras Balón.....	75
8.2. Resultados de la angioplastia tras stent convencional.....	77
8.3. Resultados de la angioplastia tras stent recubierto.....	79
9. REESTENOSIS.	82
9.1. Concepto y estado actual.....	82
9.2. Mecanismo de reestenosis.....	83
9.3. Influencia de la diabetes en la reestenosis.....	85
10. INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA IIB/IIIA EN LA ANGIOPLASTIA DEL DIABETICOS...	86
10.1. Estructura y mecanismo de acción.....	86
10.2. Efecto clínico en los distintos contextos de la cardiopatía isquémica.	87
11. BRAQUITERAPIA INTRACORONARIA.	90
12. STENT LIBERADOR DE FARMADO INHIBIDOR DE LA PROLIFERACION CELULAR.....	92
12.1. Stents liberadores de fármaco antiproliferativo de rapamicina.....	93
12.2. Stents liberadores de fármaco antiproliferativo de paclitaxel.....	94
12.3. Stents de liberación de otros fármacos antiproliferativos.....	95
12.4. Stents liberadores de fármacos antiproliferativos en escenarios no favorables.....	97
12.5. Reestenosis tras la implantación de stents liberadores de fármacos.....	98
12.6. Limitaciones de los STR.....	99
13. IDENTIFICACIÓN DE ENFERMEDAD CORONARIA. TÉCNICAS DE DETECCION Y CUANTIFICACION DE ISQUEMIA Y VIABILIDAD.	102
13.1. Técnicas de estimación de la importancia funcional de la enfermedad coronaria.....	102
13.2. Técnicas de detección y cuantificación de viabilidad.....	103
14. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN EL PACIENTE DIABETICO CON ENFERMEDAD CORONARIA.	105
14.1. Asintomático.....	105
14.2. Cardiopatía isquémica estable.....	106
14.3. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.....	108
14.4. Síndrome coronario agudo con elevación del ST.....	112
14.5. Revascularización en paciente diabético con enfermedad multivaso.....	115
14.6. Controversia de las indicaciones de la angioplastia coronaria en los diabéticos.....	119
15. VALOR DE LA TERAPIA ADYUVANTE DURANTE Y DESPUES DE LA REVASCULARIZACION.	120
15.1. Acido acetilsalicílico y tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel).....	121

15.2. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular.....	122
15.3. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.....	125
15.4. Control de la glucemia después de la revascularización.....	127
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	132
V. METODOLOGÍA, PACIENTES Y LIMITACIONES.....	136
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	137
2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	137
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	138
4. PACIENTES.....	138
5. TECNICA DE IMPLANTE DE STENT.....	139
6. TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO POST-IMPLANTE DE STENT.	139
7. EVALUACION CLINICA.....	140
8. SEGUIMIENTO CLINICO.....	140
8.1. Seguimiento inicial, al mes y 6º mes.....	140
8.2. Seguimiento a largo plazo.....	140
9. EVALUACION ANGIOGRAFICA INICIAL Y EN EL PROCEDIMIENTO.....	141
10. ANALISIS ANGIOGRAFICO.....	142
11. ANALISIS ESTADISTICO.....	143
12. LIMITACIONES.....	144
13. DEFINICIONES.....	145
VI. RESULTADOS.....	149
1. CARACTERISTICAS CLINICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	151
1.1. No diabéticos y diabéticos.....	151
1.2. No diabéticos y tipos de diabéticos.....	155
2. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS BASALES Y DEL PROCEDIMIENTO.....	158
2.1. No diabéticos y diabéticos.....	158
2.1.1. Pacientes.....	159
2.1.2. Lesiones.....	160
2.1.2.1. Número, tipo y localización de las lesiones.....	160
2.1.2.2. Características angiográficas y del procedimiento en las lesiones.....	162
2.2. No diabéticos y tipos de diabéticos.....	164
2.2.1. Pacientes.....	165
2.2.2. Lesiones.....	166
2.2.2.1. Número y localización de las lesiones.....	166
2.2.2.2. Características angiográficas y del procedimiento.....	168
3. COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL Y CON STENT RECUBIERTO.....	171

4. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL.....	173
5. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT RECUBIERTO.....	175
6. RESULTADOS CLINICOS.....	178
6.1. Seguimiento clínico global. Incidencia acumulada de eventos.	178
6.1.1. En diabéticos y no diabéticos.	
6.1.2. En tipos de diabéticos y no diabéticos.	
6.2. Resultados intrahospitalarios.....	190
6.3. Resultados clínicos desde el alta a un mes de seguimiento.....	191
6.4. Resultados clínicos desde un mes al sexto mes de seguimiento.....	192
6.5. Resultados clínicos desde los 6 hasta los 12 meses de seguimiento.....	194
7. RESULTADOS CLINICOS SEGUN LOS PACIENTES ESTEN TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO O AMBOS TIPOS DE STENT (MIXTO).....	197
7.1. Resultados globales o acumulados de todo el seguimiento para los tres grupos.....	197
7.1.1. En diabéticos y no diabéticos.	
7.1.1.1. Pacientes revascularizados sólo con stent convencional	
7.1.1.2. Pacientes revascularizados sólo con stent recubierto	
7.1.1.3. Pacientes revascularizados con stent convencional y recubierto (mixto).	
7.1. 2. En tipos de diabéticos y no diabéticos en los tres grupos.	
7.2. Resultados intrahospitalarios para los pacientes tratados en los tres grupos.	210
7.3. Resultados desde el alta a un mes para los pacientes tratados en los tres grupos.....	212
7.4. Resultados desde un mes a seis meses para los pacientes tratados en los tres grupos.....	214
7.5. Resultados desde seis meses del implante a un año de seguimiento en los tres grupos.....	216
8. REVASCULARIZACION COMPLETA E INCOMPLETA.....	221
9. FACTORES PREDICTORES DE NUEVA REVASCULARIZACION DEL VASO DIANA Y MALA EVOLUCION CLINICA EN DIABETICOS.....	222
VII. DISCUSION.....	225
1. REVASCULARIZACION CORONARIA EN DM Y NO DM.....	226
2. COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS DE STENT CONVENCIONAL Y RECUBIERTO.	231
2.1. Stent liberador de fármacos: comparación con estudios clínicos.....	236
2.1.1. Estudios aleatorizados con stent liberador de rapamicina.....	236
2.1.2. Estudios aleatorizados con stent liberador de paclitaxel.....	238
2.2. Stent liberador de fármacos en el «mundo real»: comparación con otros estudios observacionales y registros.....	239
2.3. Seguimiento a largo plazo.....	243
3. DIABETICOS Y TIPOS.....	245
3.1. Estudios en diabéticos con stent convencional.....	251
3.2. Estudios en diabéticos con stent recubierto.....	257

3.2.1. Estudios clínicos con stent recubierto en diabéticos.....	258
3.2.2. Estudios observacionales y registros con stent recubierto en diabéticos.....	261
4. SEGURIDAD DE LOS STENT LIBERADORES DE FARMACOS: TROMBOSIS DEL STENT.....	263
5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.....	270
VIII. CONCLUSIONES.....	275
IX. ANEXO.....	278
1. Tablas de los perfiles clínico y angiográfico.....	279
2. Tablas de resultados.....	294
2.1. Tablas de resultados globales y por periodos de seguimiento.....	312
2.2. Tablas de resultados, en función del tipo de stent, globales y por periodos de seguimiento.....	303
3. Tablas de revascularización completa e incompleta.....	309
4. Tablas de Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza.....	312
X. BIBLIOGRAFIA.....	314

CAPITULO I

RESUMEN

CAPITULO I. RESUMEN.....	12
Resumen.....	12
Summary	16

I. RESUMEN

Nuestro estudio compara la evolución de diabéticos (DM) y no DM tratados con stent convencional (STC) y/o recubierto (STR) a criterio del operador y bajo la evidencia científica del momento. La tasa de reestenosis tras la implantación STC supera el 20%, y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión diana (RLD), el 10%. En lesiones más favorables, estas cifras pueden reducirse pero en lesiones complejas, la tasa de reestenosis es incluso $> 50\%$ (con más del 25% de RLD), que son la mayor parte de las lesiones que actualmente se abordan mediante angioplastia.

En la lucha por disminuir la reestenosis, aparecen los STR. Su utilización se encuentra en torno a un 40%-60% y a pesar de los datos aportados, su validez se pone entredicho debido a la existencia de trombosis tardías, aunque sin implicaciones pronósticas, ha llevado al uso cauteloso de este dispositivo. En el momento actual parece más razonable un uso selectivo de estos nuevos stents, en los pacientes que vayan a obtener un mayor beneficio clínico.

HIPOTESIS

Según la literatura, se estima una RLD para DM y no DM, de un 20% y 10% respectivamente, con una diferencia del 10%. El optimizar y adecuar el tipo de stent a la lesión podría disminuir esta diferencia. Rechazamos la hipótesis nula si la diferencia se modifica $\geq 20\%$.

OBJETIVOS.

Objetivo principal: comparar, el riesgo a largo plazo (seguimiento mínimo superior a 1 año) de RLD, entre pacientes con y sin DM. Objetivos secundario: Establecer en DM y no DM: 1) incidencia y riesgo de eventos cardiacos mayores (ECM) formado por el evento clínico combinado de muerte, síndrome coronario agudo y necesidad de RLD. 2) incidencia y riesgo de angina recurrente. 3) Factores clínicos, angiográficos o del procedimiento que predicen de forma independiente la evolución clínica de los pacientes DM. 4) Influencia del tipo de diabetes, según el tratamiento, en el seguimiento.

METODOLOGIA.

1) DISEÑO: Es un estudio de cohortes mixto, formado por 607 pacientes consecutivos con enfermedad coronaria multivaso sometidos a angioplastia con implante de STC y/o STR, entre junio de 2004 y abril de 2006. Esta cohorte se dividió en dos, según los pacientes fueran o no DM, dando lugar a los dos grupos que se comparan formados por 264 pacientes DM (178 pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y 86 pacientes con insulina) y 343 no DM. Cada uno de estos grupos tiene tres subgrupos, formados por pacientes tratados sólo con STR, o sólo STC o con ambos tipos de stent.

2) ANALISIS ESTADISTICO. Las variables cuantitativas se expresan como media + desviación estándar. Se ha utilizado la prueba de la T de Student para comparar dos medias de variables cuantitativas y la prueba χ^2 en variables cualitativas. Se realiza un análisis de supervivencia (método de Kaplan-Meier) comparando los grupos según el estadístico log-rank y la regresión logística múltiple para detectar las variables predictoras de RLD y ECM. Se consideró significativa una p menor de 0,05. Se calcula el riesgo relativo (RR) para RLD y ECM en DM.

RESULTADOS

La RLD en el grupo global fue de un 15% y significativamente superior para DM frente a no DM (19,3 frente a 12%; $p=0,022$). La proporción de STR implantado en DM y no DM fue de 48,5% frente a 51,5%, respectivamente, con $p=0,4$. La tasa global de reestenosis clínica y de trombosis (ambas determinan la RLD), fueron del 12,5% y 2,5%, respectivamente y sólo en el caso de la reestenosis hubo diferencias significativas para DM y no DM (17,2% frente a 8,9%; $p=0,002$). RR-RLD en DM frente a no DM = 1,670; IC 95%, 1,074-2,599; $p=0,002$.

En cuanto a los ECM, tuvieron una tasa global del 23,1%, con una incidencia significativamente superior en DM (29,2% frente a 18,4%; $p=0,002$). El análisis independiente de la mortalidad e infarto, no mostró diferencias significativas en ambos grupos. RR-ECM de DM frente a no DM = 1,830; IC 95%, 1,250-2,679; $p=0,002$.

En lo que se refiere a la calidad de vida, la angina tuvo una incidencia global del 19,9%, significativamente superior en DM (26,1 frente a 15,2%; $p=0,001$). RR-angina para DM frente a no DM=1,980; IC 95%, 1,323-2,963; $p=0,001$.

En el análisis multivariado, los factores predictores de RLD en DM fueron: el tratamiento con insulina, el implante de stent convencional y la calcificación de la lesión tratada. Los predictores de ECM en los DM fueron: el tratamiento con insulina, la revascularización con STC, la insuficiencia renal (creatinina >1,2 mg/dl) y el SCASEST.

Finalmente podemos concluir, que la evolución de los pacientes DM tratados con STC/STR fue peor a la de los no DM debido al exceso de RLD del STC y una mayor tasa de ECM, así como peor calidad de vida por la existencia de angina en el seguimiento. La diferencia de RLD entre DM y no DM de nuestro estudio fue del 7,3%, luego rechazamos la hipótesis nula, por lo que la diferencia en la evolución clínica es mejor a la esperada.

SUMMARY

Our study compares evolution of diabetics (DM) and non DM treated with conventional Bare Metal Stent (BMS) and Drug Eluting Stent (DES) at operators' choice within present-day medical evidence. In spite of such advantages restenosis rates after implanting conventional stents exceed 20% and the need for revascularization measures increases 10%. In more favorable lesions these figures may become lower but in complex lesions, restenosis figures can reach > 50% (with 25% more new revascularizations), constitute the majority of those undergoing angioplasty.

In the effort to reduce restenosis, DES are used. Nonetheless their use accounts for 40%-60% of cases and in spite of available data, from the scientific viewpoint their validity is still held in doubt owing to unresolved issues. Late thrombosis is more frequent than in STC, although lacking prognosis implications. The selective use of these stents appears to be more reasonable on patients who will obtain increased clinical benefit.

HYPOTHESIS.

According to the literature and different BMS and DES studies it is estimated that with or without DM, TLR (target lesion revascularization) is 20% and 10% respectively, with a 10% difference. Optimization and adequation of stent type to lesion could reduce said difference. The null hypotheses is rejected when changes of the difference of TLR are $\geq 20\%$.

OBJECTIVES.

Prime Objective: Comparing the incidence and long-range risk (minimal follow-up of over 1 year) of TLR in patients with or without DM.

Secondary Objectives: establish in DM and non DM: 1)-The incidence and risk of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), defined as combined clinical event involving death, hospitalization with acute coronary syndrome and need for revascularization procedures to treated lesion 2) The incidence and risk of angina. 3) Study what each clinical, angiographic or procedural factor independently predicts clinical evolutions in

diabetes mellitus patients currently treated with stent angioplasty. 4) Influence in long-term evolution (treatment with oral antidiabetics or insulin) of the type of diabetes

METHODOLOGY.

1) STUDY DESIGN. This is a mixed samples study, composed of 607 consecutive patients with multivessel coronary diseases, who were undergoing coronary angioplasty with BMS and/or DES, between June 2004 and April 2006. Sample was divided into two, per diabetic or non-diabetic patients, resulting in two comparison groupings totalling 264 diabetic patients (178 treated with oral antidiabetics and 86 with insulin) plus 343 non-diabetics. Each group had three comparison subgroups made up of patients treated only with DES-liberating drug, or with conventional BMS stent only, or with both stent types.

2) STATISTICAL ANALYSIS. Quantitative variables expressed as median \pm standard deviation. T-Student test used to compare two medians where quantitative variables and χ^2 testing are used for qualitative variables. Kaplan-Meier method for survivability analysis was conducted on log-rank statistic for comparing groups. Finally, multiple logistic regression used in detecting re-stenosis predictive variables and therefore TLR and MAZE. A p under 0.05 was considered significant. Risk Relative (RR) is calculated for TLR and MAZE en DM.

RESULTS

TLR in overall group was 15% and significantly higher in diabetics Vs non-diabetics (19.3 as opposed to 12%; $p=0,022$). DES proportion in diabetics and non-diabetics was 48,5% and 51,5%, respectively, with $p=0,4$. Overall clinical re-stenosis and thrombosis (both determine TLR), were 12,5% and 2,5% respectively and only in re-stenosis cases of were there significant differences between DM and no DM (17,2% as opposed to 8,9%; $p=0,002$). RR-TLR of DM=1,670;IC95%,1,074-2,599; $p=0,002$.

In respect to MACE, their overall rate was 23,1%, with significantly higher incidence in diabetics (29,2% Vs 18,4%; $p=0,002$). Analysis independent of mortality and infarction failed to show significant differences between both groups. RR-MACE of DM=1,830;IC95%, 1,250-2,679; $p=0,002$.

Regarding quality of life, during follow-up angina displayed an overall incidence of 19,9%, significantly higher in diabetics (26,1 Vs 15,2%; $p=0,001$). RR-angina of DM=1,980;IC95%,1,323-2,963; $p=0,001$.

In the multivaried analysis were obtained as TLR predictive factors in diabetic patients: Insulin treatment, BMS implant, and treated lesion calcification. MACE predictors in diabetics were: Insulin treatment, BMS implant, renal insufficiency (creatinine>1,2 mg/dl) and SCASEST.

Finally and in conclusion, diabetic patient evolution after BMS/DES caused more adversity in them than in non diabetics owing basically to excesses in BMS of TLR and higher MACE rate, as well as worse quality of life connected to appearance of angina during follow-up.

In our study the difference in TLR between DM and no DM was 7.3% and we thus reject a null hypothesis inasmuch as the difference found is less than previously established, justifying the statement that clinical evolution continues its course and appears worse in diabetics than in non-diabetics yet in diabetics is better than previously expected.

CAPITULO II

GLOSARIO

CAPITULO II. GLOSARIO.....	21
----------------------------	----

II. GLOSARIO

ACTP: angioplastia coronaria percutánea.

AGL: ácidos grasos libres.

ACV: accidente cerebral vascular.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

BTI: braquiterapia intracoronaria.

CD: arteria coronaria derecha.

CML: células musculares lisas.

CX: arteria circunfleja.

D: arteria rama diagonal.

DA: arteria descendente anterior.

DM: diabetes mellitus.

DM-2: diabetes mellitus tipo 2.

DM-ID: diabetes mellitus insulino dependiente.

DM-NID: diabetes mellitus no insulino dependiente.

ECG: electrocardiograma.

FE: fracción de eyección.

FPA: fibrinopéptido A.

FRC: factor de riesgo coronario.

FVI: función ventricular izquierda.

GPA: glucosa plasmática en ayunas.

GPIIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HMGCoA reductasa: hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

HNF: heparina no fraccionada.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMST: infarto con elevación del ST.

ICC: índice cintura cadera.

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IGF-1: factor de crecimiento insulina like.

IL: interleucina.

IMC: índice de masa corporal.

IVUS: ultrasonidos intravasculares.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

LH: lipasa hepática.

LPL: lipoproteín-lipasa.

NF- κ B: factor de transcripción nuclear.

NO: óxido nítrico.

OM: arteria rama obtusa marginal.

PA: presión arterial.

PAI-1: factor inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno.

PCR: proteína C reactiva.

PPAR γ : receptor gamma activado del peroxisoma proliferador.

QM(R): quilomicrones.

RI: resistencia insulina.

RIS: reestenosis intrastent.

RM: resonancia magnética.

RR: riesgo relativo.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

SM: síndrome metabólico.

SPECT: tomografía por emisión de fotón único.

STC: stent convencional.

STR: stent recubierto.

TC (TAC): tomografía axial computerizada.

TCI: tronco común izquierdo.

TG: triglicéridos.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

TNK: tectecteplase (trombolítico).

TZD: tiazolidonas.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

CAPITULO III

INTRODUCCION

III. INTRODUCCION	26
1. ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS.....	28
2. DEFINICION DE DIABETES MELLITUS, CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y CLASIFICACION.....	34
3. SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS	36
4. RESISTENCIA A LA INSULINA.....	39
4.1. Concepto, fisiología y determinación.....	39
4.2. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.....	41
4.3. Resistencia insulínica en el síndrome metabólico.....	43
5. CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS.....	45
5.1. Alteraciones metabólicas.....	45
5.1.1. Hiperglucemia.....	45
5.1.2. Hipertensión arterial.....	46
5.1.3. Dislipemia.....	48
5.1.4. Obesidad.....	51
5.2. Alteraciones de la coagulación.....	53
5.3. Disfunción endotelial.....	54
5.4. Expresión genética.....	55
5.5. Otros trastornos ligados a la resistencia insulina.....	56
6. INICIO Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD ATROSCLEROTICA EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.	57
6.1. Formación y desarrollo de la placa de ateroma.....	57
6.2. Inflamación, diabetes y aterosclerosis. Marcador de progresión.....	59
6.3. Fisura de la placa aterosclerótica.....	60
6.4. Regresión de la placa de ateroma.....	61
7. CONTROL METABOLICO, ENSAYOS DE PREVENCION Y FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA DEL DIABETICO.....	61
7.1. Medidas generales no farmacológicas.....	61
7.2. Control de la hiperglucemia.....	63
7.3. Tratamiento antihipertensivo.....	65
7.4. Control de la dislipemia.....	67
7.5. Tratamiento antiagregante.....	71
7.6. Betabloqueantes e IECAS.....	72
7.7. Terapia antiinflamatoria.....	73
7.8. Terapia hormonal sustitutiva en la mujer diabética.....	74
8. REVASCULARIZACION CORONARIA Y DIABETES MELLITUS. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA.	74
8.1. Resultados de la angioplastia tras Balón.....	75

8.2. Resultados de la angioplastia tras stent convencional.....	77
8.3. Resultados de la angioplastia tras stent recubierto.....	79
9. REESTENOSIS.	82
9.1. Concepto y estado actual.....	82
9.2. Mecanismo de reestenosis.....	83
9.3. Influencia de la diabetes en la reestenosis.....	85
10. INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA IIB/IIIA EN LA ANGIOPLASTIA DEL DIABETICOS...	86
10.1. Estructura y mecanismo de acción.....	86
10.2. Efecto clínico en los distintos contextos de la cardiopatía isquémica.	87
11. BRAQUITERAPIA INTRACORONARIA.	90
12. STENT LIBERADOR DE FARMADO INHIBIDOR DE LA PROLIFERACION CELULAR.....	92
12.1. Stents liberadores de fármaco antiproliferativo de rapamicina.....	93
12.2. Stents liberadores de fármaco antiproliferativo de paclitaxel.....	94
12.3. Stents de liberación de otros fármacos antiproliferativos.....	95
12.4. Stents liberadores de fármacos antiproliferativos en escenarios no favorables.....	97
12.5. Reestenosis tras la implantación de stents liberadores de fármacos.....	98
12.6. Limitaciones de los STR.....	99
13. IDENTIFICACIÓN DE ENFERMEDAD CORONARIA. TÉCNICAS DE DETECCION Y CUANTIFICACION DE ISQUEMIA Y VIABILIDAD.	102
13.1. Técnicas de estimación de la importancia funcional de la enfermedad coronaria.....	102
13.2. Técnicas de detección y cuantificación de viabilidad.....	103
14. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN EL PACIENTE DIABETICO CON ENFERMEDAD CORONARIA.	105
14.1. Asintomático.....	105
14.2. Cardiopatía isquémica estable.....	106
14.3. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.....	108
14.4. Síndrome coronario agudo con elevación del ST.....	112
14.5. Revascularización en paciente diabético con enfermedad multivaso.....	115
14.6. Controversia de las indicaciones de la angioplastia coronaria en los diabéticos.....	119
15. VALOR DE LA TERAPIA ADYUVANTE DURANTE Y DESPUES DE LA REVASCULARIZACION.	120
15.1. Acido acetilsalicílico y tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel).....	121
15.2. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular.....	122
15.3. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.....	125
15.4. Control de la glucemia después de la revascularización.....	127

III. INTRODUCCION.

1. ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABETICOS.

Es bien conocido que los diabéticos tienen una alta incidencia de enfermedad coronaria y que más del 50% de los adultos diabéticos tienen aterosclerosis coronaria significativa. Esto supone una prevalencia 10 veces superior a la población general (2-4%)¹ lo que convierte a la diabetes en un marcador de enfermedad cardiovascular. La diabetes mellitus se asocia a otras alteraciones metabólicas y no metabólicas, con el nexo patogénico común de la resistencia a la insulina (RI), y que se presentan de forma secuencial o simultánea en un paciente y aceleran el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. A esta situación se ha denominado síndrome metabólico (SM). Además, la mayor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria hace que estos pacientes tengan un peor pronóstico. La principal causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos son las enfermedades cardiovasculares. El 80% de los diabéticos mueren por enfermedad cardiovascular además la mortalidad es el doble en los hombres y el cuádruple en las mujeres diabéticas. Todo ello hace que la revascularización coronaria en el diabético sea frecuente, tanto así, que el 15-25% de las revascularizaciones se realizan sobre diabéticos.

La revascularización coronaria en los pacientes con diabetes mellitus presenta peores resultados iniciales, a medio y largo plazo. Así, se ha demostrado un aumento de la tasa de oclusión de los injertos venosos y una mayor mortalidad inicial y a largo plazo cuando los pacientes son sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario^{2,3,4} y un aumento de la incidencia de reestenosis^{5,6} así como, de eventos adversos mayores y de mortalidad a largo plazo,^{7,8} cuando son sometidos a angioplastia con balón. La diabetes mellitus se comporta como un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad coronaria.

Las comparaciones entre las dos técnicas de revascularización se han centrado principalmente en los pacientes con enfermedad multivaso. Los ensayos clínicos han mostrado que ambas técnicas tienen un efecto a largo plazo similar sobre la mortalidad y la incidencia de infarto en estos pacientes^{2,9,10,11,12}, pero, esto no parece ser igual en los diabéticos. Aunque algunos estudios de cohortes no encontraron diferencias en la mortalidad a 5 años¹³, otros sugerían una evolución peor en los diabéticos tratados con angioplastia^{2,14}.

La revascularización coronaria en diabéticos ha suscitado un gran interés y controversia desde la publicación de los resultados del estudio BARI en 1996. En este

estudio, realizado en pacientes con enfermedad multivaso, el subgrupo de diabéticos tratados con angioplastia tenía, a los 5 años, una mortalidad casi cuatro veces superior (20,6%) que los asignados a revascularización quirúrgica (5,8%)². Estos resultados fueron corroborados por los estudios realizados por la Universidad de Emory⁵ cuya mortalidad ajustada en un seguimiento de 10 años fue un 35% mayor en los pacientes con diabetes insulínica y enfermedad coronaria multivaso tratados con angioplastia (64%) en relación con los operados (53%).

Este hallazgo llegó a cuestionar la utilidad de la angioplastia en el seno de los diabéticos con enfermedad multivaso³. Sin embargo, las conclusiones de estos estudios no son definitivas por dos motivos. El primero, porque no concuerdan con los resultados de otros estudios posteriores en los que la mortalidad a los 5 años fue similar en los diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia o con cirugía. El análisis de datos de la Universidad de Duke¹³ y el registro del estudio BARI¹⁵, muestran un diseño diferente donde el tratamiento no es elegido al azar sino seleccionado y adecuado para cada paciente. El segundo, porque la angioplastia coronaria ha cambiado sustancialmente en los últimos años con la introducción y generalización del uso del Stent,^{16,17} los fármacos antiplaquetarios que actúan sobre los receptores plaquetarios IIb/IIIa y recientemente con el uso de stents liberadores de fármacos antiproliferativos.

Los resultados actuales de la angioplastia en los diabéticos podrían ser, por tanto, diferentes.

El stent disminuye la incidencia de reestenosis y mejora la evolución clínica a corto y medio plazo con relación a la angioplastia con balón^{16,18,19}. En el contexto de enfermedad multivaso, los resultados a un año del estudio ARTS-1, muestran similar mortalidad e incidencia de infarto entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica y los sometidos a angioplastia con stent y una disminución en la tasa de revascularización tardía en los pacientes tratados con stent en comparación a otros estudios clínicos con angioplastia balón. A largo plazo los eventos relacionados con el Stent son excepcionales^{20,21} y no se ha detectado deterioro del diámetro luminal a partir del año del implante²². Los datos del ARTS 1 y ERACI II^{23,24}, muestran a 2-3 años de seguimiento, una supervivencia sin muerte, infarto ni accidente cerebrovascular igual en ambas estrategias, pero con una mayor necesidad de nueva revascularización en el grupo de tratamiento percutáneo principalmente en diabéticos. El mecanismo a través del cual el stent reduce la reestenosis ha podido ser conocido a través de estudios con ecografía intravascular²⁵. El stent anula o disminuye el retroceso elástico inmediato y evita el remodelado parietal desfavorable. Aunque

parece incrementar ligeramente la respuesta hiperplásica, la ganancia inicial que se obtiene al disminuir el retroceso elástico y el efecto beneficioso que se produce sobre la evolución de la luz al favorecer un remodelado positivo, compensa la disminución del diámetro luminal que se produciría en el seguimiento por el incremento de la hiperplasia. Estudios con ecografía intravascular²⁶ han permitido también conocer que el principal mecanismo del incremento de la reestenosis en los diabéticos es una exagerada hiperplasia intimal. Los diabéticos tienden a tener vasos con un diámetro luminal más reducido y, este hecho ha demostrado ser un factor predictor de reestenosis^{6,27,28}. En los pacientes diabéticos en los que parece existir una respuesta hiperplásica superior tras la angioplastia con balón que en los pacientes no diabéticos, el implante de un stent que también induce más hiperplasia, podría contrarrestar los otros efectos positivos del uso de las endoprótesis coronarias. De acuerdo con esto, el efecto clínico y angiográfico favorable que ha sido demostrado tras la implantación de stent podría no ocurrir en los diabéticos.

Desde el punto de vista angiográfico, diversos estudios han demostrado que el stent en los diabéticos también disminuye la incidencia de reestenosis en relación con la angioplastia con balón^{29,30}. En los 92 diabéticos incluidos en los estudios STRESS I y II, la incidencia³¹, de reestenosis angiográfica fue del 24% en los pacientes aleatorizados a tratamiento con stent y del 60% en los asignados a angioplastia con balón²⁹.

Aunque algún estudio³¹ ha mostrado una tasa de reestenosis angiográfica dicotómica similar en diabéticos y no diabéticos, otros de mejor diseño observan una incidencia mayor en los pacientes diabéticos^{5,32,33}, comportándose la diabetes como un factor predictor independiente de reestenosis angiográfica post-stent³². Desde un punto de vista clínico, el riesgo de eventos adversos mayores iniciales fue el doble en los pacientes diabéticos^{5,6,34,35}, especialmente en los insulino dependientes. Al año, la supervivencia libre de eventos cardiacos adversos mayores fue significativamente menor en los pacientes con diabetes mellitus y la mortalidad fue cuatro veces superior en los diabéticos³⁶. Otro aspecto interesante en la relación de los resultados del stent y la diabetes es el efecto del tipo de diabetes en la evolución. Aunque Schofer et al³⁷ no encontraron diferencias en la incidencia de reestenosis angiográfica, el grupo de Washington, en el estudio más amplio publicado³⁵, observó que la evolución clínica de los pacientes diabéticos no insulino dependientes es similar a corto y medio plazo a la de los no diabéticos, pero no ocurre así en los diabéticos insulino dependientes en los que los resultados iniciales a corto y medio plazo son claramente peores a los de los no diabéticos. Kastrati et al³² demostró que la diabetes es un factor predictor independiente de reestenosis tras el implante de stent. También sabemos que la

reestenosis es mayor cuando se asocian determinados factores relacionados independientemente con la reestenosis intrastent como el tamaño del vaso, estenosis residual y enfermedad coronaria extensa^{34,35,38,39}.

Sin embargo, durante los últimos años hemos asistido a una revolución en el intervencionismo coronario de los pacientes diabéticos, como son la utilización de fármacos que inhiben la glucoproteína antillb/IIIa, nuevas endoprótesis recubiertas de sustancias inhibitoras de la hiperplasia intimal y mejoras en la prevención secundaria. Los bloqueadores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas han demostrado mejorar los resultados iniciales y a largo plazo de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria con y sin stent, especialmente en los diabéticos⁴⁰. El efecto beneficioso se produce tanto en situaciones estables como en síndromes coronarios agudos^{40,41}, con una reducción de la mortalidad a los 30 días del 70% y al año del 45%.

Se han analizado los resultados clínicos en el subgrupo de diabéticos de tres grandes ensayos en los que se utilizó abciximab (EPIC, EPILOG y EPISTENT), en los que se observó una disminución de la mortalidad en los pacientes que recibieron antillb/IIIa frente a los diabéticos que no lo recibieron⁴⁰. El abciximab mejora el pronóstico de una población diabética no seleccionada sometida a ICP a expensas de una menor necesidad de revascularización del vaso diana durante el seguimiento⁴².

Los resultados a largo plazo en la población diabética de los estudios con eptifibatide (ESPRIT) y tirofiban (TARGET) indican que no se trata de un efecto exclusivo del abciximab sino que es extensible a otros antillb-IIIa.

Con la reciente introducción de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos o también llamados stents recubiertos (STR) se ha dado un paso gigante en la reducción de la reestenosis intrastent, sobre todo en pacientes diabéticos, y en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. En la actualidad hay varios fármacos disponibles, aunque la mayor parte de los datos proceden de estudios aleatorizados con rapamicina y paclitaxel^{43,44} que muestran, en el subgrupo de pacientes diabéticos, una reducción global a los 9 meses de la tasa de reestenosis angiográfica del 80%. A su vez, la necesidad de nueva revascularización oscila, según los estudios, entre el 2-7% y el 20-56% ($p < 0,001$) entre los tratados con stent recubierto frente a los tratados con stent convencional. En un estudio reciente de Sabaté et al⁴⁵ realizado en pacientes diabéticos aleatorizados para recibir stent recubierto con rapamicina frente a stent convencional, se ha observado una disminución de la tasa de reestenosis del 5 frente al 31% ($p < 0,0001$) y una disminución de nueva revascularización del 7,5 frente al 31% ($p < 0,0001$).

Los buenos resultados obtenidos con la utilización de stents recubiertos con fármacos^{43,44}, pone de nuevo en cuestión la utilidad práctica de los datos conocidos

hasta el momento. El estudio ARTS 2⁴⁶, en el que se comparan los datos conocidos del estudio ARTS 1 con los de un grupo de pacientes con afectación multivaso pero con un peor perfil clínico tratados con stents recubiertos. La cifra de complicaciones al mes en los pacientes del ARTS 2 fue del 2,8%, frente al 4,1 y 8,2% en los grupos quirúrgico e intervencionista, respectivamente, del estudio ARTS 1. A su vez, la tasa de eventos mayores a los 6 meses fue del 5,3% en el ARTS 2 frente al 9,0 y 20% en los grupos quirúrgico y percutáneo del ARTS 1, respectivamente, debido a una disminución significativa de la necesidad de una nueva revascularización por reestenosis.

Para determinar cuál es la mejor estrategia de revascularización, si la angioplastia o la cirugía coronaria, se efectuaron múltiples estudios aleatorizados en los que se incluyó a más de 5.000 pacientes⁴⁷. La mayoría de ellos, sin embargo, fueron efectuados en épocas en las que no se utilizaban los stents y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa de forma sistemática por lo que, si bien los resultados a 1-3 años eran similares en términos de muerte y/o infarto, a largo plazo el beneficio se decantaba por la cirugía, especialmente por una menor necesidad de nueva revascularización. Este beneficio era aún más evidente en los pacientes diabéticos.

Con la utilización de los potentes fármacos antiplaquetarios, la generalización en el uso del stent y la aparición del stent fármacoactivo, ha aumentado la complejidad de las lesiones y de los pacientes con una angioplastia multivaso, sin que haya habido un empeoramiento de los resultados inmediatos y medio plazo en términos de mortalidad y/o infarto hospitalario, más bien todo lo contrario. En los pacientes con enfermedad multivaso y de alto riesgo para la cirugía, la estrategia intervencionista con stent supone una alternativa eficaz a medio plazo, con unas tasas de complicaciones inmediatas hospitalarias significativamente menores que con la opción quirúrgica, como muestran los datos publicados del estudio AWESOME⁴⁸. A largo plazo tenemos los datos de varios estudios aleatorizados entre cirugía y angioplastia con stent (ARTS 1 y ERACI II)^{23,24} donde la supervivencia libre de eventos (muerte, infarto y ACV) es igual en ambas estrategias, pero con una mayor tasa de revascularización del segmento tratado en el grupo de angioplastia. Los resultados a largo plazo del ARTS 2, iguala la necesidad de nueva revascularización en el grupo tratado con stent recubierto y quirúrgico, sin embargo, la supervivencia es discretamente superior para la cirugía en el grupo de los diabéticos.

Una cuestión importante que afecta a los resultados a largo plazo no es tanto el modo de revascularización, sino si ésta es o no completa, ya sea desde un punto de vista anatómico (revascularización de todas las estenosis > 50% en vasos \geq 2,0 mm) o

funcional (revascularización sólo de las lesiones que causen isquemia). Datos del estudio EAST⁴⁹ sugieren que cuando una revascularización funcional equivalente se obtiene con angioplastia y cirugía, los resultados a largo plazo serán los mismos. Del mismo modo, cuando la función está disminuida, especialmente en los pacientes diabéticos, estará justificada una revascularización anatómicamente completa, mientras que si aquélla es normal, puede ser suficiente con una revascularización funcionalmente completa.

Independientemente de los avances en la cardiología intervencionista es fundamental la optimización del tratamiento médico post-ACTP en estos pacientes. El control de cifras de glucemia, así como estatinas, IECAS y beta bloqueantes se consideran tratamiento base de estos pacientes. Mantener un buen control de las cifras de glucosa postintervencionismo, así como el reconocimiento de los llamados estados «prediabéticos», o de resistencia a la insulina, en los que una ligera elevación de la cifra de glucosa en ayunas o de la hemoglobina A1c^{50,51} está asociada con un incremento del riesgo de muerte, reestenosis y necesidad de nuevas revascularizaciones.

Los nuevos fármacos antidiabéticos, las tiazolidinonas (TZD), aumentan la sensibilidad a la insulina, y por sus propiedades antiinflamatorias, disminuyen el desarrollo o progresión de la arteriosclerosis y también la reestenosis^{52,53}.

La mayoría de los datos disponibles en revascularización percutánea en el paciente diabético, con el arsenal terapéutico moderno, proceden de grandes estudios aleatorizados con estrictos criterios de inclusión y exclusión. Existen pocos datos referidos al “mundo real”, sin criterios de selección, en cuanto a la evolución clínica a largo plazo de pacientes diabéticos sometidos a ACP con los medios y conocimientos actuales. Se sabe que los diabéticos se benefician del STR pero también es cierto que la incidencia de reestenosis tras STR, en determinados tipos de lesiones, es pequeña. Por otro lado, se ha publicado recientemente que el STR produce más trombosis tardías, y hoy día su seguridad y eficacia sólo está contemplado por la FDA en aquellas situaciones en las que se realizaron los ensayos clínicos (representan <20% de la práctica real). Actualmente, el uso del STR se encuentra entre un 40-60%, por lo que en los laboratorios de hemodinámica se utiliza tanto el stent recubierto como el stent convencional, elegidos a criterio del operador según la evidencia científica y la anatomía coronaria. Nuestro estudio tiene como objetivo fundamental analizar, actualmente, la evolución a largo plazo de pacientes diabéticos sometidos a angioplastia coronaria y stent (convencional y/o recubierto a elección del operador).

2. DEFINICION DE DIABETES MELLITUS, CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y CLASIFICACION.

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia inapropiada, determinada fundamentalmente por dos procesos, por un lado, la Resistencia a la Insulina (RI) a nivel de las células diana (bien sea nivel de tejido muscular, adiposo o hígado) y, por otro, el fracaso de las células beta pancreáticas que intentan compensar esta resistencia de los tejidos a la acción insulínica, aumentando la secreción de insulina por el páncreas. Existe además un deterioro y disminución de las células beta. Todo ello da lugar a una enfermedad crónica de tipo microvascular, neuropática y macrovascular⁵⁴. La resistencia a la insulina se produce por la obesidad y la inactividad física, asociadas a una susceptibilidad genética; el defecto en la secreción de insulina se debe a la combinación de una susceptibilidad genética y al efecto de la edad avanzada.

La dificultad radica en definir la glucemia inapropiada. Varios grupos de trabajo han llegado a la conclusión de que la glucemia inapropiada es aquella que conduce a las complicaciones de la diabetes. Se eligió la retinopatía como complicación principal debido a que es propia de la diabetes, es fácil de cuantificar y constituye la complicación crónica más frecuente.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) a las 2 horas de la administración de glucosa se asocia a la aparición de una retinopatía diabética en el plazo de 5-10 años. En 1979, se propuso (aunque no se midió) que esto correspondía a una glucosa plasmática en ayunas (GPA) de 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Posteriormente se ha comprobado que este valor es erróneo. Varios estudios recientes han indicado que las cifras de GPA de entre 120 y 126 mg/dl (6,7 y 7,0 mmol/l) son comparables a la concentración de 200 mg/dl a las 2 horas de la administración de glucosa y se asocian a la posterior aparición de retinopatía. Estos datos han conducido al establecimiento de un nuevo conjunto de criterios para el diagnóstico de la diabetes.

2.1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS

Los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus (recomendados por el comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus de acuerdo a la OMS y el Grupo Nacional de Datos de Diabetes)⁵⁵ son:

-Síntomas de diabetes y determinación ocasional de una concentración de glucosa en plasma ≥ 220 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l). Ocasional se define como cualquier hora o día sin

tener en cuenta el tiempo transcurrido tras la última comida. Los síntomas clásicos de la diabetes son los siguientes: poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada.

-Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l). En ayunas se define como la ausencia de consumo de calorías durante un mínimo de 8 horas.

-Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La prueba debe realizarse tal como describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Los criterios 2 y 3 deben confirmarse mediante la repetición de las pruebas en un día distinto. Al volver a definir los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus, se hizo necesario establecer unos grados intermedios de tolerancia a la glucosa. Posteriormente se definen las categorías de tolerancia a la glucosa expresadas según los valores de glucosa plasmática en ayunas o según las concentraciones obtenidas a las 2 horas de la administración de glucosa. La razón para definir el deterioro de la glucosa en ayunas o el deterioro de la tolerancia a la glucosa es que ambos grados de intolerancia a la glucosa predicen la futura aparición de una diabetes y que ambos se asocian a una resistencia a la insulina y un aumento de los factores de riesgo cardiovasculares.

Existen distintas categorías de tolerancia oral a la glucosa:

Glucosa plasmática en ayunas:

-Normal: < 110 mg/dl ($< 6,1$ mmol/l).

-Deterioro de la glucosa en ayunas: ≥ 100 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l) y < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l)

-Diabetes: ≥ 126 mg/dl ($7,0$ mmol/l).

Glucosa plasmática a las 2 horas de sobrecarga oral (prueba de tolerancia a la glucosa oral):

-Normal: < 140 mg/dl ($7,8$ mmol/l)

-Deterioro de la tolerancia a la glucosa; intolerancia a la glucosa oral: ≥ 140 mg/dl ($7,8$ mmol/l) y < 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l).

Diabetes

- ≥ 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l).

Los nuevos criterios diagnósticos no crean un mayor número de personas con el diagnóstico de diabetes, sino que facilitan el establecimiento de este diagnóstico en un conjunto más amplio de individuos diabéticos no diagnosticados al utilizar la GPA en

vez de exigir la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Así por ejemplo, la prevalencia total de la diabetes en los adultos de 40-74 años de edad de Estados Unidos es de un 14,26%. Los pacientes diabéticos no diagnosticados que serían detectados mediante la determinación de la glucosa a las 2 horas de la sobrecarga oral, utilizando un valor ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) serían un 6,34%. Aproximadamente dos terceras partes (4,35%) de ellos son detectados mediante una GPA ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l). Tan sólo una tercera parte (2,35%) son detectados mediante una GPA ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l).

2.2. CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS.

La nueva clasificación de los pacientes con diabetes se basa en la etiología. Esta nueva clasificación elimina los términos de insulinodependiente y no insulinodependiente y los sustituye por las denominaciones de diabetes tipo 1 y tipo 2⁵⁵. La diabetes tipo 1 es la que se caracteriza por un déficit absoluto de insulina. La mayor parte de estos pacientes presentan una destrucción de sus células β por un mecanismo autoinmune, pero en algunos casos hay un proceso desconocido o idiopático que conduce a una pérdida de las células β .

La diabetes tipo 2 es la forma clásica, con diversos grados de resistencia a la insulina y un déficit relativo de secreción de esta hormona.

Otros tipos específicos, de causa conocida incluyen: defectos genéticos de la función de las células B; defectos genéticos de la acción de la insulina; enfermedades del páncreas endocrino; endocrinopatías; inducida por fármacos o productos químicos; infecciones; formas infrecuentes de diabetes autoinmune; otros síndromes genéticos que se asocian a veces a la diabetes.

La diabetes gestacional, continúa siendo el cuarto tipo, y es la que se inicia o se identifica por primera vez durante el embarazo.

La más frecuente de todas ellas es la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) y la que más asocia patología cardiovascular siendo ésta la causa más frecuente de muerte de los DM-2. Puede darse tanto en niños como en adultos y se asocia con frecuencia a la obesidad. Alrededor del 90% de los pacientes diabéticos tienen esta forma. Se manifiesta de manera característica en edades medias o avanzadas.

3. SINDROME METABOLICO Y DIABETES MELLITUS.

El síndrome metabólico (SM) se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, ya que incrementa la prevalencia de la diabetes tipo 2 hasta 5 veces y la de las enfermedades cardiovasculares (ECV) hasta 2-3 veces⁵⁶.

La creciente epidemia de diabetes tipo 2 y ECV en todo el mundo (especialmente en los países desarrollados) parece una razón suficiente para identificar y tratar a las personas que presentan el SM y reducir el riesgo cardiovascular.

Se denomina SM al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c HDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia. Esta acumulación secuencial o no de alteraciones tienen como nexo común fisiopatológico la resistencia a la insulina que promueve y acelera la aterogenia (proceso inflamatorio crónico macrovascular de características propias) y provoca la aparición clínica de serias consecuencias (cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía ocluyente de extremidades inferiores). Sin embargo, la resistencia a la insulina y el SM no son sinónimos, el primer término designa una situación fisiopatológica y el segundo se refiere a una circunstancia clínico-epidemiológica de alto riesgo vascular e influye en la decisión diagnóstica y terapéutica.

La prevalencia del SM en la población general es del 24% (en varones del 22,8% y en mujeres del 22,6%) según la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III)⁵⁷ y aumenta con la edad, superando el 40% en los mayores de 60 años⁵⁸, y en pacientes con cardiopatía isquémica o patología vascular alcanza el 50% y además su presencia empeora el pronóstico, más aún en pacientes diabéticos⁵⁹. En España, el Registro Nacional del SM (MESYAS)⁶⁰, promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología, la prevalencia bruta del SM fue del 10,2% (población trabajadora activa).

La asociación de DM y SM no sólo aumenta la incidencia de enfermedad coronaria sino además ésta es más difusa y agresiva y con un pronóstico peor. Se sabe que la presencia de varios componentes del síndrome metabólico se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. En el estudio realizado por Gimeno Orna et al.⁶¹, la presencia simultánea de 4 componentes integrantes del SM incrementó significativamente el riesgo de enfermedad global (riesgo relativo RR=5,0; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,6-15,9; p=0,006) y coronaria (RR=7,4; IC del 95%, 1,3-41,1; p=0,02), pero no el cerebrovascular. Además, los estudios europeos (Framingham⁶² y WOSCOPS⁶³) han relacionado la Proteína C Reactiva (PCR) con

mayor incidencia de complicaciones vasculares, sobre todo con valores elevados de PCR (>3mg/l).

El SM es poligénico, multifactorial en su origen y los criterios de definición están internacionalmente consensuados. Desde la primera definición oficial del SM realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁴ en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas son las de la European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)⁶⁵ y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) en 2001⁶⁶. Finalmente, la versión actualizada de la definición ATP-III⁶⁷ publicada por la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute en 2005 y los nuevos criterios propuestos por la Internacional Diabetes Federation (IDF)⁶⁸ permiten establecer el diagnóstico de SM básicamente en los mismos pacientes. Además no sólo los criterios son idénticos sino que también lo son sus recomendaciones respecto al tratamiento clínico.

A continuación se muestra la definición ATP-III, actualizada, donde la presencia de 3 de los 5 criterios constituyen el diagnóstico de SM:

- Incremento del perímetro de la cintura (102 cm en varones y 88 cm en mujeres).

- Elevación de los triglicéridos: (150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.

- Disminución de c- HDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en mujeres, o en tratamiento farmacológico.

- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica o en tratamiento farmacológico.

- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o en tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

En cuanto al perímetro de la cintura, en los adultos estadounidenses de origen no asiático se acepta 94 cm-102 cm para varones y 80-88 cm para mujeres. Y en las personas de origen asiático-americano se acepta 90 cm en varones y 80 cm en mujeres.

Hay que tener en cuenta que la prevalencia del SM depende de la definición de los componentes que lo conforman. Los estudios que utilizan la definición de la ATP III e IDF tienen más interés clínico y práctico ya que las anteriores tienen una serie de limitaciones.

La definición de SM propuesto por la OMS tiene una gran limitación debido a la necesidad de una complicada técnica del “pinzamiento” euglucémica-

hiperinsulinémica para determinar la sensibilidad frente a la insulina lo que hacía imposible su utilización en la práctica clínica.

El EGIR desarrolló una versión modificada basada en las concentraciones de insulina en ayunas para determinar la resistencia a la insulina. En ambas, los pacientes diabéticos fueron excluidos, dado que la disfunción de las células beta hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición ATP-III de la NCEP en el 2001, la versión actualizada de la ATP-III de 2005 y la propuesta por la IDF, no incluyen una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina, consideran a todos los componentes del SM por igual y se puede determinar fácilmente en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación.

4. RESISTENCIA A LA INSULINA.

4.1. CONCEPTO, FISILOGIA Y DETERMINACION.

El concepto de resistencia a la insulina según la definición aportada por el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, viene expresado como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Afecta al metabolismo de los lípidos y de las proteínas, la función del endotelio vascular y la expresión genética. Por los datos epidemiológicos de que disponemos se puede presumir que la RI es un factor independiente para la enfermedad cardiovascular.

Ambos términos, SM y RI, no deben confundirse. El SM es uno de los síndromes clínicos asociados a RI y ésta constituye un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular⁶⁹. Se sabe que la RI es el proceso fisiopatológico común al conjunto de factores de riesgo cardiovascular⁷⁰.

-Fisiología o mecanismo de acción de la insulina:

Para comprender mejor el mecanismo causante de la RI., es conveniente hacer un breve repaso de la acción de la insulina por la que se explican todas sus funciones biológicas.

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica del ser humano. Sintetizada en las células beta de los islotes pancreáticos, es secretada a la sangre y con posterioridad se une a sus receptores para realizar sus funciones. Se une al dominio de las subunidades alfa del receptor de insulina situado en la vertiente externa

de la membrana celular. Esta unión activa el receptor mediante la autofosforilización de los residuos tirosincinasa de las subunidades beta, situadas en la cara interna de la membrana. Una vez activado el receptor, se produce un aumento de la actividad catalítica tirosincinasa de la subunidad beta que, a su vez, fosforila diversos sustratos proteínicos endógenos: IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4 (insulin receptor substrate) , GAB, Cbl y Shc. Estas proteínas de acoplamiento activadas transmiten la señal principal al interior celular, a través de interacciones proteína-proteína adicionales, desencadenándose una serie de reacciones en cascada y reacciones de fosforilización-desfosforilización, catalizadas por enzimas, como la subunidad reguladora p85 de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-cinasa). La activación de la subunidad catalítica de la PI 3-cinasa promueve la captación de glucosa estimulada por insulina y la translocación de las vesículas GLUT-4 hacia la membrana plasmática, su acción antilipolítica, la activación de los ácidos grasos y la regulación de otras muchas facetas del metabolismo intermediario.

Por otro lado, las moléculas IRS también activan otros receptores intracelulares de la acción de la insulina, como el Grb-2 (receptor del factor de crecimiento ligado a la proteína-2).

La proteína Shc, otro sustrato receptor de insulina, activada por tirosinfosforilización a través de la vía Grb-2 y SOS, conducen a la activación de vías Ras/ MAP, que estimulan la ruta de señalización mitogénica y promueven el crecimiento y la proliferación celulares.

Parece ser, por tanto, que la regulación del metabolismo intermediario, por un lado, y la estimulación del crecimiento y proliferación celular, por otro, siguen caminos diferentes, disociándose rápidamente.

-Determinación de resistencia a la insulina:

Existen muchas técnicas para la determinación de la resistencia a la insulina, pero la mayoría sólo se llevan a cabo en el ámbito de la investigación:

- El Test de la Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG) y el Test de Tolerancia Intravenosa a la Glucosa (TTIVG) son pruebas sencillas que proporcionan datos indirectos y poco específicos de la resistencia a la insulina.

- Para una cuantificación más exacta son necesarias técnicas de investigación más precisas:

- Técnica del Modelo Mínimo (HOMA): administración endovenosa de glucosa, seguida de un muestreo frecuente de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina⁷¹.

-Técnica de Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico: el método más generalizado para determinar la Resistencia a la insulina. Se infunde insulina a un ritmo constante para elevar la concentración de insulina circulante hasta la deseada. Se toman muestras plasmáticas e intervalos regulares y se ajusta de manera continua una infusión variable de glucosa para mantener la concentración de glucosa constante. Puesto que la concentración de glucosa no varía, la cantidad de glucosa captada por todas las células del organismo debe ser equivalente a la cantidad de glucosa infundida⁷².

-La utilización de Isopos de Glucosa (o precursores de la glucosa) puede proporcionar conocimientos importantes sobre la cinética, las vías de producción y eliminación de glucosa. Suele realizarse junto con las otras técnicas.

4.2. PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es un trastorno metabólico complejo, de patogenia multifactorial y poligénica, que se asocia frecuentemente con obesidad y otros componentes del SM. Hay un componente hereditario muy claro sobre el que probablemente influyen diversos factores ambientales, como la alimentación, el sedentarismo, el tabaco, el alcohol, etc. Existe evidencia de una fuerte predisposición genética, como la concordancia para presentarla en gemelos idénticos, el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más en familiares de primer grado)⁷³ y las diferencias entre grupos étnicos. La identificación de genes asociados con el desarrollo de la diabetes es particularmente difícil. Los defectos genéticos enmarcados en la DM2 y la RI no son en un gen, sino que hay un cierto polimorfismo y muchos genes pueden estar involucrados: GLUT-1, GLUT-4, Hexocinasa II, Fosfofructocinasa, Glucógeno-sintetasa, Calpaína 10⁷⁰. Estos genes codifican proteínas implicadas en las señales postreceptor y para enzimas claves del metabolismo intermediario⁷⁴.

La DM2 se caracteriza, fisiopatológicamente, por dos hechos: la RI y el deterioro de la función de las células beta pancreáticas. Es probable que la RI preceda al inicio de la enfermedad en varios años, por lo que la DM2 no siempre es el inicio del SM. Aunque no todos los sujetos con RI desarrollan diabetes, se sabe que la RI es el factor predictivo más seguro para el desarrollo de la DM2 y que la mayor parte de estos pacientes y sus familiares de primer grado no diabéticos la presentan^{75,76}

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada en el prerreceptor, el receptor o el posreceptor aunque numerosos autores han establecido que los defectos fundamentales de la acción de la insulina tienen lugar a

nivel del post-receptor^{76,74}. Estos comprenden el transporte y oxidación de la glucosa y el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.

El Componente genético se asocia a una reducción de movilización de GLUT-4⁷⁷. La GLUT-4 transporta glucosa a través de la membrana plasmática en músculo y grasa. La influencia genética es notoria, ya que la tasa de concordancia para la diabetes en los gemelos monocigóticos con DM-2 se aproxima al 100%. No se ha observado ninguna relación HLA en la DM-2 y no se considera que los mecanismos autoinmunitarios tengan ninguna importancia. En este mecanismo juega un papel determinante la enzima fosfatidilinositol 3 kinasa (PI-3 Cinasa) que tras su fosforilación es la responsable del transporte de glucosa por su acción sobre la GLU-4, síntesis de glucógeno, síntesis de proteínas, antilipolisis y expresión genética.

Se conoce también que la hiperglucemia crónica y los ácidos grasos libres aumentan la resistencia a la insulina y que el bloqueo del TNF aumenta la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, esta alteración a nivel celular se traduce en una interacción compleja entre 3 órganos: músculo, hígado y páncreas⁷⁸

En el músculo, el defecto fundamental es un descenso de la captación de glucosa estimulada por la insulina.

En el hígado, se produce un aumento del índice de producción de glucosa en el estado de post-absorción (o en ayunas), que determina la concentración de glucosa plasmática en ayunas.

En el páncreas, hay un defecto relativo de la secreción de insulina. Aunque la producción de insulina diaria total por el páncreas está aumentada ésta es insuficiente para prevenir la hiperglucemia. La insulina plasmática en ayunas suele estar elevada, aunque este índice puede ser normal en pacientes con diabetes más graves.

Se describen una serie de estados hasta la aparición de la diabetes clínica. La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora) que, mediante la estimulación de la utilización periférica de glucosa y la disminución de la producción de glucosa hepática, mantendría la euglucemia. Sería la fase de RI compensada. Con el tiempo, este mecanismo fracasa, y aparecen de manera gradual diferentes estados de hiperglucemia a pesar del hiperinsulinismo compensador, se trata la fase de RI descompensada. En el estadio inicial de la hiperglucemia (p.e., intolerancia a la glucosa) los niveles de insulina circulante todavía se mantienen bastante elevados durante todo el día.

La progresión desde la tolerancia normal hasta la diabetes franca es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula beta⁷⁹(fig. 1). Un hecho interesante es que

en el momento del diagnóstico de la DM2 se ha perdido hasta un 50% de la función de dichas células.

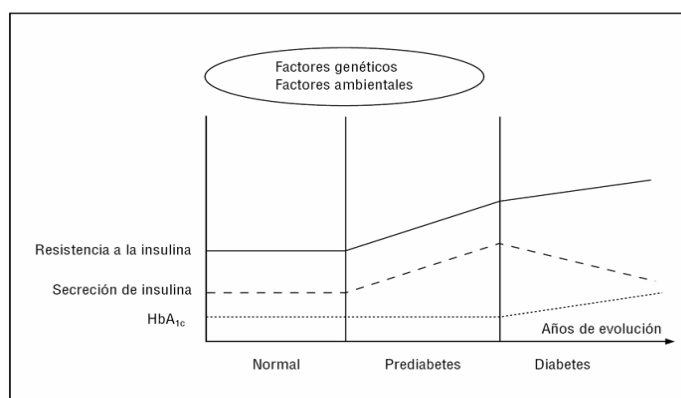


Fig. 1. Mecanismo patológico de la diabetes mellitus tipo 2.

En un estadio posterior, a medida que la hiperglucemia se agrava y el paciente desarrolla diabetes clínica, los niveles de insulina pueden mantenerse elevados o descender hacia los valores normales o inferiores.

Los estados que preceden, durante un tiempo variable y generalmente prolongado, a la diabetes clínica, reconocidos como «prediabetes» (alteración de la glucosa en ayunas y la ITG)⁸⁰, ejercen una acción deletérea, durante este tiempo, sobre diferentes órganos, por acción de la glucotoxicidad. Esto explicaría la presencia de lesiones macrovasculares y microvasculares diabéticas y de otras alteraciones del SM en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, como hipertensión arterial, dislipemia, etc., y justificaría, entre otras razones, su detección precoz. Las complicaciones microvasculares se inician con la presencia de hiperglucemia, mientras que las macrovasculares suceden durante el estado de prediabetes.

Hay que tener en cuenta, además, que diferentes estudios han demostrado que es posible frenar e incluso revertir hacia la normalidad, en aproximadamente un tercio de los casos, los estados prediabéticos, y sobre todo la ITG, mediante los cambios en el estilo de vida⁸¹, la corrección mediante fármacos^{82,83} o la modificación de otros factores asociados, como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, etc^{84,85}.

4.3. RESISTENCIA INSULINICA EN EL SINDROME METABOLICO.

Se ha postulado que el trastorno inicial ocurre en el adipocito y que consiste en una incapacidad de almacenar ácidos grasos y triglicéridos (moléculas básicas de reserva energética) secundaria a una alteración genética y precipitada por factores ambientales, dietas hipercalóricas y sedentarismo. La tendencia fisiológica es el

almacén de TG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI de dichos tejidos⁸⁶.

La genética del síndrome metabólico es compleja. En una revisión reciente se recogieron 44 loci asociados con la obesidad en estudios genómicos y de ligamiento. Las regiones 3p, 15p y 18q están relacionadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parece asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad.

El principal contribuyente al desarrollo de RI en el SM es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina.

Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas. En el hígado aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina.

Los motivos por los que los tejidos disminuyen la sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la resistencia insulínica. El perímetro abdominal, que es otro de los criterios diagnósticos de SM, es uno de los mejores estimadores de la grasa intraabdominal y puede ser medido de forma sencilla. Según un estudio realizado en España, el perímetro abdominal se asocia de forma estrecha e independiente con la resistencia insulínica (odds ratio [OR] = 2,4), estimada por el método HOMA^{87,88,71}, junto con la hipertrigliceridemia (OR = 2,7). Además, el perímetro abdominal, la resistencia insulínica y la edad eran las únicas variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de SM, aunque no se incluyó la HTA en los modelos multivariados.

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas).

También se ha comprobado que el depósito patológico puede realizarse en adipocitos periféricos anormalmente grandes. El efecto del tamaño del adipocito en el riesgo del desarrollo de DM parece ser independiente y aditivo al efecto de la insulinoresistencia⁸⁶. Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertrigliceridemias severas, hígado graso y DM. Del mismo modo ocurre en los pacientes infectados por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que muestran algunas características del SM.

El siguiente esquema muestra la fisiopatología e interrelación entre la obesidad, resistencia a la insulina y desarrollo del síndrome metabólico.

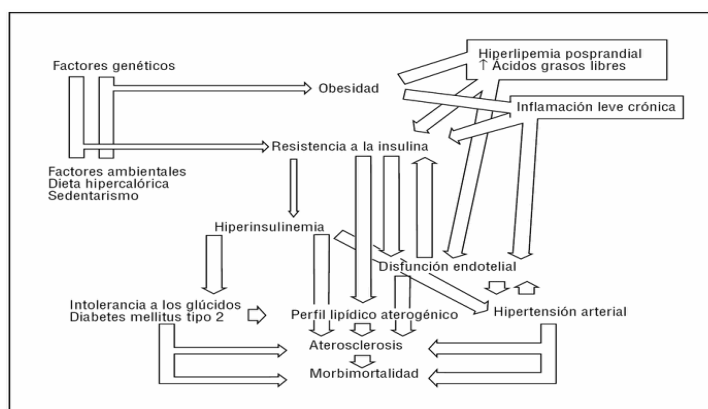


Fig. 1. Proceso fisiopatológico del síndrome metabólico

Además la obesidad es la responsable de un proceso inflamatorio crónico leve a través de las distintas sustancias producidas por el adipocito y que causan resistencia a la insulina y disfunción endotelial.

5. CONSECUENCIAS DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y DM TIPO 2.

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia e indirectamente la hiperglucemia, producen una serie de alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas, en la función del endotelio vascular y en la expresión genética de proteínas que conducen al desarrollo precoz, difuso y agresivo de la enfermedad aterosclerótica.

5.1. ALTERACIONES METABOLICAS

Numerosos estudios prospectivos demuestran que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, aparecen muchos años antes que la hiperglucemia. La primera

alteración es la hiperinsulinemia, en gran parte asintomática y, además, no se detecta. Más adelante, se produce un aumento de los triglicéridos, que va seguido del aumento de la glucemia a las 2 horas, y finalmente, en ayunas. Durante este intervalo asintomático, la presión arterial y los triglicéridos aumentan mientras el HDL-colesterol disminuye. La aterogénesis empieza durante este período como consecuencia de la expresión de múltiples factores de riesgo metabólicos y evoluciona lentamente. En este aspecto, la cuenta atrás para los pacientes diabéticos empieza mucho antes de que aparezca la diabetes clínica. En cuanto a las alteraciones metabólicas que aparecen en este período y que interaccionan en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica son:

5.1.1. Hiperglucemia

Es la principal anomalía metabólica de la diabetes y un factor de riesgo que se asocia principalmente a enfermedad microvascular pero también a enfermedad vascular aterosclerótica⁸⁹, por distintos mecanismos entre los que figuran la glucosilación de lipoproteínas de la pared arterial, glucosilación de lipoproteínas plasmáticas, acumulación en los tejidos de los denominados productos terminales de la glucosilación, incremento de los procesos oxidativos de la pared arterial y alteraciones de la trombogénesis y de la función endotelial.

5.1.2. Hipertensión.

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo para las principales complicaciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares⁹⁰. El criterio diagnóstico en relación con la presión arterial (PA), en el SM, es presentar valores $\geq 130/85$ mmHg. El séptimo informe del Joint National Committee (JNC-VII)⁹¹ definió la prehipertensión como una categoría independiente de HTA para los sujetos que muestran valores de PA sistólica entre 120 y 139 mmHg o valores de PA diastólica entre 80 y 89 mmHg, que englobaría el criterio diagnóstico de SM.

La prevalencia de la hipertensión en los pacientes diabéticos es dos veces superior a los no diabéticos⁹⁰. Además la asociación de diabetes e hipertensión incrementa mucho el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, de tal forma que del 30 al 75% de las complicaciones que presentan pueden ser atribuidas a la hipertensión.

Patogénesis de la hipertensión en los diabéticos:

Los factores más importantes son la hiperinsulinemia, la retención de sodio y los factores genéticos.

En cuanto a éstos últimos existe una predisposición genética importante a desarrollar hipertensión arterial en la diabetes tipo 1 y 2. Se ha demostrado mayor prevalencia de hipertensión en ciertos grupos étnicos y en miembros de una misma familia.

En cuanto a la retención de sodio, los pacientes diabéticos tienen incrementado un 10% el sodio corporal total con respecto a los no diabéticos. Se debe a que estos pacientes tienen incrementada la reabsorción de sodio por distintos mecanismos: reabsorción de glucosa y sodio en un mismo transportador en el túbulo renal, hiperactividad del transportador de sodio-litio y de sodio-hidrógeno. Además los pacientes diabéticos tienen alterado el sistema renina-angiotensina debido a unos niveles elevados de renina plasmática y a un incremento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Por último, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial a través de múltiples mecanismos:

- Aumenta la acción de la aldosterona a nivel del túbulo renal incrementando la absorción de sodio y potasio. Se produce mayor volumen intravascular y mayor presión arterial.

- Activa el sistema nervioso simpático, incrementa la norepinefrina plasmática y a través de los receptores Beta-adrenérgicos, aumenta las resistencias vasculares, el gasto cardíaco y la retención de sodio renal.

- Actúa en las células musculares lisas, incrementando los niveles intracelulares de sodio y aumenta la sensibilidad de los receptores a la norepinefrina y angiotensina II. Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncógeno c-myc por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina like (IGF-1) se induce proliferación de las células musculares lisas y modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que incrementan los valores citosólicos de calcio).

Recientemente y con la profundización en la fisiopatología del SM, se ha involucrado al tejido adiposo como una de las vías en la aparición de HTA. El tejido adiposo sintetiza gran cantidad de hormonas e interleucinas que, globalmente, reciben el nombre de adipocinas (resistina, adiponectina y leptina) y están involucradas en el desarrollo de HTA por distintos procesos fisiopatológicos⁹². Algunas de ellas, como la resistina se han relacionado de manera directa con la disfunción endotelial, y otras más estrechamente con la aparición de HTA. Más concretamente, se ha descrito que los valores bajos de adiponectina se asocian con la aparición de HTA y que, además, se asocian con mayor sobrepeso, edad y trigliceridemia y menores cifras de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esto hace que esta citocina haya sido propuesta como factor de riesgo independiente de HTA⁹³. Los pacientes con HTA o insuficiencia cardíaca, independientemente del sobrepeso, presentan valores elevados de otra

adipocina: la leptina. Esta fue una de las primeras hormonas identificadas como originarias del tejido adiposo y de manera reciente se ha descrito que es capaz de estimular el sistema nervioso simpático, lo que ha incrementado su interés como otro mecanismo de HTA relacionado con el SM⁹⁴.

Patogénesis de la enfermedad cardiovascular debido a la hipertensión arterial en el diabético.

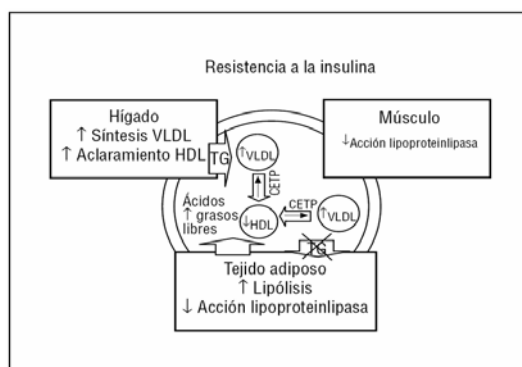
El sistema renina-angiotensina juega un papel deletéreo en los efectos micro y macrovasculares de la diabetes. Los niveles elevados de Angiotensina II producen disfunción endotelial y además potencia el efecto de la endotelina que es un potente vasoconstrictor endógeno y estimula la conversión de AI a AII, incrementando la actividad de la AII. Además, la AII aumenta los procesos oxidativos e incrementa la generación de los productos de degradación que disminuyen la producción de óxido nítrico⁹⁵. La AII aumenta los niveles de la PAI-1 que facilita la formación de trombos. Los inhibidores de la IECA disminuyen la endotelina y la PAI-1 en pacientes con enfermedad coronaria. El tratamiento con IECAS mejora la disfunción endotelial en pacientes con aterosclerosis coronaria tanto en diabéticos como no diabéticos⁹⁶.

5.1.3. Dislipemia.

La dislipemia consecuencia de la RI se caracteriza por la llamada “triada lipídica” o fenotipo lipoproteínico aterogénico y es un fenotipo frecuente en la DM2 y la dislipemia familiar combinada⁹⁷.

Las tres características que definen esta dislipemia altamente aterogénica son el incremento de las concentraciones de triglicéridos, el descenso de las lipoproteínas de alta densidad HDL y las lipoproteínas de baja densidad LDL, densas y de tamaño reducido. Como se ha comentado anteriormente, el adipocito es capaz de regular su propio metabolismo e influir en el manejo de la glucosa, la insulina y de los lípidos. Como consecuencia de la incapacidad de procesado y almacenamiento de ácidos grasos en el adipocito genera un flujo aumentado de estas partículas al hígado con el subsiguiente incremento en la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

En la siguiente figura se muestra la formación de perfil lipoprotéico aterogénico.



Resistencia a la insulina y perfil lipoprotéico aterogénico.

Metabolismo de los triglicéridos: Las VLDL se forman normalmente en el hígado a partir de los triglicéridos y de la apoB. La síntesis de los TG está bajo el control de la insulina, al igual que el transporte de glucosa y ácidos grasos libres al hígado. Las VLDL se secretan en el plasma y allí interactúan con la enzima lipoproteínipasa (LPL). Esta enzima depende de la insulina para alcanzar unos niveles tisulares normales. En la R.I y DM2 hay un mayor transporte de glucosa y ácidos grasos libres al hígado, con lo cual aumenta la producción de TG. El intercambio de TG y ésteres de colesterol entre las VLDL con las HDL y las LDL puede enriquecer de TG a estas dos últimas lipoproteínas. La hidrólisis mediada por la LPL y la lipasa hepática (la trigliceridemia aumenta la actividad de la LPL) genera partículas de LDL pequeñas y densas, junto con una menor cantidad de HDL⁹⁸. Además, cuando la deficiencia de insulina tiene como resultado una menor actividad de la LPL, se produce una reducción de la eliminación de VLDL. Estos dos efectos dan lugar a la hipertrigliceridemia.

Aunque los niveles de LDL suelen ser normales en la DM-2, se observan distintas anomalías en su composición: la glicación no enzimática de la porción apoB de las lipopartículas LDL interfiere la captación de LDL por los receptores hepáticos; aparecen unas LDL más pequeñas, más densas y más aterogénicas en asociación con la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL; las LDL tienen mayor susceptibilidad a la oxidación, penetran en la célula endotelial y se modifican mediante la oxidación para interactuar con los macrófagos formando las células espumosas cargadas de lípidos, lo que inicia el proceso de la aterogénesis .

El estudio de Quebec ha demostrado que la presencia de LDL pequeñas y densas es un factor independiente de riesgo coronario⁹⁹.

Metabolismo de las HDL: Las HDL nacientes se forman en el hígado y el intestino. Estas partículas interactúan con las lipoproteínas ricas en TG para formar HDL3 y HDL2 maduras. En la DM-2 y R.I, la actividad reducida de las LPL tiene como resultado una menor formación de las HDL. Además la eliminación de las HDL está

bajo el control de la lipasa hepática, que está aumentada en la DM-2. También se ha establecido que la existencia de una concentración plasmática de HDL disminuida constituye un factor de riesgo coronario independiente⁹⁹ por la capacidad de las partículas HDL de lavar el colesterol de las lesiones arteriales. El SM disminuye sus HDL a través del mecanismo ya referido, las HDL ricas en TG pueden ser captadas por el hígado, pero también son más susceptibles de ser eliminadas vía renal (especialmente HDL₃, aunque también HDL₂ que es más antiaterogénica), con lo que su concentración plasmática puede descender mucho más. También hay que destacar que, en el SM, la capacidad antioxidante de las HDL está reducida porque se modifican sus apolipoproteínas A-I (apo A-I), que tienen menor afinidad para retirar los lípidos oxidados (lípidos-OOH) en presencia de glucosa elevada, por glucarse en exceso la apo A-I. La presencia de TG elevados y RI es una respuesta a esta disfunción antioxidante y reflejo de un mayor estrés oxidativo¹⁰⁰. Las HDL que se manejan como límite diagnóstico son 50 mg/dl para mujeres y 40 mg/dl para varones.

Las concentraciones de TG > 150 mg/dl tienen significación clínica. Las cifras de TG consideradas como «muy elevadas», > 200 mg/dl, se corresponden con elevaciones de VLDL que, a su vez, son expresión de la presencia de residuos de quilomicrones (QMR), que han demostrado ser aterogénicos¹⁰¹. Las cifras aún más elevadas de TG, incluso > 1.000 mg/dl, pueden estar relacionadas con el SM, pero hacen sospechar la presencia de otras enfermedades (secundaria a hepatopatías o a la ingesta de alcohol o primaria, como en el caso de la hipertrigliceridemia familiar o el déficit genético de LPL). La lipemia postprandial en el SM ha demostrado ser aterogénica. En el concepto de lipemia postprandial se incluye la presencia excesiva, en tiempo y concentración, de VLDL cargadas de TG, quilomicrones (QM) y partículas residuales de QM (QMR) que se producen por la acción de las lipasas (LPL y LH). Todas esas partículas son ricas en TG, y esa hiper-TG en el SM es un eficaz marcador de riesgo, aunque ya hemos comentado con anterioridad que la participación directa de los TG en la fisiopatología de la aterosclerosis no está ni mucho menos clara.

5.1.4. Obesidad.

La obesidad se acompaña de resistencia a la insulina y de una hiperinsulinemia compensadora que estimula el crecimiento y desarrollo de los adipocitos.

La obesidad se define estrictamente como un aumento de la masa de tejido adiposo.

Según el porcentaje de grasa corporal, se considera que un sujeto es obeso cuando éste se sitúa por encima del 25% en varones y del 33% en mujeres. Los valores comprendidos entre el 21 y el 25% en varones y el 31 y el 33% en mujeres se consideran casos límite. Los valores normales de porcentaje de grasa corporal son del

12-20% en varones y del 20-30% en mujeres. La obesidad abdominal se define como diámetro de cintura > 102 cm en los varones y > 88 cm en mujeres. Se relaciona con mayor intensidad con la RI y el SM y con el riesgo de enfermedad cardiovascular.^{102,103} El conjunto de obesidad (central), hipertensión y dislipemia explica más del 60% de los SM^{102,104}.

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) ha realizado varios estudios sobre la prevalencia, el último en el año 2000, donde observó que la obesidad en la población de 25-60 años del 14,5%. (15,7% mujeres, 13,3% hombres). El 0,5% presentaba cifras de IMC consideradas como obesidad mórbida (IMC > 40). La prevalencia de sobrepeso fue del 45% en varones y del 32% en mujeres. La obesidad aumenta con la edad, tanto en varones como en mujeres.

Existen muchas técnicas para evaluar la obesidad: 1) a partir de la determinación de la estatura y del peso (comparando con las tablas estándares), se calcula la superficie corporal, y el índice de masa corporal [peso(Kg)/talla (cm²)]. 2) Índice cintura-cadera (ICC), que distingue entre los distintos tipos de obesidad. ICC alto, más grasa abdominal (visceral) y menos grasa periférica (glútea). 3) Grosor de los pliegues cutáneos (brazo, pierna, abdomen). Indica el contenido de grasa corporal subcutánea. 4) Técnicas de investigación: impedancia bioeléctrica, dilución de isótopos, peso bajo el agua, técnicas de diagnóstico por imagen (TC, ecografía, RM).

Estudios recientes han demostrado que la cuantificación de la grasa abdominal mediante RM o TC se correlaciona mejor con la resistencia a la insulina¹⁰⁵. Existe relación entre el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte, con el índice cintura-cadera^{106,107}. Los pacientes con ICC mayor tuvieron una incidencia más alta de estos eventos. Un ICC elevado asocia un perfil metabólico adverso y tiene efectos sobre la mortalidad y morbilidad¹⁰⁸. Los factores de riesgo asociados a un ICC elevado son la hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o diabetes, aumento de triglicéridos, disminución de HDL-colesterol e HTA.

En cuanto a la fisiopatología, el tejido adiposo es muy activo, produce distintos tipos de citocinas o péptidos de regulación. Los más importantes son: leptina, adiponectina, resistina, interleucina (IL)-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. Denotan un componente inflamatorio crónico. La ausencia de leptina se asocia con una obesidad importante¹⁰⁹. La adiponectina, con un efecto antiinflamatorio y promotor del aumento de la sensibilidad a la insulina, muestra una correlación negativa con los valores de proteína C reactiva (PCR)¹¹⁰. La resistina facilita la RI. Se ha observado que tanto la IL-6 como la PCR son marcadores adversos en cuanto al riesgo de enfermedad cardiovascular.

La obesidad se considera un factor de riesgo independiente de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad coronaria¹⁰⁴. La prevalencia de DM es 3 veces mayor en las mujeres obesas con un índice cintura-cadera elevado. En cuanto a su implicación clínica, la obesidad actúa como un factor de riesgo coronario, en parte a través de la HTA, la dislipemia, la intolerancia a la glucosa y la DM-2. El resto del riesgo asociado con ella podría atribuirse a su relación con factores de riesgo «no convencionales», como las citocinas inflamatorias, el riesgo de trombosis o de alteración de la coagulación. Los pacientes con cifras de TG moderadamente elevadas pero con apo B, insulina y HDL normales tienen un riesgo elevado, aunque sólo la cuarta parte (riesgo relativo [RR] = 3,4) del de los que tienen alterados los cuatro parámetros (RR = 13,6)¹¹¹. En la revisión de Anderson et al¹¹² se postula que el riesgo coronario del aumento de peso es mayor en mujeres que en varones: por cada kilogramo de aumento de peso en adultos aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 5,7% para las mujeres y 3,1% para los hombres. Al analizar la asociación de obesidad total y central con la mortalidad en mujeres posmenopáusicas se observa que la circunferencia de la cintura parece ser un mejor predictor de eventos cardiovasculares en mujeres con coronariopatía establecida que el IMC¹¹³. La obesidad abdominal tiene mayor precisión a la hora de predecir la coronariopatía y es un parámetro fácilmente medible a través del índice cintura-cadera o la circunferencia de la cintura^{106,107,109}. Asimismo, se ha comprobado que el adelgazamiento (pérdida del 5% del peso corporal) mejora los FRC y, en concreto, la DM2, la RI, la dislipemia, la HTA y los parámetros inflamatorios (descenso de PCR y IL-6)¹⁰⁹.

5.2. ALTERACIONES DE LA COAGULACION.

Sistema de coagulación en la diabetes.

La DM favorece el proceso trombótico debido a alteraciones en los sistemas de coagulación y trombolítico además de anomalías en la funcionalidad plaquetaria. Factores como el fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) están aumentados en la sangre de los pacientes DM y en los resistentes a la insulina. La antitrombina III está disminuida¹¹⁴.

La vía final en la activación del sistema de coagulación es la generación de trombina y de la acción de esta sobre el fibrinógeno que es la fibrina. Un marcador de la actividad de la trombina es el fibrinopéptido A (FPA) que se libera cuando la trombina actúa sobre el fibrinógeno. Este péptido tiene una vida media muy corta y se aclara rápidamente por los riñones. Concentraciones elevadas en sangre es indicador de la

actividad de la trombina. Los pacientes diabéticos tienen incrementada la concentración plasmática y en orina de FPA en comparación a los pacientes no diabéticos.

El incremento de FPA en los pacientes diabéticos altera el balance entre el fenómeno trombótico y antitrombótico favoreciendo la trombosis. Además en los diabéticos están elevados otros factores protrombóticos como el fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y el factor VII. Además, se ha demostrado que existe una fuerte relación con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. La hiperinsulinemia es la responsable del aumento basal del fibrinógeno y de los otros factores procoagulantes.

Hay que sumar que los pacientes diabéticos tienen disminuida la actividad de los factores antitrombóticos. La actividad de la proteína C es más baja y existe menor actividad de la antitrombina debido a una glicosilación no enzimática de ambas. Todo ello contribuye a un estado protrombótico debido principalmente a la glicosilación de proteínas y que un control estricto de la glucemia debería atenuarlo. Así se demostró en el estudio DCCT en diabéticos de tipo 1.

Funcionalidad de las plaquetas en la diabetes.

Los pacientes diabéticos tienen un mayor volumen circulante de plaquetas y con mayor reactividad. Tanto la capacidad de degranulación como la de agregación están aumentadas ante diversos estímulos. Por lo tanto, la capacidad plaquetaria de procoagulación está aumentada. La generación del factor X y de trombina están aumentados de 3 a 7 veces en el plasma de los diabéticos comparado con los no diabéticos¹¹⁵. Un mecanismo responsable del aumento de la actividad de las plaquetas en la diabetes es la disminución de la fluidez de la membrana que hace que aumente su glicosilación en presencia de hiperglucemia y contribuye a la activación de las plaquetas. Se ha visto que el tratamiento con insulina se asocia a un incremento de la reactividad de las plaquetas.

Fibrinólisis y diabetes.

Los pacientes diabéticos tienen disminuida la capacidad fibrinolítica¹¹⁶ y se atribuye a un aumento en las concentraciones plasmáticas de PAI-1 como también se puede observar en otros estados insulinoresistentes como la obesidad, hipertensión y síndrome del ovario poliquístico. El aumento de PAI-1 es un marcador de riesgo de infarto agudo de miocardio¹¹⁷. En condiciones normales existe un balance entre el sistema fibrinolítico y trombótico. El aumento de PAI-1 lo desplaza a la trombosis. El incremento de PAI-1 en los pacientes diabéticos es multifactorial: por la hiperglucemia, hipertrigliceridemia y ácidos grasos libres circulantes. La insulina y su precursor aumentan directamente la expresión de PAI. También se ha relacionado con las LDL

glicosiladas y LDL oxidadas, Sin embargo la combinación de hiperinsulinemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia es el estímulo más potente para elevar la PAI-1 no solo en plasma sino que aumenta su expresión en la pared de los vasos (células musculares lisas y células endoteliales). La PAI-1 de la pared vascular favorece la vulnerabilidad de la placa.

Se ha visto que los tratamientos que reducen la resistencia a la insulina disminuyen también la concentración de PAI-1 en sangre. Así, se ha demostrado en pacientes tratados con troglitazona (aumenta la sensibilidad a la insulina) o con metformina (disminuye la gluconeogénesis hepática y por lo tanto disminuye la insulina). Significa que existe una correlación directa entre los niveles de insulina en sangre y la concentración de PAI-1.

Los tratamientos hipolipemiantes (como el genfibrozilo, que puede disminuir la concentración de triglicéridos de un 50-60%) no se asocian a disminución de los niveles de insulina.

Con estas observaciones, podemos concluir que la insulina es un factor determinante en la expresión de PAI-1.

5.3. DISFUNCION ENDOTELIAL.

La asociación de múltiples factores determina la formación de la placa aterosclerótica. La disfunción endotelial está considerada como el estadio más precoz en el proceso aterogénico y puede deberse a fenómenos extrínsecos, consecuencia de la propia RI, como la hiperglucemia, la dislipemia, la hipertensión (FRC clásicos) y a otros más recientes como el estrés oxidativo, hiperhomocisteinemia e infecciones crónicas, además de factores ajenos al síndrome, como el tabaquismo.

Por otra parte, los factores intrínsecos son consecuencia de defectos en la membrana celular y pueden provocar per sé RI e incluso una disminución en la liberación de óxido nítrico (NO), que contribuye a aumentar la tensión arterial y favorecer el desarrollo de hipertensión arterial. La insulina produce vasodilatación dependiente de NO, pero en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina dicha vasodilatación es abolida¹¹⁸. La hiperglucemia disminuye la disponibilidad de NO y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales.

La consecuencia fisiológica de la disfunción endotelial es la disminución en la producción de óxido nítrico con la consiguiente pérdida de la función vasomotora y antiaterogénica (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante). Además se asocia a un aumento de sustancias vasoconstrictoras como son las endotelinas.

5.4. EXPRESION GENETICA.

Actualmente se conoce que muchos genes que codifican proteínas clave en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis son modulados por factores de transcripción y receptores que se activan por el microambiente resultante de la resistencia a la insulina.

Los dos factores más importantes son:

- El factor de transcripción nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$).
- El receptor gamma activado del peroxisoma proliferador (PPAR γ).

Factor de transcripción nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$).

El NF- $\kappa\beta$ reside de forma inactiva en el citoplasma de diversos tipos celulares y se activa por numerosos estímulos como el estrés oxidativo, las citocinas, diversos mitógenos, etc. Su activación induce la expresión de interleucinas, TNF-alfa, INF-gamma, moléculas de adhesión, metaloproteinasas y otros factores proinflamatorios clave en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis¹¹⁹. Sabemos que el aumento de la actividad de este factor de transcripción nuclear se correlaciona con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria y con la actividad de la placa aterosclerótica. Recientemente se ha demostrado que la insulina per se no activa el NF- $\kappa\beta$, pero potencia el efecto de la hiperglucemia, los AGE y la angiotensina II en la activación del NF- $\kappa\beta$, lo que ha llevado a la hipótesis de que en el microambiente resultante de la resistencia a la insulina existen múltiples factores que pueden activarlo y, en consecuencia, acelerar el proceso de la aterosclerosis¹²⁰.

Papel de los receptores gamma activados del peroxisoma proliferador (PPAR γ).

El receptor gamma activado del peroxisoma proliferador (PPAR γ) es un receptor nuclear que actúa como factor de transcripción dependiente del ligando. El PPAR γ se expresa en los tejidos diana de la insulina y su activación regula el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Agonistas del PPAR γ , como los nuevos antidiabéticos orales de la clase de las glitazonas, han demostrado aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y mejorar el estado de resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2. Además del control glucémico, los pacientes diabéticos mejoraron todos los componentes del síndrome metabólico (disminución de triglicéridos, ácidos grasos, LDL, PAI-1, cifras tensionales y aumento de las HDL)¹²¹ y en un estudio se demostró la regresión de la aterosclerosis¹²². El reciente descubrimiento de los PPAR γ nos ofrece

otra evidencia más de la asociación entre la resistencia a la insulina, la DM y la aterosclerosis.

Los PPAR γ se expresan en células presentes dentro de la placa de ateroma humana . Experimentalmente, en células humanas los agonistas del PPAR γ , inhiben la expresión de moléculas de adhesión, endotelinas y PAI-1 en células endoteliales¹²³. También inhiben la proliferación de las CML¹²². En el macrófago inhiben la liberación de metaloproteinasas , producen su apoptosis y regulan su metabolismo lipídico¹²⁴. Así mismo, estimulan en el macrófago la expresión de otro tipo de receptores (CLA-1/SR-BI) que se unen con gran afinidad a las HDL. Los PPAR γ promueven la internalización de LDL oxidadas y la transformación del macrófago en célula espumosa. Recientemente se ha demostrado que el estado de hiperglucemia en la DM tipo 2 produce una alteración en la regulación de los PPAR γ de los macrófagos, lo que probablemente es determinante en la severidad y prematuridad de la aterosclerosis en los pacientes diabéticos. Como vemos, la activación de los PPAR γ , regula la homeostasis del colesterol y de la placa ateromatosa en distintas localizaciones con acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, pero el efecto neto es antiaterogénico.

En los pacientes con DM tipo 2, el tratamiento con glitazonas, además de sus efectos metabólicos, mejoró la disfunción endotelial y los episodios en angina vasoespástica¹²⁵. Redujo la proliferación neointimal tras la implantación de stent coronario¹²⁶, mejoró la función sistólica del ventrículo izquierdo y redujo las concentraciones de reactantes de fase aguda , LDL oxidadas y moléculas de adhesión. Las estatinas como los fibratos son agonistas del PPAR γ y pueden tener, por tanto, un efecto antiinflamatorio.

5.5. OTROS TRASTORNOS LIGADOS A LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Hígado graso no alcohólico

Este cuadro clínico es uno de los últimos descritos en el SM. Dado que el hígado es un órgano diana para la insulina, también se ve afectado en el ambiente de RI.

Su fisiopatología no es del todo conocida y se barajan diferentes teorías. La causa de la esteatosis hepática podría estar relacionada con el aumento de la grasa abdominal y visceral, por tener estos adipocitos una gran actividad, tanto de lipólisis como de lipogénesis. En estos pacientes, la producción y liberación de ácidos grasos por los adipocitos se encuentra aumentada, con lo que se aporta gran cantidad de AGL al hígado, lo que supone, por mecanismo competitivo, una mala utilización de la glucosa hepática. El hígado graso no alcohólico es debido, por tanto, a un incremento en la concentración de insulina plasmática circulante y de AGL, que llevará a aumentar la

síntesis de TG hepáticos. Si el hígado es incapaz de incorporar los nuevos TG a las VLDL y secretarlos, se producirá un incremento en el contenido hepático de grasas. Los valores elevados de insulina pueden aumentar la degradación de apolipoproteína B100, que impediría el transporte y la salida de TG, con lo que se acumulan en el hígado.

Síndrome del ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo femenino, debido a un exceso de andrógenos motivado por la síntesis ovárica y la aromatización de estrógenos en el tejido adiposo. Son fundamentales en su fisiopatología la R.I. y el hiperinsulinismo circulante, tanto endógeno como exógeno¹²⁷. Los ovarios de las afectadas son menos sensibles a la acción de la insulina. Como consecuencia de estas alteraciones hormonales se produce anovulación e infertilidad, además de riesgo aumentado de cáncer endometrial, mamario y de enfermedad cardiovascular. En un estudio reciente se ha encontrado una mejoría de las alteraciones endocrinas de este síndrome tras el tratamiento con metformina¹²⁸.

6. INICIO Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS.

6.1. FORMACION Y DESARROLLO DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA.

El desarrollo de la biología celular y molecular ha hecho dos contribuciones importantes. La primera, el conocimiento de la fisiopatología de la pared vascular, y segundo, la identificación de algunos de los factores genéticos involucrados en el proceso aterosclerótico, lo cual va a representar una importante ayuda en la comprensión del fenómeno determinante del desarrollo de reestenosis post-ACTP.

La asociación de múltiples factores determina la formación de la placa aterosclerótica. El estadio más precoz en la formación de la placa aterosclerótica es la disfunción endotelial.

El sistema vascular se considera un órgano complejo con múltiples funciones cuyo resultado es un balance de efectos agonistas y antagonistas:

- Vasoconstrictores/vasodilatadores,
- Procoagulantes/anticoagulantes,
- Proinflamatorios/Antiinflamatorios,
- Estimuladores de proliferación/Inhibidores.

Es fundamental la interacción entre los diversos elementos celulares de la pared (células endoteliales y musculares lisas) y de la sangre (plaquetas, monocitos, linfocitos). Las células del endotelio vascular están en continua comunicación con los elementos sanguíneos y con las células musculares lisas a las que cubren.

La aterosclerosis es una enfermedad de la íntima arterial cuyas lesiones focales son consecuencia de un proceso de respuesta inmunoproliferativa protectora frente a las lesiones del endotelio, y en menor medida, de las células musculares lisas de la pared endotelial.

El primer cambio histopatológico del proceso aterogénico es la acumulación de LDL en el espacio subintimal y la subsecuente oxidación por los macrófagos. Las LDL oxidadas son capaces de activar el endotelio suprayacente. Las células endoteliales activadas sintetizan selectinas, moléculas de adhesión y sustancias quimioatrativas que facilitan la unión y posterior migración de linfocitos T y monocitos circulantes al espacio subendotelial. Los monocitos maduran a macrófagos, fagocitan las LDL y se transforman en células espumosas, las cuales producen más radicales libres y liberan nuevas citocinas para la atracción de más macrófagos y células musculares lisas (CML). Acumulaciones de células espumosas forman las llamadas estrías grasas, lesión precursora de la aterosclerosis (aunque no necesariamente deba evolucionar hacia ella), que pueden encontrarse con gran frecuencia en la aorta y en grandes arterias de personas jóvenes y aún en niños.

La continuada acumulación de lípidos en las células espumosas, dado su elevado potencial tóxico, puede originar la muerte celular, con salida de estos lípidos al espacio extracelular. Aunque el elemento celular predominante en la estría lipídica es el macrófago, también se forman células espumosas a partir de células musculares lisas que forman acumulaciones en el subendotelio de la íntima arterial. La presencia de acumulaciones de células musculares lisas, la producción por parte de estas células de gran cantidad de matriz conectiva (colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos) y la continuada acumulación de lípidos en los macrófagos, células musculares y espacio extracelular constituyen la placa fibrolipídica típica de la aterosclerosis, expresión de una respuesta fibroproliferativa excesiva.

Así, se puede sintetizar los mecanismos de formación de estas lesiones, en cuatro procesos fundamentales:

- Disfunción endotelial, seguida más tardíamente por lesión del endotelio.

- Acumulación de lípidos en el espacio subendotelial, intracelulares (macrófagos y células musculares lisas) y extracelulares.

-Proliferación de células musculares lisas, controlada por factores de crecimiento y citocinas procedentes de plaquetas, monocitos, células musculares lisas y células endoteliales.

-Formación de matriz conectiva por las células musculares lisas también bajo el control de factores de crecimiento (TGF β).

En los pacientes con DM o con resistencia a la insulina el proceso aterogénico es más precoz y de desarrollo más rápido y agresivo por una serie de factores como son: mayor disfunción endotelial, aumento de proliferación celular, mayor producción de radicales libres, mayor estrés oxidativo, disregulación del tono vascular (predominio de la vasoconstricción) y un estado de inflamación crónica o subclínica ligado a la resistencia a la insulina y determinante en la progresión en enfermedad aterosclerótica. Se ha demostrado que los pacientes con DM, resistencia a la insulina u obesos presentan disfunción endotelial con una vasodilatación dependiente del endotelio alterada, con independencia de otros factores de RCV^{129,130}.

Experimentalmente, la insulina produce vasodilatación dependiente de NO, pero en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina dicha vasodilatación es abolida¹¹⁸. La hiperglucemia disminuye la disponibilidad de NO y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, favoreciendo la migración y proliferación celular¹³¹. La hiperglucemia induce un incremento en la producción de radicales libres y favorece la glicación no enzimática de proteínas y lipoproteínas, con la subsiguiente producción de productos avanzados de la glicación (AGE). Se ha detectado la acumulación, tanto de AGE como de proteínas glicoxidadas, en las placas de ateroma de pacientes con DM lo que expresa la existencia de un mayor estrés oxidativo en la DM¹³². Los AGE promueven la expresión de moléculas de adhesión, la inactivación de NO, la migración de los macrófagos y la oxidación de LDL glicadas en su interior^{130,136}. Adicionalmente la hiperglucemia disminuye la producción de prostaciclina, sustancia vasodilatadora y antiagregante. La hiperinsulinemia estimula la síntesis de endotelina-1¹³⁷, potente sustancia vasoconstrictora. La hiperhomocisteinemia duplica el riesgo de muerte en pacientes diabéticos y se especula que actúa incrementado el ya alto estrés oxidativo que existe en la DM tipo 2.

6.2. INFLAMACION, DIABETES Y ATEROSCLEROSIS. MARCADOR DE PROGRESION.

Los mecanismos inmunológicos e inflamatorios tienen un importante papel en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis ya que influyen de manera directa en el

crecimiento y rotura de la placa de ateroma que son particularmente agresivos en el paciente diabético. La inflamación crónica y subclínica es otro componente más del síndrome de resistencia a la insulina.

Numerosos estudios han demostrado que la Proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la proteína sérica A-amiloide y diversas interleucinas son factores predictores de progresión y severidad de la enfermedad coronaria en la población general y más aún en los diabéticos. Además el tejido adiposo, y por tanto la obesidad, tiene un importante papel en el estado de inflamación crónica, ya que secreta gran cantidad de moléculas biológicamente activas (IL6, FNT α), la leptina y la adiponectina que son determinantes en la regulación del proceso aterogénico y la resistencia a la insulina¹³⁸

6.3. FISURA DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA.

La placa de ateroma es una estructura dinámica en la que existe un equilibrio entre el efecto destructor de las células inflamatorias y el efecto estabilizante de las CML¹³⁹. Las placas más vulnerables son las que poseen un mayor núcleo lipídico, una capa fibrosa más fina y una mayor proporción de células inflamatorias. Existen dos efectos celulares que hacen que la capa fibrosa se adelgace y que predisponen a un mayor riesgo de rotura. Por un lado, los linfocitos T activados, que elaboran interferón gamma (IFN- γ) que inhibe la proliferación de CML y su capacidad de síntesis de colágeno. Y por otro, los macrófagos que producen metaloproteinasas que degradan las proteínas de la matriz extracelular, sintetizan factor tisular e inducen apoptosis de las CML. Cuando se produce rotura o erosión de la placa de ateroma se expone a la sangre el core lipídico con el factor tisular y la matriz colágena, que son altamente trombogénicos. Esto induce la activación y la agregación plaquetaria, el depósito de fibrina y la formación de trombo.

Se ha demostrado recientemente que las placas ateromatosas de los pacientes diabéticos tienen un mayor contenido lipídico y una mayor infiltración macrofágica que la de los pacientes no diabéticos¹⁴⁰. También se sabe que las plaquetas de los pacientes diabéticos muestran mayor adhesividad y agregabilidad¹⁴¹. Además, la actividad de la vía del ácido araquidónico está incrementada en los pacientes diabéticos, presentan una mayor síntesis de tromboxano A2, potente vasoconstrictor y activador plaquetario.

La hiperinsulinemia incrementa las concentraciones del PAI-1 tanto en la sangre como en la pared arterial de los pacientes diabéticos¹⁴². El PAI-1 inhibe la migración de las CML, lo que predispone a la formación de placas con una capa fibrosa fina y por tanto con una mayor predisposición a la rotura. Estos hallazgos sugieren que en el

paciente diabético la placa es muy trombogénica y explica la gran propensión a la rotura, trombosis y cicatrización, entrando en un círculo vicioso de dos procesos muy agresivos en la DM como son el crecimiento y la vulnerabilidad de la placa.

La mayoría de estos episodios son inicialmente silentes, lo que explica que en el momento del diagnóstico de la DM el riesgo cardiovascular del paciente diabético es el mismo que el de una persona no diabética con antecedentes isquémicos.

6.4. REGRESION DE LA PLACA DE ATEROMA.

Gracias a técnicas como los ultrasonidos intravasculares (IVUS), tomografía electrónica y resonancia magnética se ha podido investigar la evolución natural de la placa de ateroma y la repercusión sobre ella de distintos tratamientos orientados principalmente a limitar y reducir su crecimiento. Se sabe, según el estudio ASTEROID¹⁴³, que dosis alta de estatinas inducen regresión de la aterosclerosis especialmente en pacientes asintomáticos y en los estadios iniciales de la enfermedad independientemente de los valores basales de LDL. En estudio mostró que 40 mg de rosuvastatina una vez al día asocia una regresión significativa de la placa de ateroma comprobado mediante IVUS. Además, con esta pauta se alcanzaron valores de LDL de 61 mg/dl y un incremento de la HDL de un 15%. En el estudio REVERSAL¹⁴⁴, también se observa reducción de la placa de ateroma cuando disminuye la cifra de colesterol de forma significativa.

7. CONTROL METABOLICO, ENSAYOS DE PREVENCION Y FARMACOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD CORONARIA DEL PACIENTE DIABETICO.

La implantación de un plan terapéutico temprano y racional, tanto en prevención primaria como en secundaria, puede reducir el incrementado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes diabéticos. La tendencia actual es la terapia multifactorial y agresiva en el paciente diabético. Es fundamental la adquisición de buenos hábitos higiénico-dietéticos para mejorar el estado de la resistencia a la insulina y el control de los factores de riesgo asociados. Cuando esto no es suficiente se implanta la terapia farmacológica más adecuada.

7.1. MEDIDAS GENERALES NO FARMACOLOGICAS.

El cuidado del paciente diabético requiere una educación adecuada y la atención multidisciplinaria de un conjunto de especialistas como son: endocrino, cardiólogo,

oftalmólogo, neurólogo y nefrólogo. Los cuidados deben de ir orientados a restablecer y mantener unos niveles adecuados de glucosa plasmática, niveles óptimos de lípidos, ajuste de calorías para un peso idóneo y grado de actividad física, prevenir las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes y conseguir una nutrición óptima.

Nutrición en la reducción del riesgo cardiovascular.

Todo paciente debe tener un régimen alimenticio que esté de acuerdo con sus necesidades físicas. Es importante tener en cuenta que una dieta hipocalórica (independientemente de la pérdida de peso) está asociada con un incremento de la sensibilidad a la insulina y que esta mejoría de los niveles de glucosa en sangre generalmente ocurre mucho antes que la pérdida de peso. Una pérdida moderada de peso (5 a 10 Kgr) ha demostrado que reduce la hiperglucemia, dislipemia e hipertensión arterial¹⁴⁵. Se inicia la terapia farmacológica con antidiabéticos orales y/o insulina cuando un paciente no ha perdido peso en 6 meses y los niveles de glucosa no están controlados (de esta forma se evita la aparición de complicaciones micro-macrovasculares que son irreversibles). En cuanto al contenido lipídico de la ingesta recomendado se basa en los niveles lipídicos individuales, niveles de glucosa en sangre y peso corporal ideal. En general la NCEP (National Cholesterol Education Program) recomienda para diabéticos con peso idóneo y sin dislipemia, restringir las grasas a menos del 30% del total de calorías, y que las grasas saturadas sean menos del 10%, las poliinsaturadas menos del 10% y las monoinsaturadas en torno al 10-15% del total de calorías diarias. Y para diabéticos tipo II con LDL elevado recomienda restricción de grasas saturadas al 7% y el colesterol de la dieta a menos de 200 mg por día. Hay que tener en cuenta que para disminuir el riesgo cardiovascular en adultos diabéticos, y según las últimas directrices de la sociedad Europea de cardiología, la LDL debe ser menor de 70 mg/dl (grupos de alto riesgo), la HDL mayor de 45 mg/dl y los triglicéridos menor de 200 mg/dl. (Están asociados a alto riesgo cardiovascular niveles de LDL>130 mg/dl, HDL<35 mg/dl, TG>400 mg/dl). En cuanto al sodio, en los pacientes con HTA debe de ser menos de 2400 mg/día. La decisión de incluir pequeñas cantidades de alcohol en la dieta depende del nivel de triglicéridos, peso, hábitos, cultura y otros medicamentos.

Modificación del estilo de vida: ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico

Numerosos estudios han demostrado que la supresión del tabaquismo en los diabéticos disminuye la morbilidad y la mortalidad.

El ejercicio físico es una de las principales herramientas en el tratamiento de la diabetes. Existen numerosos estudios con seguimiento a largo plazo, que demuestran

mejor control de la glucemia mientras se realiza ejercicio físico de forma regular y mantenido. Entre los beneficios del ejercicio físico en la diabetes se incluyen: mejora la fuerza y la capacidad física, incrementa la HDL particularmente cuando se produce pérdida de peso, reduce la concentración plasmática de LDL y triglicéridos, incrementa la sensibilidad a la insulina, reduce la hiperinsulinemia, aumenta la fibrinólisis, favorece la redistribución de grasa corporal (reduce la grasa y el peso y aumenta la masa muscular), mejora el control de la hipertensión con combinación con fármacos, mejora la calidad de vida y la autoestima y reduce el estrés psíquico.

El principal efecto del ejercicio es la hipoglucemia aguda debido a que se produce un repentino incremento de la sensibilidad a la insulina con movilización de la insulina y disminución de la glucosa. The American Diabetes Association recomienda distintos grados de ejercicio dependiendo del riesgo cardiovascular y siguiendo los siguientes criterios¹⁴⁶: más de 35 años, DM tipo 2 de más de 10 años de evolución, DM tipo 1 de más de 15 años de evolución, presencia de factores de riesgo cardiovascular adicionales, presencia de enfermedad microvascular (incluyendo microalbuminuria), enfermedad vascular periférica y neuropatía. El ejercicio físico más recomendado y seguro es andar o montar en bici.

7.2. CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA.

Se puede afirmar que el control de las concentraciones sanguíneas de glucosa previene o retrasa la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos, además, se reduce el riesgo de infarto de miocardio y se mejora el pronóstico en pacientes que lo han tenido.

Existen 4 ensayos que estudian el impacto del control de la hiperglucemia.

-El ensayo UGDP que proporcionó resultados equívocos en cuanto al tratamiento con fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas), que aumentaban las complicaciones cardiovasculares, en relación con los que recibieron tratamiento con insulina o dieta.

-El estudio DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) mostró que un buen control de la glucosa sanguínea mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio ya que disminuye significativamente la mortalidad a largo plazo y la incidencia de nuevo infarto. Se observó una reducción de la mortalidad del 52% en el primer año postinfarto en los pacientes con diabetes.

-El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) se llevó a cabo en EE.UU entre diabéticos jóvenes de tipo 1, se obtuvo importante beneficio en la prevención de complicaciones microvasculares y enfermedad macrovascular. Se comprobó que el

desarrollo de la progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía se redujo un 50-75% en pacientes con control estricto de la glucemia y que los beneficios se observaron con cifras de HbA1c de 7,2%.

-El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Se recogen 3800 pacientes seguidos durante 10 años. Una primera estrategia consistía en mantener a los pacientes con dieta y si la glucosa plasmática excedía de 270 mg/dl (15 mmol/L) se randomizaban a insulina, sulfonilurea o metformina y se ajustaba la medicación para obtener glucemias plasmáticas menores de 270 mg/dl. Una segunda estrategia consistía en asignar inicialmente tratamiento intensivo con insulina, sulfonilurea o metformina para alcanzar una glucosa plasmática menor de 90 mg/dl (6 mmol/l). La HbA1c del grupo de tratamiento intensivo fue un 1% menor que el menos intensivo. Se demostró, en prevención primaria, que el control intensificado de la glucosa sanguínea reducía el riesgo de enfermedad macrovascular o de complicaciones microvasculares en los enfermos con DM-2. Se obtuvo una reducción del 12 al 34% de complicaciones microvasculares, una reducción en la incidencia de infarto del 16% cuando el tratamiento intensivo se realizó con insulina o sulfonilurea y del 39% cuando se realizó con metformina. Con cifras de HbA1c entre 8-9% se consigue una reducción del 35% de complicaciones microvasculares. Se comprobó el resultado beneficioso del tratamiento con sulfonilureas o metformina además de sugerir una mayor reducción de los eventos cardiovasculares con la terapia sensibilizante a la insulina (metformina) que con las terapias que aumentan la insulina circulante (sulfonilureas).

La automonitorización de la glucosa sanguínea ha demostrado ser útil en el seguimiento clínico de los pacientes diabéticos. La utilidad clínica asienta en que la titulación medicamentosa depende de los datos que aporta el paciente y sin ellos el ajuste del tratamiento y dieta se realiza a ciegas dejando al paciente propenso a la hipoglucemia. Se ha demostrado la utilidad en los pacientes con tendencia a la hipoglucemia de tomar mediciones de la glucosa en sangre cada 20 minutos durante 12 horas. Además la automonitorización de la glucemia se puede combinar con la determinación de los niveles de fructosamina y hemoglobina A1c. Es muy útil para los pacientes en los que se requiere una titulación rápida y que son propensos a la cetosis. La HbA1c es la más utilizada para determinar el control de los niveles de glucosa. The American Diabetes Association Standards of Medical Care propone un nivel óptimo Hb A1c de 6,5% o menos (los límites normales son entre 4 y 6%). La HbA1c detecta el control de la glucemia en las tres semanas previas. Hay pacientes que presentan glucemias capilares dentro de los límites normales pero la HbA1c está alta y esto es debido a cifras altas de glucemia postprandial. La dosis de medicación debería ser administrada en función de la glucemia postprandial . Se ha demostrado

que la medicación que controla la glucemia postprandial se asocia a cifras bajas de HbA1c¹⁴⁷.

A efectos prácticos para el control de la glucemia plasmática, en primer lugar es la pérdida de peso, que disminuye la resistencia a la insulina. En segundo lugar, ejercicio físico que aumenta la sensibilidad a la insulina. Y por último, tratamiento farmacológico que aumente las concentraciones de insulina plasmática, mediante sulfonilureas e insulina exógena o bien sensibilizante a la insulina con los fármacos de nueva generación como son las tiazolidonas o bien con la metformina que disminuye la gluconeogénesis hepática y disminuye la liberación de insulina endógena.

7.3. TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

El control de la presión arterial es beneficiosa para todos los pacientes pero si cabe, aún más para pacientes con diabetes. La presión arterial sistólica en los pacientes diabéticos debería estar por debajo de 130 mmHg y la diastólica por debajo de 85 mmHg. Estos valores deben de ser menores cuando exista nefropatía (125/75 mmHg). En pacientes con diabetes tipo 2 y edad avanzada el primer objetivo es alcanzar una presión sistólica por debajo de 160 mmHg y si lo tolera bien llegar hasta 140 mmHg. Existen varios estudios que muestran la reducción de eventos cardiovasculares con el control de la presión arterial.

Kannel comprobó que la hipertensión eleva sustancialmente el riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebrovascular (ACV) y que con cualquier incremento de la presión arterial sistólica el riesgo de enfermedad coronaria aumenta más rápidamente que el riesgo de ACV. En términos generales, el riesgo de EC se multiplica aproximadamente por 5 cuando la PAS es >180 mmHg, mientras que el riesgo de ACV sólo se multiplica por 2,5⁸⁵.

El estudio HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program). Obtuvo una reducción alrededor del 35% en las complicaciones cardiovasculares mayores, incluyendo accidentes cerebrovasculares y enfermedad coronaria. Los resultados fueron tan beneficiosos en diabéticos como en no diabéticos.

El SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) mostró que el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada en pacientes mayores con diabetes tipo 2 mediante un diurético, la clortalidona, se asoció a una disminución de la mortalidad y eventos cardiovasculares a los 5 años del seguimiento en relación al grupo tratado con placebo¹⁴⁸.

En el Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial)¹⁴⁹, se compararon los resultados del tratamiento con nitrendipino (con la posible adición de enalapril) y placebo, en

pacientes con HTA sistólica aislada en diabéticos tipo 2. Se observó una reducción significativa de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad en el grupo tratado. Tanto en el Syst-Eur como en el Shep la reducción absoluta del riesgo en el grupo de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

El CAPP (Captopril Prevention Project), incluyó 10.985 pacientes hipertensos de los cuales 572 eran diabéticos y se realizó un seguimiento de 6.1 años. Comparó los efectos del captopril con la terapia convencional de diuréticos y/o Betabloqueantes¹⁵⁰, Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infartos de miocardio y total de eventos cardiovasculares en el grupo tratado con captopril con respecto al tratamiento convencional. Estos resultados contrastan con los del UKPDS que no mostraba diferencias entre el captopril y el atenolol. Puede ser explicado porque en el UKPDS se utilizaron dosis inadecuadas de captopril y diferente control de la PA.

En el HOT (Hypertensión Optimal Treatment) se incluyeron 18.790 pacientes hipertensos de los cuales 1501 eran diabéticos. Fueron randomizados a tres grupos según la presión arterial sistólica: 90, 85 y 80 mmHg. El fármaco de elección fue el nifedipino, diseñado para establecer la presión diastólica óptima en relación con la prevención de efectos cardiovasculares. En el subgrupo de los diabéticos y presión diastólica de 80 mmHg., se observó una reducción del 51% de los eventos cardiovasculares en comparación con los otros grupos. Además pequeñas reducciones en la presión arterial diastólica como 5 mmHg asocian una disminución importante del riesgo cardiovascular.

El MICRO (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes) que es un subestudio del Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). En este MICROHOPE se analizaron 3.577 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria o al menos otro factor de riesgo añadido además de la diabetes. Fueron randomizados a ramipril o placebo. El endpoint primario fue infarto de miocardio, muerte cardiovascular y ACV. El estudio fue parado 6 meses antes de lo previsto (después de 4.5 años de seguimiento) por un beneficio claro a favor del ramipril con la reducción del endpoint primario un 25% ($p < 0.0004$) y de nefropatía de un 24% ($p = 0.027$).

El STOP HIPERTENSION-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) Se analizaron 719 pacientes mayores con hipertension y diabetes y se comparó la estrategia convencional (diuréticos o betabloqueantes) frente al tratamiento con IECAS o antagonistas del calcio. La reducción de la PA y de complicaciones cardiovasculares fue similar en los dos grupos¹⁵¹. Sin embargo los pacientes tratados con IECAS presentaron menos infartos y fallo cardiaco congestivo que los tratados con

antagonistas del calcio. Estos datos confirman que los IECAS tienen claros beneficios en los pacientes diabéticos.

Existen numerosos estudios que analizan el efecto de los ARAII. El ABCD-2V (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes-Part 2 with Valsartan) que evalúa el efecto a largo plazo del control moderado o intenso de la PA en la progresión de las complicaciones de la diabetes tanto en pacientes hipertensos como normotensos con DM tipo 2 comparando valsartán con placebo como terapia inicial□.

Existen 4 ensayos que han examinado el efecto de los antihipertensivos en poblaciones constituidas exclusivamente por pacientes con DM-2:

El FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial) comparó los efectos del fosinopril y del amlodipino en 380 pacientes diabéticos con hipertensión arterial¹⁵³ y con niveles de lípidos y glucosa controlados. Ambos fármacos tuvieron similar efecto en el control de la presión arterial. Sin embargo en el seguimiento a largo plazo (3,5 años) el fosinopril solo o combinado con amlodipino se asoció a menos eventos cardiovasculares que en amlodipino solo. Además esta reducción fue independiente del control de la presión, glucemia, lípidos o función renal (ya que todos estos parámetros fueron similares en los dos grupos). Su explicación se atribuye a que los IECAS disminuyen los niveles de PAI-1 (reduciendo los eventos trombóticos) y de angiotensina II que es un potente estimulador de la PAI-1.

El MIDAS con resultados similares al ABCE

El ABCE (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) analizó el efecto del nisoldipino y enalapril en un grupo de diabéticos hipertensos y en otro de normotensos. El comité de seguridad del estudio recomendó suspender el tratamiento con nisoldipino porque aumentaba la incidencia de infartos en relación al grupo tratado con IECAS, independientemente del control de la PA, concentración de HbA1c, control lipídico o antecedentes de tabaquismo o cardiopatía isquémica. Estos resultados contrastan con los del Syst-Eur. En los pacientes con intenso control de la PA (presión arterial media de 128/75 mmHg) hubo una disminución de la progresión de nefropatía, neuropatía, retinopatía e incidencia de ACV que fue independiente del antihipertensivo utilizado. Los resultados sugieren que los pacientes diabéticos normotensos deberían tener una PA óptima menor de 130/80 mmHg.

En el UKPDS¹⁵⁴ se incluyeron 1.148 pacientes con hipertensión arterial y DM tipo 2 que fueron randomizados a un grupo de alto control de la presión (definido como <150/85 mmHg) y a un grupo de bajo control (definido como <180/105 mmHg). Al grupo de menos control recibieron tratamiento excluyendo los IECAS y Betabloqueantes, y al grupo de alto control se administró captopril o atenolol. Las

presiones arteriales medias alcanzadas fueron 157/87 mmHg y 144/82 mmHg respectivamente con $p < 0.0001$. Después de un seguimiento de 8,4 años se observó que incluso con pequeñas diferencias en la presión (decrementos de 10/5) se redujo el riesgo del endpoint cardiovascular un 24%, el riesgo de muerte un 32%, el riesgo de ACV un 44% y el endpoint microvascular un 37%¹⁵⁵. Y que estas reducciones fueron aún mayores en el grupo con tratamiento intenso de la presión arterial. En este grupo se analizó el efecto del captopril y del atenolol sin encontrar diferencias entre ellos. Este estudio demostró que lo importante es el control de la presión arterial independientemente de agente antihipertensivo. Se pretendía alcanzar una PAS menor de 140 mmHg y una diastólica menor de 85 mmHg⁸⁵.

Manejo de la hipertensión en pacientes diabéticos.

El control de la presión arterial disminuye las complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes diabéticos. Numerosos estudios han demostrado que reduce la morbi-mortalidad y enlentece la progresión de nefropatía y retinopatía. La hipertensión debe de ser detectada y tratada precozmente. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII), la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Internacional de Hipertensión y la Sociedad Americana de Diabetes han recomendado que la cifra óptima de PA para los pacientes diabéticos de 130/85 mmHg y la PA ideal para reducir al máximo el riesgo cardiovascular es de 120/80 mmHg. En los pacientes diabéticos con proteinuria de 1 g se recomienda una $PA \leq 125/75$ mmHg. Los pacientes con PAS de 130-139 mmHg y PAD de 85-89 mmHg están considerados de alto riesgo cardiovascular. El tratamiento farmacológico está indicado en los pacientes diabéticos incluso con PA normal.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la HTA, numerosos estudios han demostrado que los IECAS disminuyen la morbi-mortalidad cardiovascular sin afectar a los niveles de lípidos ni al control de la glucemia. También reducen la microalbuminuria y proteinuria en los pacientes con nefropatía diabética y enlentece la retinopatía¹⁵⁶. Los IECAS son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión de los diabéticos principalmente en presencia de proteinuria. Debe de vigilarse la función renal cuando se inicia tratamiento con IECAS ya que pueden precipitar un fallo renal agudo en presencia de estenosis renal bilateral o estenosis de arteria renal con riñón único. Existe riesgo de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal basal. Los antagonistas de los canales de calcio tampoco interfieren con el control glucémico y lipídico y se pueden asociar a los IECAS. Los diuréticos tipo tiazidas son también beneficiosos debido a incremento de la reabsorción de sodio en

estos pacientes. Además han demostrado reducir la morbi-mortalidad de pacientes hipertensos tanto diabéticos como no diabéticos¹⁴⁸. A altas dosis producen deterioro metabólico, dislipemia, hiperinsulinemia e hiperuricemia. Además producen hipopotasemia e hipomagnesemia. La indapamida es un diurético sin repercusión metabólica y que puede ser utilizado en diabéticos. El uso combinado de IECAS y diuréticos tipo tiazidas potencian el efecto antihipertensivo y reducen los efectos adversos metabólicos. Las tiazidas son ineficaces ante insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 25 ml/min. Para estos casos son recomendables los diuréticos de asa.

Los betabloqueantes reducen los eventos cardiovasculares pero alteran el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Además pueden enmascarar la hipoglucemia, empeorar la arteriopatía periférica y producir espasmo en asmáticos. Deberían utilizarse solamente en caso de angina o después de un infarto.

Los bloqueadores alfa-adrenérgicos, disminuyen la resistencia a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, reduce las LDL y triglicéridos, incrementa las HDL tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Pueden producir hipotensión ortostática en presencia de neuropatía diabética.

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, se usan como alternativa a los IECAS.

7.4. CONTROL DE LA DISLIPEMIA.

La dieta es el tratamiento básico, tanto en diabéticos como en no diabéticos por sus efectos tanto en las LDL como en la trombogénesis. El ejercicio físico es importante en el incremento de la HDL. Sin embargo las evidencias que aportan los ensayos indican que los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria u otras formas de enfermedad vascular aterosclerótica deberían ser tratados con fármacos hipolipemiantes siempre que las concentraciones de LDL estén por encima de 100 mg/dl (últimas guías para pacientes de alto riesgo, 70 mg/dl). Para el tratamiento de la dislipemia aterogénica, se utilizan tanto en prevención primaria como en secundaria, estatinas, fibratos y recientemente ezetimiba.

Existen 4 ensayos de prevención secundaria que incluyen pacientes diabéticos y que examinan el efecto de las estatinas (simvastatina o pravastatina). 4S, CARE, LIPID Y VA-HIT (fibrato).

El 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), se randomizaron 2.221 pacientes a tratamiento con simvastatina y 2.223 a placebo. Todos ellos con enfermedad coronaria. Se observó una reducción en la mortalidad coronaria del 42% y una

reducción en la mortalidad total del 30% en el grupo de la simvastatina. En el subgrupo de diabéticos formado por 202 pacientes con LDL en torno a 186mg/l, se observó una reducción de los eventos coronarios del 55% en el grupo de tratamiento. La mortalidad global y de origen coronario no mostró diferencias significativas (21 y 28% respectivamente) entre diabéticos y no diabéticos.

El LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) se observó una disminución de la mortalidad del 24% en 4512 pacientes randomizados a pravastatina frente a 4502 randomizados a placebo en el seguimiento a 6 años. En el subgrupo de los diabéticos formado por 782 pacientes con LDL basal de 150 mg/dl, se redujo un 19% la incidencia de infarto fatal y no fatal. Incluyen pacientes sólo con angina de pecho.

El CARE (Cholesterol and Recurrent Events), incluye pacientes que habían tenido infarto de miocardio. Se observó una reducción del 24% en la mortalidad coronaria en 2081 pacientes randomizados a pravastatina en comparación a 2078 asignados a placebo en el seguimiento a 5 años. En el subgrupo de diabéticos (586 pacientes con una LDL basal de 136 mg/dl) hubo una reducción del 25% de los eventos coronarios.

El VA-HIT (Veterans Affairs-HDL Intervention Trial) estudia el efecto de un fibrato (gemfibrozilo) en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente establecida y con HDL disminuida aislada (la LDL basal fue de 111 mg/dl). Se observó una reducción del 22% del endpoint primario a los 5 años de seguimiento. Los beneficios se observaron en diabéticos y no diabéticos.

La participación de pacientes diabéticos en estos estudios es baja debido a los criterios de inclusión de los mismos. Además en el estudio VA-HIT, va dirigido a pacientes con HDL bajos y LDL normales.

En cuanto a los ensayos de prevención primaria, los estudios Helsinki Heart Study (gemfibrozilo) y AFCAPS/TexCAPS (lovastatina) demostraron una reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular.

El AFCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) se redujo un 37% el end-point primario, formado por infarto, angina inestable o muerte súbita, en 3.304 pacientes tratados con lovastatina frente a 3.301 tratados con placebo. En el subgrupo de diabéticos formado por 155 pacientes con LDL basal de 150 mg/dl se redujo un 42% el end-point primario.

Resumiendo, la reducción de LDL asocia una importante disminución de los eventos cardiacos principalmente en los pacientes diabéticos que se observa una reducción entre un 19-55% de los eventos cardiovasculares. La cifra óptima de LDL en un paciente diabético es de 100 mg/dl y de triglicéridos de 150 mg/dl.

Manejo práctico de la dislipemia en el diabético.

Se trata de alcanzar cifras de LDL menores de 100 mg/dl, incluso recientemente está aceptado que menores de 70 mg/dl. En primer lugar, medidas no farmacológicas como son la pérdida de peso y el ejercicio físico. En segundo lugar, el control de la glucemia se acompaña de mejoría del perfil lipídico. La metformina y la tiazolidonas pueden disminuir las concentraciones de triglicéridos entre un 15% y 25% respectivamente. Por último, fármacos que disminuyan la concentración plasmática de lípidos. Los inhibidores de la HMG CoA Reductasa (Lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina y cerivastatina). Las más potentes son la atorvastatina y simvastatina que pueden disminuir la LDL entre un 45-55%, disminuye los triglicéridos un 20-45% y puede incrementar la HDL hasta un 10% aunque no son fármacos de primera línea para aumentar los niveles de HDL. Los fibratos, como el fenofibrato y el gemfibrozilo son usados en pacientes diabéticos porque reducen las cifras de triglicéridos un 35-45% e incrementa la HDL un 10-20%. Sin embargo tienen un efecto variable sobre las LDL e incluso pueden aumentarla. Están contraindicados en pacientes con cálculos biliares. La combinación de estatinas y fibratos tiene gran potencia para corregir la dislipemia pero incrementan el riesgo de miositis a un 1-2%. Recientemente se ha incorporado el ezetimiba, de acción a nivel intestinal, que reduce la absorción de colesterol. Y los fármacos antiobesidad inhibidores de los receptores CB1 (Rimonabant).

7.5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Existen evidencias de que el uso de aspirina en pacientes diabéticos de edad media o avanzada tiene un efecto beneficioso, incluso en ausencia de enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta, por el alto riesgo de estos enfermos a desarrollar complicaciones aterotrombóticas. El uso de salicilatos está establecido en prevención secundaria y todas las sociedades científicas (Asociación Americana de la Diabetes, Sociedad Europea Cardiología, Sociedad Española Cardiología) recomiendan su uso en prevención primaria en pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos de más alto riesgo.

Un metanálisis realizado con los principales estudios con aspirina que incluye más de 47.000 pacientes (un 10% de diabéticos) demostró que la incidencia del evento combinado formado por muerte, infarto y accidente cerebrovascular fue del 22.3% para el grupo control y de 18.5% para el grupo tratado con aspirina obteniendo el

mismo beneficio para pacientes diabéticos. En cuanto a prevención secundaria se detalla en el apartado de terapia coadyuvante en cardiopatía isquémica.

7.6. BETABLOQUEANTES E IECAS/ARA II.

Numerosos estudios demuestran que la utilización de betabloqueantes como prevención secundaria tras un infarto de miocardio reduce un 25% la mortalidad y un 29% el reinfarcto. En los diabéticos esta reducción es tres veces mayor comparada con los no diabéticos (37% vs 13%). Todos los pacientes diabéticos con infarto previo y enfermedad coronaria establecida deberían de recibir un betabloqueante como prevención secundaria.

En cuanto a los IECAS en pacientes diabéticos con infarto de miocardio han demostrado reducir la mortalidad a corto plazo y la incidencia de insuficiencia cardiaca. A largo plazo ha demostrado ser útiles en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Los resultados del Danish TRACE trial revelan que los IECAS (trandolapril) después del infarto en diabéticos con disfunción ventricular disminuyen la mortalidad y reducen el riesgo de progresión de fallo cardiaco.

El HOPE demostró el efecto beneficioso de los IECAS. Se randomizaron 3651 pacientes diabéticos de edad media con enfermedad coronaria de alto riesgo y enfermedad renal a tratamiento con ramipril o placebo durante 4 años. El endpoint primario (muerte, infarto, accidente cerebrovascular) se redujo un 24%, la mortalidad sola un 38% en los pacientes con ramipril. Además las complicaciones microvasculares de la diabetes se redujeron un 17%. Todo ello se observó en diabéticos con y sin disfunción ventricular izquierda.

Renoprotección: El DETAIL (telmisartán vs Enalapril) demostró que en diabéticos, con HTA y nefropatía en los primeros estadios, el telmisartán y enalapril son igual de eficaces¹⁵⁷. El PREMIER (perindopril/indapamida en terapia combinada) demostró mejorar la neuropatía diabética inicial¹⁵⁸.

Los inhibidores del SRA (bloqueadores de receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) han demostrado su eficacia en la disfunción ventricular y protección renal, en la prevención de accidentes cerebrovasculares (ARA II superiores). Además tienen efectos pleiotrópicos como antiaterogénicos, previenen el desarrollo de DM, efecto antiagregantes plaquetarios, hipouricemiantes, anti-fibrilación auricular (ARA II).

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECAS y ARA II), disminuyen la incidencia de DM-2 en el seguimiento comparado con el tratamiento convencional (diuréticos tiazidas, betabloqueantes, antagonistas del calcio y placebo). Así se pudo

observar en los siguientes estudios la reducción de riesgo (estadísticamente significativo) como end-point secundario: CAPP (↓RR 14%), HOPE (↓RR 34%), ALLHAT (↓RR 25%), LIFE ↓ (RR 25%), SCOPE (↓RR 25%), VALUE (↓RR 23%) Y ONTARGET (↓RR 34%).

En resumen, todos los pacientes diabéticos deberían recibir un intenso control de glucémico; ácido acetil salicílico diario; manejo agresivo de la hipertensión arterial preferiblemente con IECAS como el ramipril y como prevención secundaria para los pacientes que han tenido un infarto previo. Si además tienen disfunción sistólica mejoran el remodelado ventricular y disminuyen la progresión de fallo cardíaco. Los ARA II son superiores en la prevención de ACV y su asociación con IECAS son más nefroprotectores. Si existe infarto previo se asocia un betabloqueante cardioselectivo (atenolol o metoprolol). Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas premonitorios de la hipoglucemia. Ante un síndrome coronario agudo, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como tirofiban asociados a heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.

7.7. TERAPIA ANTIINFLAMATORIA.

En la resistencia a la insulina y DM-2 existe una respuesta inflamatoria crónica y subclínica implicada en el desarrollo, progresión y gravedad de la enfermedad aterosclerótica. De ahí la importancia de frenar la actividad de las células inflamatorias y de retardar la evolución de la enfermedad coronaria.

Los nuevos antidiabéticos orales (glitazonas) tienen propiedades antiinflamatorias y sensibilizantes a la acción de la insulina, y que actúan modificando la transcripción genética de factores clave implicados en el proceso de aterosclerosis.

Las estatinas y fibratos, utilizadas tanto en prevención primaria como secundaria de la dislipemia aterogénica, deben su beneficio no sólo al efecto antilipídico sino también antiinflamatorio.

La pravastatina reduce las concentraciones de PCR con independencia de la magnitud en la reducción lipídica en pacientes que han presentado un infarto de miocardio. Mejoran la disfunción endotelial, estabilizan la placa y tienen un efecto antitrombótico. Son agonistas del PPAR- γ y pueden tener, por tanto, un efecto antiinflamatorio.

Los fibratos reducen las IGF-1 (factor de crecimiento insulina-like), junto con un enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis.

Los salicilatos no sólo tienen efecto antitrombótico sino que inhiben la enzima ciclooxigenasa y el factor NF-k. El uso de salicilatos disminuye el riesgo de infarto de

miocardio y se asocia de manera significativa a una reducción de las concentraciones plasmáticas de la PCR y de citocinas proinflamatorias.

Tampoco hay que olvidar el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores IIb/IIIa plaquetarios en pacientes diabéticos con síndromes coronarios agudos con o sin intervencionismo coronario.

El uso de antioxidantes es recomendable ya que en el paciente diabético los procesos oxidativos están incrementados.

7.8. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN MUJER DIABETICA.

En cuanto a la terapia hormonal con estrógenos para el tratamiento de la dislipemia, las publicaciones en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 son escasas. La mayoría de los estudios están realizados sobre mujeres no diabéticas observando una reducción de enfermedad cardiovascular del 44%. Se ha establecido que el 30% del beneficio de la terapia estrogénica es debido a cambios en el perfil lipídico, principalmente de una disminución de la LDL y un aumento de la HDL. Otro efecto beneficioso de los estrógenos es disminuir los niveles de lipoproteína (a) en un 20%. Sin embargo la administración de estrógenos produce un incremento de los triglicéridos incrementando la producción de VLDL. En mujeres con hipertrigliceridemia previa pueden magnificarla y producir pancreatitis. Hasta hace 2 años no había ningún estudio publicado de los efectos cardiovasculares de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con diabetes tipo 2. Los anticonceptivos orales empeoran la tolerancia a la glucosa e incrementa el riesgo de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Además las mujeres diabéticas tienen ya hipertrigliceridemia y los estrógenos lo aumentarían. Estudios recientes han demostrado que la THS en diabéticas durante periodos de 6 a 12 semanas disminuye los niveles plasmáticos de glucosa y de HbA1C sin aumentar la resistencia a la insulina. Además disminuye la LDL, aumenta la HDL y no afecta significativamente a los triglicéridos plasmáticos. El estudio HERS no mostró beneficio en mujeres con infarto previo que recibieron dosis de estrógenos asociadas a pequeñas dosis de progesterona. La sorpresa fue que el uso de medroxiprogesterona redujo la HDL. También mostró que el grupo de mujeres tratadas con estrógenos y una pequeña dosis continua de medroxiprogesterona tenían menos incidencia de infarto¹⁵⁹. Sin embargo son necesarios más estudios especialmente en mujeres menopaúsicas sin antecedentes de cardiopatía isquémica.

8. REVASCULARIZACION CORONARIA Y DIABETES MELLITUS. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA.

8.1. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA CON BALON.

En los principales estudios que analizan la angioplastia con balón en los diabéticos se observa de una manera homogénea que las características clínicas y angiográficas de los pacientes diabéticos son más desfavorables que las de los no diabéticos. Este peor perfil clínico y angiográfico no influye en las tasas de éxito angiográfico, que fueron similares en diabéticos y no diabéticos, sin embargo los resultados iniciales y sobre todo, a largo plazo fueron peores en los pacientes diabéticos. Existen dos estudios clásicos que comparan el perfil, clínico y angiográfico, y la evolución tras la angioplastia con balón en diabéticos y no diabéticos son: el Registro del National Heart, Lung and Blood Institute⁸ y la experiencia de la Universidad de Emory⁷.

-En el Registro del National Heart, Lung and Blood Institute⁸ se compararon los resultados de la angioplastia con balón de 281 diabéticos y 1833 no diabéticos. Los diabéticos tenían una edad media superior, más comorbilidad, eran más frecuentemente mujeres y en ellos la enfermedad coronaria era más extensa y difusa. La tasa de éxito angiográfico inicial y el grado de revascularización (completa versus incompleta) fueron similares pero, la incidencia del "end point" formado por la mortalidad, infarto o necesidad de revascularización urgente durante la hospitalización fue del 11% en los diabéticos y sólo del 6.7% en los no diabéticos ($p < 0.001$). La mortalidad y la incidencia de infartos en la fase hospitalaria fue mayor en los diabéticos, especialmente en las mujeres diabéticas donde la mortalidad fue del 8%. La evolución a largo plazo fue claramente desfavorable en los diabéticos: la mortalidad ajustada a los 9 años fue el doble en los diabéticos (36% frente a 18%, RR 1.82, IC 95% 1.41-2.34), la incidencia de infarto un 60% superior (29% frente a 19%) y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue más alta en los diabéticos (precisaron nueva angioplastia un 33% más y cirugía coronaria en el seguimiento un 19% más que los no diabéticos.)

-El segundo estudio clásico analiza la experiencia de la Universidad de Emory⁷. En este centro y, en el periodo comprendido entre 1980 y 1990, se realizó angioplastia electiva a 1133 diabéticos y 9300 pacientes no diabéticos. Como en el estudio anterior los diabéticos eran más viejos y más frecuentemente mujeres que los no diabéticos, y tenían peor clase funcional y con mayor frecuencia historia de infarto previo, enfermedad multivaso, hipertensión, sobrepeso o de insuficiencia cardiaca. Los resultados clínicos y angiográficos postangioplastia fueron buenos y similares en los diabéticos y no diabéticos con una baja incidencia de eventos adversos mayores (3%), aunque se detectó una tendencia a mayor mortalidad o desarrollo de infarto entre los

pacientes con diabetes insulino dependiente. A largo plazo (5 años), la situación fue claramente diferente. La supervivencia fue significativamente inferior en los diabéticos (89% frente a 93%), así como el porcentaje de pacientes que desarrollaron un infarto (81 frente a 89%) o necesitaron cirugía coronaria (77 frente a 86%) o nueva angioplastia (57 frente a 68%) en el seguimiento. A 5 años, sólo el 36% de los diabéticos estaban vivos sin haber presentado un infarto o necesitado revascularización.

Los estudios realizados en pacientes con enfermedad multivazo han mostrado similares hallazgos: mortalidad y tasa de eventos intrahospitalarios similares entre pacientes diabéticos y no diabéticos, pero incidencia de eventos cardiacos y mortalidad, mayores a largo plazo. Así por ejemplo en el estudio BARI se aleatorizaron a angioplastia 170 diabéticos con enfermedad multivazo y 734 no diabéticos. La mortalidad intrahospitalaria fue similar 0.6% para los diabéticos y 1.2% para los no diabéticos al igual que la incidencia de muerte o infarto (diabéticos 2.4%, no diabéticos 3.1%). Sin embargo a los 5 años la mortalidad fue 4 veces superior en los diabéticos (20.6% frente a 4.8% en los no diabéticos). La tasa de infarto de miocardio fue un 37% superior en los diabéticos durante el seguimiento.

Parece claro, por tanto, que se deben esperar unos resultados iniciales similares en la angioplastia de los diabéticos a la de los no diabéticos, pero una evolución clínica mucho más desfavorable a largo plazo en términos no sólo de incidencia de infarto o necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, sino también de mortalidad.

La evidencia del análisis de numerosos estudios muestra que esta peor evolución tras la angioplastia con balón de los pacientes diabéticos se debe a una tasa de reestenosis muy alta y a una progresión más rápida que en los no diabéticos de la arteriosclerosis en los segmentos no tratados.

Los diferentes estudios han encontrado de manera constante tasas de reestenosis clínica y angiográfica más altas en los diabéticos. Rozenman et al¹⁶⁰ observó una incidencia de reestenosis del 35% en los no diabéticos y del 61% en los diabéticos insulino dependientes y en el análisis angiográfico de 320 pacientes del estudio BARI a los 5 años¹⁶¹ la incidencia de reestenosis fue del 27% en las lesiones de los no diabéticos y del 43% en la de los pacientes con diabetes ($p= 0.01$). Además los datos disponibles muestran que la progresión de la enfermedad es mayor en los diabéticos en los segmentos sanos o con lesiones significativas. En el último estudio comentado, Barsness et al¹³ detectó a los 5 años una mayor tasa de aparición de nuevas lesiones significativas en los diabéticos (3% frente a 2 %, $p= 0.002$). El análisis de los pacientes del estudio CABRI ¹⁶² mostró que el grado de revascularización y la extensión de la

enfermedad coronaria era similar en los diabéticos y en los no diabéticos y por tanto no era la razón que explicase la peor evolución de los diabéticos. Los investigadores de este estudio sólo podían justificar la evolución por una mayor progresión de la enfermedad coronaria en sus arterias nativas o injertos. A similares conclusiones llegaron los investigadores del estudio EAST¹⁶³. En este, las curvas de supervivencia de los pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia se separan tardíamente (a partir de los 5 años) lo que sugiere que la progresión de la enfermedad coronaria es responsable en una parte importante del peor pronóstico de los pacientes diabéticos.

Por tanto, la angioplastia con balón en los pacientes diabéticos se asocia a peores resultados a medio y largo plazo que la angioplastia en los no diabéticos, y esto, se debe tanto a una mayor incidencia de reestenosis y a una mayor progresión de la arteriosclerosis coronaria en los segmentos no tratados.

8.2. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENT CONVENCIONAL.

El Stent está considerado como el mayor avance de la angioplastia coronaria desde que en 1977 se realizara su primer implante. Su utilización ha ido aumentando de forma progresiva no sólo por los buenos resultados clínicos sino por su operatividad. Los datos del Registro de la Sección de Hemodinámica de la SEC referidos al año 2000 han mostrado que en España se ha utilizado al menos un Stent en 22.580 angioplastias (77% del total). La principal aportación del stent ha sido disminuir la incidencia de reestenosis y mejorar los resultados clínicos a corto, medio y largo plazo de la angioplastia coronaria.

Por lo general, la implantación de stents se considera superior a la angioplastia con balón en base a que los resultados son predecibles, independientemente de la complejidad de la estenosis, la lesión tratada muestra una mayor estabilidad aguda y subaguda y por tanto, se reduce el número de oclusiones o reoclusiones así como de reestenosis clínica.

En un metaanálisis de 29 ensayos clínicos que incluían a 9.918 pacientes, la implantación de stents coronarios, comparada con la angioplastia con balón, redujo la tasa de reestenosis y la necesidad de repetición de la ICP en aproximadamente el 50% y asoció a una mayor reducción de la mortalidad que la angioplastia con balón y un riesgo de MACE significativamente menor. Se han observado beneficios similares en los injertos de vena safena (SAVED, VENESTENT). Tras la implantación de stents convencionales, los resultados clínicos a los 5 años muestran una progresión de la

enfermedad hacia segmentos diferentes del de la lesión tratada, permaneciendo ésta relativamente estable. Sin embargo, no ha logrado igualar los resultados a los de los no diabéticos ya que la tasa de reestenosis y la incidencia de eventos a largo plazo, aunque menores que con balón, siguen siendo altas y con unos resultados inferiores a los esperados.

El subanálisis de los 92 diabéticos del estudio STRESS I y II²⁹ que comparaba la eficacia clínica y la tasa de reestenosis a 6 meses entre pacientes aleatorizados a angioplastia con balón o a angioplastia con Stent mostró que el stent en los diabéticos se asociaba a una mayor tasa de éxito angiográfico inicial con una mayor ganancia inicial (1.61 mm versus 1.06 mm, $p < 0.001$) y de éxito del procedimiento (Stent 100%, balón 82%, $p < 0.01$) y, a largo plazo el Stent determinaba una incidencia menor de reestenosis a 6 meses (24% frente a 60%, $p < 0.01$) y de necesidad de nueva revascularización del vaso tratado (13 frente al 31%, $p = 0.003$). La experiencia en un estudio no aleatorizado del grupo Francés de Lille³¹ fue similar; la implantación de un stent redujo la incidencia de reestenosis del 63 al 25% y la tasa de oclusión completa del 14% al 2%. En nuestro medio, la información es similar, Navarro LF et al³⁰ han mostrado que la utilización del stent disminuía más de dos veces la incidencia de reestenosis clínica. Sin embargo, la tasa de reestenosis en los diabéticos seguía siendo alta en pacientes no seleccionados y la diabetes continúa siendo un factor predictor independiente de reestenosis^{34,32,16,43,9}. Elezi et al.³⁴ observaron una incidencia de reestenosis en los diabéticos del 37.5% frente a los no diabéticos 28.3% , ($p < 0.001$) y Kastrati et al.³² demostró en una serie de 1349 pacientes que la diabetes incrementaba el riesgo de reestenosis un 86% (OR 1.86, IC 95% 1.56, 2.16) y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización un 45% (OR 1.45 IC 95%: 1.11, 1.80). En el estudio de Alonso et al.³⁹ en el que se realizó reevaluación angiográfica al sexto mes y seguimiento clínico (mediana de 4 años) a una cohorte de 981 pacientes consecutivos tratados con stent, de los cuales 128 eran diabéticos, la incidencia de reestenosis angiográfica ajustada fue 38% mayor en los diabéticos, con una tasa de reestenosis en los diabéticos del 39% y del 26% en los no diabéticos ($p = 0.008$). Como en el estudio de Kastrati et al, la diabetes era el predictor clínico independiente de reestenosis más potente.

Desde un punto de vista clínico, numerosos estudios ha demostrado que los diabéticos tienen una evolución peor que los no diabéticos a medio y largo plazo. Así en otro estudio de Alonso et al.³⁸, la incidencia de eventos clínicos a los 5 años fue un 39% superior en los diabéticos (HR 1.39, IC 95% 1.02,1.90), y la diabetes era, junto a la hipertensión y la enfermedad multivaso predictora independiente de la evolución a largo plazo. Los diabéticos analizados por Elezi et al.³⁴, tuvieron una supervivencia

libre de eventos al año menor que las de los no diabéticos (73.1% frente a 78.5%, $p < 0.01$) y la mortalidad con un seguimiento medio de 18 ± 10 meses fue cuatro veces superior en los diabéticos (8.1% frente a 2.1%, $p=0.03$) y la necesidad de revascularizar la lesión tratada un 35% mayor en la serie de Pascual et al.³⁶.

En cuanto a la influencia del tipo de diabetes (insulino frente a no insulino-dependiente), el grupo de Washington, en el estudio más amplio publicado³⁵ observó que la evolución clínica de los pacientes diabéticos no insulino-dependientes es similar a corto y medio plazo a la de los no diabéticos, pero no ocurre así en los diabéticos insulino-dependientes en los que los resultados iniciales a corto y medio plazo son claramente peores a los de los no diabéticos.

8.3 RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENT LIBERADOR DE FARMACO.

La aparición y el desarrollo de los stents fármacoactivos han revolucionado la cardiología intervencionista. Así, en el año 2004 se implantaron en España 25.148 stents liberadores de fármacos según consta en el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. En un metaanálisis de 12 estudios clínicos¹⁶⁵ se demostró una reducción media de la tasa de revascularización del 69% (riesgo relativo = 0,31; intervalo de confianza del 95%, 0,19-0,51). En este sentido, en todos los subgrupos analizados de los estudios SIRIUS¹⁶⁶, y TAXUS-IV¹⁶⁷ se ve reflejado el beneficio clínico y la seguridad de estos stents. Además, con estos stents parece haber un fenómeno de «neutralización» del efecto deletéreo de algunas situaciones clínicas (diabetes mellitus) o anatómicas (lesiones largas, vasos pequeños...) con una tasa de fracaso comparablemente baja, tanto entre los pacientes que presentan la situación clínica adversa como entre los que no la presentan. Con respecto a los pacientes diabéticos está firmemente demostrado que tanto la angioplastia con balón como con implante de stent convencional (STC) presenta una evolución clínica y angiográfica menos favorable que la obtenida en pacientes no diabéticos, debido a mayor riesgo de reestenosis y una mayor incidencia de muerte, infarto de miocardio y reintervenciones. La aparición del STR ha cambiado la evolución del paciente diabético. Se ha demostrado de forma consistente mediante análisis de subgrupos con stent Cypher del estudio RAVEL, DIABETES¹⁶⁸, SIRIUS¹⁶⁶, y análisis de subgrupos con stent Taxus de los estudios TAXUS II¹⁶⁹, IV, V¹⁷⁰ y VI¹⁷¹ y, la superioridad de los STR frente a los STC en la reducción de la necesidad de revascularización del vaso tratado, aunque no lograron mostrar un claro beneficio sobre la mortalidad de estos pacientes diabéticos durante el tiempo de seguimiento analizado. Los resultados de

los registros, con total ausencia de criterios de inclusión y por lo tanto más parecidos a la práctica habitual, corroboran la efectividad de estos stents en el “mundo real”. En cuanto a la superioridad de uno u otro stent, el estudio ISAR-DIABETES¹⁷², aleatorizó a 250 diabéticos a implante de stent con rapamicina o placlitaxel y observó que la pérdida luminal tardía era 0,24 mm (IC 95%, 0.09-0,39) superior en el Taxus, además, presentó mayor reestenosis (16,5% frente a 6,9% del Cypher, $p=0.03$ y una mayor revascularización de la lesión tratada (12% frente a 6,4% en Cypher, $p=0.13$). Esto ha llevado en los últimos años a una utilización creciente de estos dispositivos en el paciente diabético.

Sin embargo, existen datos a favor y en contra de que en el subgrupo de pacientes diabéticos insulino-dependientes se mantiene una tendencia de mayor frecuencia de necesidad de repetición de la intervención tras STR. Así, el estudio-registro de Berenguer et al¹⁷³ ha evaluado el STR de rapamicina en lesiones complejas en pacientes no diabéticos, diabéticos no insulino-dependientes (NID) y diabéticos insulino-dependientes (ID). Se evaluó el fracaso del vaso diana al año como evento primario y los datos angiográficos de reestenosis a los 6 meses. Los pacientes con diabetes ID presentaron una mayor pérdida luminal tardía (de forma significativa) y una mayor tasa de reestenosis (tendencia en el límite de la significación). Sin embargo, estos hallazgos no se tradujeron en un incremento en la tasa de revascularización del vaso diana (el 6,5% en la diabetes ID, el 5,8% en la diabetes NID y el 3,8% en los no diabéticos; $p = NS$). Así mismo, la tasa de fracaso del vaso diana mostró tan sólo una tendencia ($p = 0,07$) a ser mayor en los diabéticos ID. Por último, y más importante, en el análisis multivariable se eliminó la diabetes ID como predictor independiente de reestenosis y fracaso del vaso diana. Este hecho fue debido a que las características basales de los pacientes con diabetes ID eran más desfavorables (mayor frecuencia mujeres, hipertensos, con cirugía coronaria previa, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección < 50%, y presentaban lesiones significativamente más largas). Por último, cuando se analizó la causa del fracaso del vaso diana, ésta era debida a una tendencia hacia una mayor tasa de muerte cardíaca que no estaba en relación con una mayor tasa de infarto en el vaso diana (trombosis del stent) ni con una mayor tasa de reestenosis clínica ya que esta fue similar a las de los pacientes no diabéticos o con diabetes. Este registro no puede llegar a la conclusión de que hay una reducción de la eficacia del stent recubierto de rapamicina en diabéticos ID.

Finalmente, si analizamos los resultados de los 293 pacientes diabéticos incluidos en los registros Research y T-Search¹⁷⁴ se obtienen datos similares a los del estudio de Berenguer et al.¹⁷³. Los pacientes con diabetes ID presentaron una peor evolución (el

27% de eventos adversos cardíacos mayores al año frente al 14,6% en los pacientes con diabetes tipo 2; $p = 0,008$). Sin embargo, en el análisis multivariable, el tratamiento del tronco común y la descendente anterior, la insuficiencia renal y el sexo femenino fueron identificados como predictores independientes de fracaso al año de seguimiento, mientras que la necesidad de insulina perdía la significación estadística. En el estudio SIRIUS, los pacientes insulino dependientes no presentaron una mejoría de los parámetros de reestenosis angiográfica cuando se analizaba el stent junto con los bordes de éste. No obstante, al analizar sólo el stent, que es donde se determina el poder antiproliferativo del fármaco, sí había una reducción significativa de la pérdida luminal tardía y de la tasa de reestenosis. Este «efecto borde» se atribuyó más a problemas técnicos (geographic miss) que a ineficacia del fármaco.

El estudio aleatorizado y multicéntrico DIABETES^{45,168} incluyó a 250 pacientes diabéticos de alto riesgo (diámetro medio de referencia fue de 2,34 mm para el total de pacientes y de 2,24 mm para los insulino dependientes, 13% de oclusiones totales crónicas, 32% pacientes con insuficiencia renal, 43% de las lesiones medía más de 20 mm y el 65% de los pacientes presentaba enfermedad multivazo). En este contexto, las tasas de reestenosis y de pérdida luminal tardía fueron comparables entre pacientes con diabetes ID y NID. En realidad, la reducción del riesgo fue mayor en los pacientes insulino dependientes debido a un aumento de la tasa de reestenosis en el grupo tratado con stent convencional. Por tanto, es una demostración más del efecto «neutralizador» del stent recubierto de rapamicina en un grupo de alto riesgo.

Además de la diabetes, los vasos pequeños son otro importante reto terapéutico por la alta tasa de complicaciones y reestenosis. El mayor problema de los vasos de pequeño tamaño es su limitada capacidad de acomodar la pérdida luminal tardía que se produce tras la implantación de stents, cuya magnitud es independiente del calibre del vaso. Por tanto, es de esperar la superioridad de los STR sobre los STC, demostrada tanto en estudios específicos como en los análisis de subgrupos de pacientes con vasos pequeños. En el SIRIUS (para vasos $<2.5\text{mm}$) la tasa de reestenosis se reduce del 42,9% del STC al 18,6% del STR y la RLD del 20,6% al 7,3%, respectivamente y en el TAXUS-IV^{44,167} (para vasos $<2.5\text{mm}$), la tasa de reestenosis se reduce del 38,5% en STC al 10,2 en STR y el RLD del 15,6% al 3,3%, respectivamente. En el estudio TAXUS-VI¹⁷¹ la RLD se redujo significativamente en los vasos pequeños ($< 2,5\text{ mm}$), del 29,7 al 5,0%, y las lesiones largas del 22,0% al 2,6%. Un análisis de un subgrupo del registro RESEARCH¹⁷⁵ sobre 112 lesiones en 91 pacientes tratados con stents Cypher de 2,25-mm (diámetro de referencia = $1,88 \pm 0,34\text{ mm}$) informó de una pérdida tardía de $0,07 \pm 0,48\text{ mm}$ y de una tasa de reestenosis del 10,7%. En el estudio aleatorizado de Pache et al¹⁷⁶, los STR

redujeron la tasa de reestenosis un 80% en los vasos < 2,8 mm de diámetro, mientras que la reducción tan sólo era del 14% en los vasos ≥ 2,8 mm. La coexistencia diabetes y vaso pequeño crea un escenario de riesgo que es frecuente en la práctica diaria. El estudio de Jiménez-Quevedo et al¹⁷⁷ comparó el stent Cypher con el convencional en diabéticos con vaso muy pequeño (diámetro de referencia medio de 1,9 mm). La pérdida luminal tardía intrastent fue 0.05±0.3 frente 0.64±0.5, p<0.001, respectivamente y la incidencia de reestenosis intrastent fue de 9,1% y 39,1%, respectivamente. Es decir, se obtuvo una reducción del riesgo de reestenosis angiográfica y clínica > 75% con el uso de este STR de rapamicina sin diferencias significativas en la mortalidad.

Son precisamente los subgrupos de alto riesgo, como los pacientes diabéticos, las lesiones en vasos pequeños y las lesiones reestenóticas, los que acentuaron las diferencias y evidenciaron la superioridad de los STR, como posteriormente fue confirmado en una metaanálisis formal¹⁷⁸. Desde el punto de vista de la revascularización percutánea, los diabéticos deberían poder recibir, casi de forma universal, la implantación de un stent fármacoactivo.

9. REESTENOSIS.

9.1. CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL.

La reestenosis y la rápida progresión de la arteriosclerosis han sido identificados como causas de la peor evolución clínica de los diabéticos tratados mediante angioplastia con balón o con stent. Se define reestenosis como el estrechamiento superior al 50% de una lesión y/o 5 mm adyacentes, tratada previamente con angioplastia.

Paradójicamente, la angioplastia tiene como mecanismo fundamental la producción de una agresión vascular mecánica (mediante dilatación con balón o colocación de prótesis endocoronarias). Los buenos resultados iniciales, fracasa debido a un proceso de cicatrización que asocia tasas de reestenosis que oscilan entre el 30 y 60% después de una angioplastia balón^{2-15,31}. La introducción del stent convencional ha reducido su incidencia a un 15-20% según las series^{18, 19, 23, 24}. Sin embargo, la tasa de reestenosis permanece elevada, especialmente en los casos en que se tratan vasos pequeños o lesiones largas o pacientes insulín dependientes^{26,29,30,32-39}.

La mayor parte de los agentes farmacológicos administrados por vía sistémica (antiplaquetarios, anticoagulantes, antiinflamatorios, hipolipemiantes, IECAS...etc.) no han demostrado reducir la reestenosis. Debido al paralelismo entre el crecimiento

tumoral y el neointimal intra-stent se decidió utilizar agentes antiproliferativos con objeto de reducir la reestenosis intra-stent. Con la aparición del STR, la incidencia de reestenosis ha disminuido sustancialmente^{4345,167,169178} y ello ha permitido abordar situaciones antes prohibitivas o sólo contempladas por la cirugía. El tratamiento de la reestenosis intrastent (RIS) con técnicas convencionales (angioplastia balón) es bastante desalentador, con una tasa de reestenosis del 27-63%, el cual puede aumentar con el número de reintervenciones que se realicen (14-46%); estas cifras son especialmente elevadas en RIS de tipo III (proliferativas)-IV(oclusivas), diabéticos, puentes de safena y cuando la RIS es precoz (antes de los 4 meses tras la implantación del stent). La DM se asocia a un mayor índice de reestenosis tras los procedimientos de revascularización percutánea. La mayor parte de los datos sobre el tratamiento de la RIS mediante stent intra-stent se han obtenido del estudio RIBS, en el que 450 pacientes con RIS fueron aleatorizados para recibir stent intra-stent o balón. No hubo diferencias significativas en la reestenosis y en la necesidad de nuevos procedimientos, pero demostró que la implantación electiva de un stent intra-stent es segura e incluso se asocia con una menor tasa de eventos periprocedimiento que la dilatación con balón. Esto dió paso a la utilización del STR en el tratamiento de la RIS tras la implantación de un stent convencional. En la RIS, sólo los STR y la BTI han demostrado reducir la recurrencia de la RIS en comparación con el tratamiento convencional (balón o stent convencional).

9.2. MECANISMO DE REESTENOSIS.

Esta viene determinada por tres fenómenos: el retroceso elástico inmediato, el remodelado desfavorable tardío y la hiperplasia intimal. En la angioplastia con implante de stent el mecanismo predominante de la reestenosis es la hiperplasia intimal y la disminución de la incidencia de reestenosis con el stent se debe a su capacidad para evitar el retroceso elástico inmediato y conseguir un remodelado de la pared arterial favorable. El balance final de los tres efectos en la mayoría de los pacientes con stent es un mayor diámetro luminal final y a largo plazo una disminución de la incidencia de reestenosis.

La formación de la neoíntima es determinante en la reestenosis y es consecuencia de la migración, proliferación y acumulación de células musculares lisas (CML) y de matriz extracelular procedente de estas CML después del daño inducido tras la angioplastia. El proceso se desarrolla en 6 meses y numerosos estudios han analizado el mecanismo de reestenosis, que se puede sintetizar en lo siguiente:

En primer lugar hay que destacar que el punto de partida de la “nueva lesión” no es una pared arterial normal sino una placa aterosclerótica en estadio más o menos avanzado. El endotelio está ausente o profundamente alterado. Según el grado de actividad de la placa, existe, adheridos a él, abundantes monocitos-macrófagos y linfocitos T. En el espesor de la placa hay una acumulación de células musculares lisas en estado quiescente o activado, además de las células propias de la capa media. En el interior de la placa existen también depósitos de lípidos intra y extracelulares y, en muchos casos, restos de trombos, especialmente en casos de placas inestables.

El mecanismo de la angioplastia supone, el aplastamiento, la distensión y la extirpación de parte de las estructuras de la placa. Una consecuencia inmediata de ello es la trombosis local por adhesión y agregación de plaquetas activadas y por la acción de factores procoagulantes. El trauma directo sobre las células musculares promueve la liberación del factor de crecimiento bFGF y de otros factores de crecimiento especialmente PDGF, TGF-B, IGF, IL-1, y TNF. Otras sustancias también presentes como la trombina, la serotonina o la endotelina, pueden actuar también como factores de crecimiento en el ambiente localizado de la placa. La unión de estos factores a sus receptores produce la fosforilación de estos últimos y la consiguiente aparición de segundos mensajeros que transmiten la señal proliferativa al núcleo de las células musculares lisas existentes o emigradas a la íntima.

La secuencia de estos efectos ha sido sistematizada en cuatro fases:

La primera, ocurre en las primeras 24-48 horas y consiste en la proliferación de células musculares lisas de la media agredida, estimuladas por el bFGF liberado tras la necrosis de algunas células musculares de la media. El requisito previo a ésta proliferación es la modulación de dichas células al fenotipo sintético, que es considerado como un primer paso en la vía proliferativa.

La segunda fase ocurre en los 3-6 días siguientes a la angioplastia y se produce una importante migración de parte de estas células de la media a la íntima por efecto del PDGF.

En una tercera etapa que comprende entre los 7 a 21 días más, otros factores, como el IGF-1, IL1, TNF, trombina, etc, producen una proliferación de parte de estas células emigradas o ya presentes en la íntima.

En una última fase, que se desarrolla entre los 3-6 meses tras la angioplastia, estas células proliferadas comienzan a segregar matriz conectiva, probablemente con intervención del factor TGF-B activado por la plasmina, lo que aumenta el volumen de la nueva placa. A partir de los 6 meses todos estos fenómenos se estabilizan.

Se comprende que según sea la intensidad y duración de cada una de estas fases, el grado de estrechamiento de la luz vascular, y su relevancia hemodinámica y clínica, serán variables aunque siempre exista un proceso reparativo del trauma mecánico representado por la angioplastia. Los esfuerzos terapéuticos van dirigidos a reducir al máximo la respuesta vascular especialmente la proliferación celular.

9.3. INFLUENCIA DE LA DIABETES EN LA REESTENOSIS

En los pacientes diabéticos el desarrollo de reestenosis es más precoz y agresiva. Las alteraciones metabólicas, hematológicas y biológicas propias de los diabéticos participan en el complejo conjunto de mecanismos que se producen tras la agresión vascular y que participan en la reestenosis. En los diabéticos se ha podido demostrar mediante estudios con ultrasonidos intravasculares^{25,26}, que la reestenosis se debe fundamentalmente a hiperplasia intimal, que es mayor que en los no diabéticos, tanto en la angioplastia con balón como con stent. Así pues, en los diabéticos coinciden dos factores que incrementan la hiperplasia intimal: su propia condición de diabéticos y la utilización del stent.

Esta hiperplasia incrementada del paciente diabético puede estar mediada por la hiperinsulinemia determinada por la resistencia a la insulina de los diabéticos tipo II. Se ha demostrado que la insulina in vitro es un agente mitógeno de diversos tipos celulares, como las CML y los fibroblastos. El estado de resistencia a la insulina y la hiperglucemia aumentan la síntesis de factores que estimulan la proliferación de CML, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor 1 de crecimiento insulina-like (IGF-1). Otros factores inducen la producción de matriz extracelular por las CML, como el factor beta transformador del crecimiento (FGF-B). Además, la hiperglucemia inhibe la síntesis de heparán sulfato de la matriz extracelular, que es un potente inhibidor de las CML, lo que facilita su proliferación. Adicionalmente, los AGE ayudan al proceso de reestenosis al reclutar y activar células inflamatorias, y alterar las propiedades funcionales de los componentes de la matriz extracelular mediante el proceso de glicación. Otras alteraciones metabólicas propias del diabético que involucran al sistema renina-angiotensina también juegan un papel importante en la hiperplasia intimal. . La hiperinsulinemia, las alteraciones lipídicas y las alteraciones en la actividad del PAI-1, muy frecuentes en los diabéticos, favorecen la progresión de la arteriosclerosis, la hiperplasia intimal y las alteraciones tromboticas.

10. INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEINA IIb/IIIa EN LA ANGIOPLASTIA DEL DIABETICO.

En 1990 se iniciaron los primeros ensayos clínicos con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El uso de estas sustancias ha supuesto una revolución en el tratamiento coadyuvante de la angioplastia coronaria, principalmente en los pacientes diabéticos, que han mejorado su evolución clínica tanto en el contexto de la cardiopatía isquémica estable como en los síndromes coronarios agudos. La formación de trombo tras el procedimiento mecánico de la angioplastia está muy incrementada en pacientes diabéticos. Esto se debe a que estas plaquetas expresan mayor número de receptores GP IIb/IIIa y se agregan con más facilidad que en los pacientes no diabéticos. El trombo mural y la proliferación de las células musculares lisas son un importante factor en el desarrollo de reestenosis cuyo inicio comienza con la adhesión y agregación plaquetaria. El abciximab interfiere con la GP IIb/IIIa y con los receptores $\alpha\beta_3$ (vitronectina) que se expresa en las células endoteliales y células musculares lisas.

10.1. ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA IIB/IIIA.

Las glicoproteínas IIb/IIIa pertenecen a la gran familia de receptores denominadas integrinas que son proteínas de superficie celular que tienen un papel importante en la adhesión celular. Sólo se encuentran en plaquetas y megacariocitos. Cuando la plaqueta se activa, exterioriza en su membrana este tipo de receptores en una cuantía de 50.000 a 80.000 por plaqueta. Estos receptores están compuestos por dos unidades protéicas: la GP IIb que es una unidad típica de las integrinas y que está compuesto por una cadena ligera y otra pesada; la GP IIIa que es una monocadena peptídica. Ambas unidades tienen un componente extracelular, de transmembrana y otro citoplasmático. Se conocen dos mecanismos farmacológicos para neutralizar los receptores plaquetarios: a) la inhibición no competitiva, con anticuerpos monoclonales, cuyo prototipo es el abciximab, que se adhieren al receptor, lo bloquean de forma permanente y mantienen su acción incluso después del cese de la infusión del medicamento, y b) la inhibición competitiva de compuestos, como el eptafibatide, tirofiban y lamifiban, cuyo efecto es dependiente de su concentración plasmática. Cuanto más elevada es la concentración mayor será el número de receptores bloqueados. En cualquier caso, la inhibición es reversible y desaparece cuando cesa la infusión y desciende la concentración plasmática. Existe una correlación entre el bloqueo in vivo de los receptores de la GP IIb/IIIa y la inhibición de la agregación plaquetaria, con una inhibición del 40-60% cuando el 50% de los receptores están bloqueados y una total abolición de la agregación cuando el 80% de los receptores

están bloqueados. Los inhibidores no competitivos se asocian a un mayor riesgo de hemorragia ya que su acción perdura a pesar de suprimirse su administración. Además de bloquear los receptores IIb/IIIa de las plaquetas atenúa la respuesta del endotelio a la injuria producida durante la ACTP y previene la embolización distal.

Actualmente se utilizan tres fármacos. El abciximab (no competitivo), probablemente el que mayor información se dispone y el más usado, el eptafibatide y el tirofiban (competitivos).

10.2. EFECTO CLINICO DE LOS INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA IIB/IIIA EN LOS DISTINTOS CONTEXTOS DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA.

Inhibidores de la GP IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

El abciximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea de forma irreversible las GP IIb/IIIa de las plaquetas. Fue el primero utilizado en el contexto de la angioplastia coronaria y su eficacia ha sido confirmada en varios estudios que han involucrado a gran número de pacientes en los distintos contextos clínicos de la cardiopatía isquémica. Los resultados en los pacientes diabéticos han sido analizados en un metanálisis⁴⁰ de los tres principales ensayos clínicos (EPIC, EPILOG y EPISTENT). En los tres estudios se incluyeron 1462 diabéticos y los resultados mostraron un claro beneficio del tratamiento con abciximab: reduce la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en los diabéticos tratados con stent hasta de un 50% en comparación con el placebo. Además, reduce la mortalidad al año en los diabéticos que fue 4.5% en los que fueron aleatorizados a abciximab y del 2.5% en los asignados al grupo control ($p = 0.03$). Es decir el uso de abciximab en los diabéticos se asoció a una reducción de la mortalidad al año del 45%. Esta disminución fue superior a la obtenida en el grupo global (diabéticos y no diabéticos) que fue del 36% (Hazard Ratio 0.64, IC 95%: 0.46, 0.90, $p = 0.01$). La reducción de la mortalidad con abciximab fue observada tanto en diabéticos insulino dependientes (abciximab: 4.2%, placebo 8.1%, $p = 0.07$) como en los no insulino dependientes (abciximab: 1.8%, placebo: 2.7%, $p = 0.34$). Sin embargo, la reducción de la mortalidad fue especialmente importante en dos subgrupos de diabéticos: los sometidos a revascularización percutánea multivaso (abciximab: 0.9%, placebo 7.7%, $p = 0.02$) y en los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina (abciximab: 2.3%, placebo 5.1%, $p = 0.04$). Dos datos refuerzan el beneficio del abciximab en los diabéticos: la mortalidad al año se iguala en los diabéticos sometidos a angioplastia y tratados con abciximab (2.5%) a la de los no diabéticos tratados con placebo (2.6%), y si se excluye a los diabéticos del metanálisis la diferencia en la mortalidad entre asignados a placebo o abciximab no es

significativa (2.6 versus 1.9%, $p=0.1$). Por tanto, parece que la reducción de la mortalidad se produce fundamentalmente a expensas del beneficio en los diabéticos. También el abciximab redujo la incidencia al año del “endpoint” formado por la mortalidad, la incidencia de infarto de miocardio o la necesidad de una nueva revascularización al vaso tratado en un 15% (abciximab 29%, placebo 34%, $p= 0.02$). Esta reducción se produjo a expensas de la disminución de la mortalidad y de la incidencia de infartos.

Recientemente en el análisis de un subgrupo del EPISTENT de mujeres diabéticas, quienes presentan mayor riesgo de muerte e infarto después de la ACTP, reduce de forma importante la incidencia del evento combinado (mortalidad, infarto, revascularización) en el grupo de stent y abciximab comparado con stent solo o balón con abciximab ¹⁷⁹. La mortalidad en la rama de abciximab y stent fue cero (comparado con 7.7% en stent y placebo, $p<0.06$, 4,4% en abciximab y balón, $p=0.10$). El evento combinado de muerte, infarto y nuevo procedimiento de revascularización en la rama de stent y abciximab fue del 13,3%, (comparado con 34.5% y 28.9% respectivamente, $p<0.04$) y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue del 4,5% (comparado con 21,4% y 26,7% respectivamente, ambos con $p=0.02$). Además el beneficio del abciximab y stent es aún mayor cuando se realiza en pacientes diabéticos, especialmente cuando son mujeres, insulín dependientes y con revascularización percutánea multivaso. Esto significa que el uso de abciximab debería ser considerado en todos los pacientes diabéticos sometidos a revascularización percutánea con o sin implante de stent.

Los buenos resultados del tratamiento profiláctico con abciximab en los pacientes diabéticos en el contexto de la angioplastia han sido también confirmados con los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de estructura diferente al abciximab, como el tirofiban, el eptafibatide o incluso el lamifiban.

En este contexto, se ha publicado un metanálisis de los 6 estudios que analizaron la influencia del uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en la evolución clínica a 30 días⁴¹. Estos son: PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS, GUSTO IV, PARAGON A y PARAGON B. En ellos se ha valorado el efecto de estos antiagregantes como tratamiento médico sin asociar procedimientos intervencionistas. De los 6458 pacientes diabéticos incluidos en los 6 estudios, 1279 fueron tratados con una angioplastia coronaria. El uso asociado de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en estos pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST tratados con angioplastia coronaria disminuyó la mortalidad a los 30 días del 4% al 1,2%, es decir un 70% (OR 0,30, IC 95% 0.14, 0.69).

Inhibidores de la GP IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo con elevación del ST.

El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, y en concreto del abciximab, en el contexto del infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria con stent en los pacientes diabéticos no ha sido específicamente analizado en estudios adecuados. En la población general los resultados de un metanálisis¹⁸⁰ de los tres principales estudios en los que se ha comparado la angioplastia con Stent asociada o no abciximab (CADILLAC, ISAR II y ADMIRAL), sugiere que su uso es beneficioso, reduciéndose la incidencia de eventos cardiacos adversos a medio plazo. La incidencia de muerte o reinfarto a 6 meses fue del 3.9% frente al 7.1 % en los no tratados con abciximab (OR 0.53, IC 95%: 0-34-0.84). Es probable que los resultados en el subgrupo de diabéticos sean al menos similares a la población general con infarto agudo de miocardio.

Existen estudios que han utilizado los inhibidores de la GP IIb/IIIa junto con los fibrinolíticos con la siguiente finalidad: a) acelerar el efecto trombolítico a través de la inhibición de la agregación plaquetaria sobre la superficie del trombo, donde la liberación de inhibidores de la fibrinólisis a cargo de las plaquetas podría retardar el proceso fibrinolítico desplazando el equilibrio hacia la trombólisis. b) evitar la reoclusión aguda.

Inhibidores de la GP IIb/IIIa en la cardiopatía isquémica estable.

En el contexto de la angioplastia con Stent el eptafibatide, han demostrado su eficacia en reducir los eventos a corto, medio y largo plazo tanto en el síndrome coronario agudo como en el seno de la cardiopatía isquémica estable. En el contexto de la angioplastia con stent no urgente el estudio ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) ha demostrado la eficacia del eptafibatide en reducir los eventos a 48 horas, 30 días, 6 meses y un año^{181,182,183}. En este estudio se incluyeron 2064 pacientes en los que estaba previsto una angioplastia no urgente y fueron aleatorizados a placebo o a tratamiento con eptafibatide (se iniciaba antes de la implantación del stent y se mantenía 48 horas). Los resultados fueron concordantes con los estudios previos de forma que la incidencia de muerte o reinfarto disminuyó en los tratados con eptafibatide un 37% (HR 0.63; IC 95% 0.48-0.83) al año y la incidencia del evento combinado formado por la mortalidad, el infarto no fatal o la revascularización de la lesión tratada fue significativamente menor en los tratados con el inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (17.5% versus 22.1%, HR, 0.76; IC 95%: 0.63-0.93; p=.007). Esta reducción en eventos fue mayor en los diabéticos (32% de reducción al año de la incidencia de muerte o reinfarto en los no diabéticos y 42%

de reducción en los diabéticos), aunque por razones de tamaño muestra (sólo 419 pacientes fueron diabéticos) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El IMPACT-II¹⁸⁴, realizado también con eptafibatide demuestra una reducción de la oclusión aguda del vaso y de los eventos isquémicos a los 30 días, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos.

El conjunto de datos disponibles en el momento actual muestran que el uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el contexto de la angioplastia coronaria es especialmente beneficioso en los pacientes diabéticos, mejorando los resultados clínicos a corto, medio y largo plazo. En los diabéticos reducen la incidencia de eventos al año de la angioplastia casi el doble (un 78% más) que en los no diabéticos, de forma que actualmente no parece haber dudas acerca de la necesidad de su uso rutinario en el paciente diabético. La aplicación y difusión de estos fármacos sin duda ha supuesto uno de los avances más importantes que han ayudado a mejorar los resultados de la revascularización percutánea en los diabéticos.

11. BRAQUITERAPIA INTRACORONARIA.

Las radiaciones ionizantes inhiben la proliferación celular y han sido utilizadas en diferentes procesos patológicos tumorales y no tumorales. Dado el paralelismo entre la proliferación neointimal de la reestenosis (especialmente en la reestenosis intrastent) y los procesos tumorales, se ha utilizado isótopos radiactivos en la prevención de la reestenosis. La aplicación local de radioterapia inhibe la proliferación celular por el daño que causa en el ADN. Este efecto lo produce sobre las células musculares lisas, monocitos y macrófagos, determinando una inhibición de la proliferación neointimal y una disminución de reestenosis.

Hay 2 tipos diferentes de BTI: β y γ . Básicamente, la β es de alta energía y baja penetración tisular y, por tanto, no precisa medidas adicionales de protección radiológica. Por el contrario, la γ tiene una baja energía, pero una penetración tisular mayor y unos tiempos de permanencia superiores, y expone al operador a una radiación bastante superior que la β . Dado que la eficacia de ambas es similar y la β ofrece menos problemas, es la que se ha utilizado habitualmente en los centros que disponen de BTI.

Los ensayos clínicos con braquiterapia intracoronaria con radiación gamma (SCRIPPS, WRIST y GAMMA) o beta (START, INHIBIT y PREVENT) han demostrado reducir la incidencia de reestenosis entre un 61 y 69%, con tasas de reestenosis muy bajas, del 16 al 25%, fundamentalmente dentro del contexto de la reestenosis intrastent. La eficacia en la reducción de la reestenosis en el contexto de la reestenosis

intra-stent es especialmente alta en los diabéticos ya que el mecanismo por el que la braquiterapia reduce la reestenosis (disminución de la hiperplasia intimal) es más evidente en el diabético al tener una hiperplasia mayor. La tasa de reestenosis fue del 15,6% en los diabéticos y del 11% en los no diabéticos ($p = 0,3$) tratados con braquiterapia, es decir, muy similar, frente al 64% en los diabéticos y al 48% en los no diabéticos designados aleatoriamente a angioplastia sin braquiterapia.

Aunque la BTI se ha utilizado sobre todo en la reestenosis intrastent (RIS), en primer lugar se aplicó en lesiones de novo, pero no fue eficaz, debido al efecto borde y la trombosis tardía, que fueron más evidentes cuanto se implantó un stent coronario. En el BETA-CATH y BRIDGE, la BTI tras la implantación de un stent se asoció con una reducción significativa de la RIS, pero la tasa de nuevos procedimientos de revascularización fue similar y la tasa de muerte o infarto fue superior en el grupo de BTI. Además, la BTI socia una serie de problemas que se describen a continuación:

1)- Efectos secundarios locales: retrasa la endotelización del stent, lo que puede incrementar el riesgo de trombosis tardía; puede asociarse a un remodelado positivo y malaposición tardía del stent, y esto también puede favorecer la trombosis tardía; puede asociarse a reestenosis en los bordes o extremos de la zona irradiada (efecto borde o candy wrapper). Se debe al daño producido en los extremos del segmento irradiado y la heterogeneidad en la dosis recibida, (geographic miss), y por último, debido a la anatomía coronaria y movimientos de la fuente durante el ciclo cardíaco, etc.), la dosis administrada de radiación no es homogénea, lo que puede contribuir a limitar el efecto antirreestenótico de la BTI.

2)-Eliminación frente a retraso de la reestenosis. Con los años se produce una pérdida parcial del beneficio obtenido con la BTI, así, en el GAMMA-1 y SCRIPPS se han observado una disminución significativa del diámetro luminal mínimo y un aumento del número de nuevos procedimientos de revascularización entre 6 meses y 2-3 años.

3)-Coste y limitación logística: La BTI supone un incremento significativo del coste del ICP, por el precio del material utilizado y la infraestructura necesaria para realizar esta técnica.

La BTI sólo demostró ser útil para el tratamiento de la RIS, y hasta el desarrollo de los STR ha sido su tratamiento más eficaz. Hay algunos estudios en marcha en los que se están comparando de forma aleatoria los STR y la BTI en la RIS. En un estudio, 97 RIS difusas fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con Cypher o BTI. Tanto la recurrencia de RIS (el 2 frente al 27%; $p = 0,003$) como la tasa de eventos (el 4 frente al 13%; $p = 0,145$) fueron favorable al stent Cypher (Park SJ. Sesiones científicas de la American Heart Association, 2004). El SISR compara el Cypher y la BTI (β o γ) en

400 pacientes con RIS y el TAXUS-V-ISR¹⁸⁵ en 488 pacientes con RIS para recibir stent Taxus o BTI β , con resultados superponibles.

Todas estas limitaciones junto con el surgimiento de los STR como una estrategia eficaz en el tratamiento de la RIS, así como la disminución de la incidencia de RIS con la utilización de los STR en lesiones de novo, ha hecho que los dispositivos para la aplicación de BTI en nuestro medio hayan sido retirados del mercado y desde el punto de vista práctico, la BTI haya desaparecido del arsenal terapéutico del cardiólogo intervencionista.

12. STENT LIBERADOR DE FARMACO INHIBIDOR DE LA PROLIFERACION CELULAR.

La reestenosis es la limitación más importante del intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Ocurre al menos en el 30% de los casos tras la dilatación con balón (\approx 20% con stent convencional) y en más de la mitad se precisan nuevos procedimientos de revascularización. En lesiones complejas y largas, vasos pequeños y pacientes diabéticos, la tasa de reestenosis es incluso $> 50\%$, hecho importante si tenemos en cuenta que estas lesiones son la mayor parte de las que actualmente se abordan mediante ICP.

Los stents liberadores de fármacos antiproliferativos o también llamados stent recubiertos (STR) reducen de forma clara la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en comparación con los stents convencionales. En la actualidad se dispone de varios STR comercializados o a punto de comercializarse. Sin embargo, sólo se dispone de evidencias sólidas de la eficacia del Cypher (Cordis) y el Taxus (Boston) y se mantiene al menos hasta 3 años después de su implantación.

Básicamente, los STR constan de 3 componentes: el stent, el fármaco y el polímero (forma de liberación del fármaco).

1. El stent. Es la plataforma en la cual se une el fármaco y permite que éste llegue a la pared vascular.

2. Fármacos antiproliferativos. La rapamicina (sirolimus) y el paclitaxel son los fármacos más utilizados y con los que se han obtenido mayores beneficios.

La rapamicina es un antibiótico macrólido producto natural de la fermentación producida por *Streptomyces hygroscopicus*. Inhibe el paso desde la fase G1 a la fase S y produce un efecto antimigratorio y antiproliferativo sobre las células musculares lisas. Además, bloquea la proliferación sin inducir muerte celular, con lo que se minimizan las posibles secuelas vasculares.

El paclitaxel se extrajo inicialmente del árbol *Taxus brevifolia*. En dosis bajas actúa en la transición entre G₀ y G₁ y entre G₁ y S, produciendo citostasis; sin embargo, en dosis altas bloquea la transición entre G₂ y M y entre M y G₁, produciendo muerte celular.

3. Polímero. Hay 2 formas de liberar el fármaco: modificando la superficie del stent o utilizando un polímero desde el cual se libera el fármaco. La modificación de la superficie del stent es más barata y sencilla, pero ofrece una liberación del fármaco menos uniforme y controlada; además, durante la expansión del stent puede perderse parte del fármaco. La utilización de polímero es más cara y puede, en teoría, asociarse con reacciones de inflamación y/o hipersensibilidad local, pero permite una dosificación más uniforme y una liberación más sostenida y controlada del fármaco.

12.1. STENT LIBERADOR DE FARMACO ANTIPROLIFERATIVO DE RAPAMICINA.

El stent Cypher está recubierto de un polímero que libera rapamicina (140 µg/mm) de forma gradual y sostenida (un 80% durante 28 días) y ha reducido drásticamente la reestenosis en lesiones de novo en comparación con el stent convencional, según se ha constatado en varios estudios aleatorizados^{43, 186,187,188}: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS.

Globalmente, en estos 4 estudios se incluyó a 1748 pacientes. La tasa de reestenosis fue del 6,3% con Cypher y del 37,2% con el stent convencional, lo que significa una reducción absoluta y relativa del 30,9 y del 83,1%, respectivamente (habría que tratar a 3-4 pacientes con Cypher para evitar 1 reestenosis). La necesidad de nuevos procedimientos de revascularización se redujo del 18,5 al 3,6%, lo que supone una reducción absoluta y relativa del 14,9 y del 80,5%, respectivamente (sería necesario tratar a 6-7 pacientes con Cypher para evitar un nuevo procedimiento). Un hecho clave es que estos beneficios han sido consistentes en todos los subgrupos de pacientes incluidos tras estratificarlos por el diámetro del vaso, la longitud de la lesión, la presencia de diabetes, etc.

Hay otros estudios, que analizan el beneficio en situaciones complejas. En el SVELTE y el SES-SMART se ha evaluado el Cypher en vasos pequeños. En el SES-SMART, 257 pacientes con vasos de ≤ 2,75 mm fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional, con una tasa respectiva de reestenosis del 9,8 y del 53,1%¹⁸⁹. En el SCANDSTENT, en el que 322 pacientes con lesiones complejas fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional y en el que se observó una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 2,0 frente al 31,1) y de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión (el 2,4 frente al 29,6%). En el registro

TROPICAL y en los estudios aleatorizados RIBS-II e ISAR-DESIRE se ha comprobado el beneficio del Cypher en la RIS (reestenosis intra-stent)^{190,191}. El ARTS-II¹⁹² es un registro de 607 pacientes con enfermedad multivaso tratados con Cypher. En comparación con el grupo quirúrgico del ARTS-I, los pacientes del ARTS-II tuvieron más reintervenciones (el 8,5 frente al 4,1%; p = 0,003), menos mortalidad (el 1,0 frente al 2,7%; p = 0,03) y una incidencia de eventos similar (el 10,4 frente al 11,6%). En el FREEDOM se aleatorizará a una población de diabéticos con enfermedad multivaso para recibir stent Cypher o cirugía coronaria. En el DIABETES, se ha demostrado que el stent Cypher reduce la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos¹⁹³ en pacientes diabéticos (ID Y NID). Actualmente se encuentran en marcha varios registros con stent Cypher en el «mundo real» (RESEARCH, e-CYPHER, RECIFE, SECURE...) en los que se analizan situaciones clínicas y características angiográficas muy variadas.

12.2. STENTS LIBERADORES DE FARMACO ANTIPROLIFERATIVO DE PACLITAXEL

El paclitaxel también reduce la hiperplasia intra-stent, pero sólo el STR de liberación polimérica Taxus ha sido beneficioso en comparación con el stent convencional.

-STR de paclitaxel no polimérico: reduce la proliferación neointimal y por lo tanto la reestenosis, pero no mejora la evolución clínica. Los estudios más importantes han sido el ASPECT, el DELIVER-I y el ELUTES.

-STR de paclitaxel con polímero: el primer STR de paclitaxel con polímero no aportó beneficios clínicos y se asoció a una incidencia de trombosis del stent muy alta debido a que se utilizaron dosis muy elevadas de paclitaxel. En el estudio SCORE (stent Quanam) redujo la proliferación neointimal y la reestenosis, pero la tasa de trombosis fue > 10% en el primer año¹⁹⁴.

El stent de paclitaxel polimérico Taxus sí ha demostrado reducir la reestenosis y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización y no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis del stent, al menos cuando se sigue un tratamiento antiagregante con aspirina y tienopiridinas durante 6 meses. Los beneficios del Taxus han sido demostrados fundamentalmente en los estudios TAXUS-I, II, IV y VI^{169,195, 44}.

En el TAXUS-I, 61 pacientes con lesiones de ≤ 12 mm en vasos de 3,0-3,5 mm fueron aleatorizados para recibir Taxus (1,0 μ g/mm² de liberación lenta) o stent convencional (NIR, Boston Scientific Corp.), con una tasa de reestenosis del 0 y del 10%, respectivamente. Fue un estudio de seguridad y el parámetro de valoración primario (muerte, infarto con onda Q, nueva revascularización o trombosis del stent a los 30

días) ocurrió en el 3 y el 10%, respectivamente ($p = NS$). Como dato importante, no hubo trombosis del stent en ninguno de los 2 grupos durante 12 meses. En el TAXUS II se distribuyó aleatoriamente a 536 pacientes similares a los del TAXUS-I en 3 grupos: stent NIR convencional, Taxus de liberación lenta y Taxus de liberación moderada. Las tasas de reestenosis fueron del 19, el 2,3 y el 4,7%, y las de nuevos procedimientos de revascularización del 16, el 7,7 y el 6,2%, respectivamente. En el TAXUS-IV se aleatorizó a 1.314 pacientes con lesiones de 10-28 mm en vasos de 2,5-3,75 mm para recibir stent convencional (Express, Boston Scientific Corp.) o Taxus (1 μ g/mm² de liberación lenta). La tasa de reestenosis se redujo del 26,6 al 7,9%, y la de revascularización del 11,3 al 3,0%. Teniendo en cuenta los estudios TAXUS-I, II y IV, la tasa de reestenosis se reduce del 23,5 al 6,9% (reducción absoluta y relativa del 16,6 y 70,6%, respectivamente, siendo necesario tratar 6 pacientes para evitar una reestenosis).

Hay otros estudios en escenarios angiográficos complejos con el stent Taxus. En el TAXUS-VI, 448 pacientes con lesiones largas (18-40 mm) fueron tratados aleatoriamente con Taxus de liberación moderada (liberación inicial del fármaco 8 veces superior a la liberación lenta) o stent convencional, asociándose el Taxus a una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 35,7 frente al 12,4%) y de nuevos procedimientos (el 19,4 frente al 9,1%). En el TAXUS-V US Randomized Pivotal ISR Trial se compararán el Taxus y la braquiterapia intracoronaria (BTI) en 488 pacientes con RIS. En el SYRTAX se aleatorizará a un grupo de pacientes con enfermedad multivaso para recibir cirugía o Taxus. También hay registros sobre la utilización del Taxus en el «mundo real», como el WISDOM, el T-RESEARCH, el MILESTONE, el TAXUS-Olympic y otros.

12.3. STENT LIBERADOR DE OTROS FARMACOS ANTIPROLIFERATIVOS.

Actualmente se están evaluando STR con otros fármacos, como algunos macrólidos análogos del sirolimus. Algunos incluso han demostrado su seguridad y están comercializados.

-STR de everolimus. Esta droga es un macrólido inmunodepresor que es absorbido por el tejido local con más rapidez que el sirolimus y permanece más tiempo en las células. Se han realizado varios estudios (FUTURE-I, FUTURE-II, y SPIRIT) y se ha demostrado que es seguro (no hubo trombosis del stent) y eficaz, al reducirse significativamente la pérdida tardía, la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos. El stent que lleva este fármaco es el Xcience (Abbot).

-STR de tacrolimus (FK-506). Fue evaluado en primer lugar en los estudios EVIDENT y PRESENT I y II, en puentes de safena y en vasos nativos, respectivamente, sin que se observaran beneficios en los pacientes tratados con tacrolimus. El stent Janus (Sorin) tiene un diseño particular, con microrreservorios para conseguir un depósito local del tacrolimus que se libera directamente a la pared vascular. En el estudio JUPITER-I, no se documentaron trombosis del stent, pero la pérdida tardía fue elevada, especialmente en los diabéticos. Por ello, el estudio aleatorizado JUPITER-II (stent Janus frente a stent Tecnic convencional) se ha realizado con una dosis superior de tacrolimus ($2,3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) con una menor pérdida tardía y mejor evolución clínica. Está en marcha el JUPITER-III, para lesiones complejas.

-STF de ABT-578. El Endeavor es un stent de cromo-cobalto (Driver, Medtronic Inc.) cubierto de un polímero con ABT-578 ($10 \mu\text{g}/\text{mm}$) que libera el 70-80% del fármaco en las primeras 48 h tras su implantación y el resto durante los siguientes 30 días aproximadamente. En el estudio no aleatorizado ENDEAVOR-I se ha evaluado este stent con resultados clínicos favorables (trombosis del 0%, reestenosis del 3%, eventos clínicos del 2%), pero con una pérdida tardía relativamente elevada (0,61 mm a los 12 meses). En el estudio aleatorizado ENDEAVOR-II ($n = 1.197$), los pacientes tratados con Endeavor tuvieron menores tasas de reestenosis (el 9,5 frente al 32,7%) y de nuevos procedimientos (el 5,7 frente al 12,8%) que los tratados con el stent Driver. En los estudios ENDEAVOR-III y IV se compararán de forma aleatorizada el Endeavor con el Cypher y el Taxus, respectivamente.

Además de estos análogos del sirolimus, se han evaluado otros fármacos antiproliferativos: dexametasona, 17β -estradiol, batimastat, actinomicina-D, metotrexato, angiopeptina, temsirolimus (CCI-779), vincristina, ciclosporina, etc. Sin embargo, sus resultados han sido negativos o se encuentran aún en fases muy preliminares de investigación. No obstante, el concepto de «stent recubierto» es más amplio e incluye stents recubiertos de otros fármacos. Los stents recubiertos de heparina surgieron para intentar reducir la tasa de trombosis, cuya incidencia global fue $< 0,5\%$ pero no ha sido significativamente menor que la de los stents convencionales, y tampoco se ha demostrado una reducción en la tasa de reestenosis, por lo que la utilización de este tipo de stents ha sido muy escasa. Otros recubrimientos para intentar reducir la trombogenicidad de los stents son la fosforilcolina (stent Biodivysio) y el Carbide silicona (stent Tenas). Estos stents tampoco reducen el riesgo de reestenosis y trombosis.

12.4. STENTS LIBERADORES DE FARMACOS ANTIPROLIFERATIVOS EN ESCENARIOS NO FAVORABLES.

Los STR han demostrado mejorar la evolución angiográfica y clínica de numerosas lesiones antes prohibitivas para el stent convencional por la alta tasa de trombosis y reestenosis. Estas son:

-Las lesiones bifurcadas, no sólo por el riesgo de pérdida de vasos secundarios, sino también por la elevada tasa de reestenosis, especialmente del vaso secundario. En el SIRIUS-Bifurcations, 86 pacientes con lesiones bifurcadas fueron aleatorizados para recibir Cypher en el vaso principal y balón en el secundario frente a Cypher en ambos vasos¹⁹⁶. Sus resultados se resumen en: a) la tasa de crossover de Cypher-balón a Cypher-Cypher fue elevada (51%); b) la reestenosis fue escasa en el vaso principal (5% en ambos grupos), c) el tratamiento con Cypher en ambos vasos no proporcionó ventajas en comparación con el tratamiento inicial con balón del vaso secundario (nuevos procedimientos de revascularización en el 11 y el 10%, y reestenosis en el vaso secundario del 22 y el 14%, respectivamente). Además, todas las trombosis ocurrieron en pacientes tratados con Cypher-Cypher. Con los STR ha surgido una nueva técnica para tratar las bifurcaciones (crushing), que básicamente consiste en la implantación de un STR primero en la rama secundaria pero situado a unos 4 mm en el vaso principal, para implantar posteriormente otro STR en el vaso principal, el cual se habrá situado con anterioridad a la implantación del stent del vaso secundario. Idealmente, esta técnica debe finalizarse con una dilatación simultánea de ambos vasos con balón (kissing balloon).

-Los puentes de safena, en un estudio reciente se ha obtenido una tasa de reestenosis (el 10,0 frente al 26,7%; $p = 0,03$) y de nuevos procedimientos de revascularización (el 4,9 frente al 23,1%; $p = 0,01$) en un grupo de pacientes tratados con STR (Cypher o Taxus) que en un grupo control con stents convencionales¹⁹⁷. En otro estudio se obtuvieron unos resultados similares (nueva revascularización en el 6,4 frente al 17,3%, respectivamente)¹⁹⁸. En un análisis reciente del registro SECURE, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en los pacientes que recibieron stent Cypher en puentes de safena fue del 17%; pues se incluyó a pacientes desfavorables (gran parte eran fracasos de la BTI).

-La enfermedad del tronco ha sido una indicación quirúrgica. Sin embargo, el stent puede ser una alternativa, en especial en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico. Se han descrito series de pacientes con enfermedad del tronco tratados con Cypher o Taxus con una tasa de reestenosis del 5%^{199,200}. Los dos problemas más importantes tras el tratamiento de la enfermedad del tronco con STR son la reestenosis del origen

de la circunfleja cuando la lesión del tronco es distal, y la trombosis del stent; esta última es la causa de algunos episodios de muerte súbita. No obstante, el riesgo de trombosis de un STR implantado en el tronco no es superior al de los stents convencionales.

-Las oclusiones crónicas tienen el problema que aunque se consiga pasar la guía, dilatar la lesión e implantar un stent, la tasa de reestenosis es muy elevada. La tasa de reestenosis tras STR es del 0-11% (reoclusión del 0-3%) y una necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el 0-7,5% de los casos, datos que son favorables respecto a las series con stents convencionales.

-Reestenosis intra-stent mediante STR. El riesgo de RIS está inversamente relacionado con el diámetro luminal mínimo tras la implantación del stent y es mayor en diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños, lesiones reestenóticas, puentes de safena y lesiones ostiales.

En el TAXUS III, 28 pacientes con RIS tratados con Taxus, la tasa de recurrencia fue del 16% a los 4 meses y a 12 meses 6 pacientes (21%) recibieron una nueva revascularización (3 por reestenosis y 3 por hallazgos de eco intracoronario)²⁰¹. En otra serie de 16 pacientes con RIS, en este caso complejas, se ha comunicado una tasa de reestenosis superior (el 19% a los 4 meses)²⁰².

En el registro TROPICAL, 162 pacientes con RIS fueron tratados con Cypher y comparados con el grupo control de los estudios GAMMA-1 y 2, con unas tasas de reestenosis del 9,7 frente al 40,3%, respectivamente. En el estudio RIBS-2 se ha aleatorizado a 150 pacientes con RIS para recibir tratamiento con Cypher o balón²⁰³. La recurrencia de RIS fue del 11 y del 39% ($p < 0,01$), y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el 9 y el 30% ($p < 0,01$), respectivamente. En el ISAR-DESIRE, de reciente publicación, 300 pacientes con RIS fueron distribuidos aleatoriamente a 3 grupos: angioplastia con balón, stent Cypher y stent Taxus; hubo recurrencia de la RIS en el 44,6, el 14,3 y el 21,7%, respectivamente²⁰⁴.

El tratamiento con STR en pacientes con RIS en los que ya había fracasado la BTI se asoció con un riesgo de eventos incluso superior al de los pacientes tratados con una nueva BTI. En el registro SECURE, con 193 pacientes con RIS tratados con Cypher (142 de ellos tras fracaso de BTI), la necesidad de nuevos procedimientos fue del 17%, pero fue superior tras fracaso de la BTI (19%) que en el resto de los pacientes (12%)²⁰⁵. Además, las trombosis (1,4%) sólo ocurrieron en los pacientes con fracaso previo de la BTI.

12.5. REESTENOSIS TRAS LA IMPLANTACION DE STENTS LIBERADORES DE FARMACOS ANTIPROLIFERATIVOS.

En un análisis del RESEARCH, los predictores de reestenosis tras la implantación de Cypher fueron el tratamiento de reestenosis intrastent (RIS), la localización ostial, una mayor longitud cubierta por stent, los vasos pequeños, la diabetes y la localización en la descendente anterior²⁰⁶. Aunque la RIS de los STR se localiza generalmente dentro del stent, la reestenosis situada en los bordes es frecuente (el 20-30% de las RIS de STR), y también en la zona de solapamiento de 2 stents. La RIS de los STR tiene generalmente un patrón focal y la RIS difusa es poco frecuente, tanto con rapamicina como con paclitaxel. El patrón focal sería explicable por una infraexpansión del stent, una distribución no homogénea del fármaco o un cubrimiento incompleto de la lesión por parte del stent. Probablemente, el mejor tratamiento sea otro STR. En el RESEARCH se trató con procedimiento percutáneo a 24 pacientes (27 lesiones) con RIS de stent Cypher²⁰⁷. El 85% fue tratado con otro STR (Cypher o Taxus) y el 15% con balón o un stent convencional. La recurrencia de la RIS se produjo en el 43% de los casos, pero sólo en el 18% de los pacientes tratados con otro STR.

12.6. LIMITACIONES DE LOS STR.

Nos referimos a efectos no deseados que pueden producir dichos dispositivos así como su coste en el mercado.

Efectos secundarios de los STF, sistémicos y locales.

En estudios experimentales, por vía sistémica y con dosis elevadas, la rapamicina y el paclitaxel puede tener efectos secundarios graves. No se han comunicado efectos secundarios sistémicos cuando se administran en forma de STF, y su riesgo es virtualmente nulo. En cuanto a los efectos locales, destacan:

-Riesgo de trombosis del stent, justificado por los siguientes hechos: a) retraso la endotelización del stent; b) malaposición tardía del stent. Tras la implantación del stent Cypher, este hecho se documentó en el 9% de los pacientes del SIRIUS y en el 21% del RAVEL y, por el contrario, el riesgo de malaposición tardía del Taxus fue similar al del stent convencional en el TAXUS II; c) incidencia de trombosis del stent que en algunos estudios iniciales fue muy elevada: > 10% al año en el SCORE¹⁹⁴ (justificada por el diseño del stent y la dosis extremadamente elevada de paclitaxel) y > 3% en el ASPECT²⁰⁸ (los pacientes no recibieron aspirina y tienopiridinas, sino aspirina y cilostazol). En los estudios con Cypher o Taxus no se ha objetivado un incremento del riesgo de trombosis. En un metaanálisis reciente de 10 estudios aleatorizados, la tasa

de trombosis del stent fue similar con STR y con stents convencionales (el 0,58 frente al 0,54%). En estos estudios, la duración del tratamiento con tienopiridinas fue de 1-6 meses²⁰⁹. Actualmente, según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicadas, la recomendación para la administración de clopidogrel tras la implantación de un STR es de 12 meses.

-Hipersensibilidad e inflamación local, se atribuyen al polímero más que al fármaco. Al contrario de lo que ocurre con la BTI, no se ha podido demostrar que los STR produzcan efecto borde o más reestenosis del borde del stent que los stents convencionales. La formación de aneurismas coronarios a largo plazo, fue similar con Taxus que con stent convencional (1,5%) en el TAXUS-II.

-Retraso o disminución de la hiperplasia intimal. Sin embargo, el beneficio de los STR se mantiene al menos durante 2-3 años. En el TAXUS-II, el número de nuevos procedimientos de revascularización tras 1-2 años fue incluso superior con stent convencional y en el TAXUS-IV, se precisaron nuevas revascularizaciones tras 1-2 años en el 3,7 y el 4,2% de los pacientes tratados con Taxus y stent convencional, respectivamente. En los resultados recientes del RAVEL a 3 años²¹⁰, entre 1 y 3 años hubo mayor frecuencia de fracaso del vaso tratado en los pacientes del grupo Cypher, pero las diferencias no fueron significativas (el 5,9 frente al 4,3%; $p = 0,77$) y la diferencia en la tasa de eventos se mantuvo a los 3 años (el 16,7 frente al 34,5%; $p = 0,002$). En los datos del SIRIUS a 3 años, no sólo se mantuvieron las diferencias en la incidencia de nuevos procedimientos entre los grupos Cypher y control a los 9 meses y 3 años, sino que incluso estas diferencias se incrementaron (el 18,9 frente al 6,4% a los 9 meses [reducción absoluta del 12,5%]; el 27,2 frente al 11,6% a los 3 años [reducción absoluta del 15,6%]).

-El único aspecto que aún no está resuelto es si la tasa de trombosis del stent a largo plazo, una vez suspendida la doble antiagregación y transcurrido más de 1 año desde su implantación, es superior en los pacientes tratados con STR que con stents convencionales. Con Taxus, en un análisis conjunto de los estudios TAXUS-I, II, III y IV, la incidencia de trombosis del stent entre los 6 meses y los 2 años no fue significativamente superior frente a los grupos control (el 1,2 frente al 0,7%). En el SIRIUS, la tasa de trombosis a los 3 años fue del 0,8% en ambos grupos. Recientemente se han publicado varios estudios analizando la trombosis tardía en los STR^{211,212,213,214} con resultados similares entre ellos y corroborando la mayor incidencia de trombosis tardía en los STR frente al STC. Por tanto, la necesidad de administrar

tienopiridinas en conjunción con la aspirina durante un tiempo más prolongado que en los estudios aleatorizados aún no se ha demostrado.

Comparación entre Cypher y Taxus de reestenosis y trombosis:

En el tratamiento del RIS, el ISAR-DESIRE, mostró una recurrencia del 14,3% con Cypher y del 21,7% con Taxus^{191,204}. Para lesiones de novo^{215,219} en el TAXi no hubo diferencias significativas en la evolución clínica con ambos (no se realizó seguimiento angiográfico). En los estudios REALITY, SIRTAX e ISAR-DIABETES, la pérdida tardía fue significativamente inferior con Cypher y la reestenosis por lesión fue significativamente menos frecuente con Cypher en el SIRTAX y el ISAR-DIABETES. No obstante, estas diferencias sólo se tradujeron en diferencias clínicas en el SIRTAX. Los resultados del estudio del grupo CORPAL concuerdan con estos datos, pero tiene la limitación de que el seguimiento angiográfico se realizó en una proporción baja de pacientes.

Con respecto a su seguridad, sólo en el REALITY se ha documentado una tasa de trombosis superior con Taxus (el 1,8 frente al 0,4% en un análisis por tratamiento administrado), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en un análisis por «intención de tratar» (el 1,6 frente al 0,6%; $p = 0,07$). En los demás estudios, la incidencia de trombosis fue similar en ambos grupos (en el SIRTAX fue del 1,6 y del 2,0% con Taxus y Cypher, respectivamente). En un meta-análisis reciente (Moreno et al), aunque en los estudios en los que se utilizó STR de paclitaxel hubo una tendencia hacia una mayor duración del tratamiento con tienopiridinas ($4,4 \pm 2,3$ frente a $2,0 \pm 0,0$ meses, respectivamente; $p = 0,08$) y, por tanto, no podemos descartar que esto haya podido enmascarar una posible mayor trombogenicidad del STR de paclitaxel, la tasa de trombosis no fue significativamente diferente entre STR de rapamicina y paclitaxel (el 0,56 frente al 0,66%) y tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de trombosis tardía (el 0,11 frente al 0,33%)²⁰⁹.

Coste de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos.

En nuestro medio, el precio de los STR es un 60-80% superior al de los stents convencionales. Además, hay que sumar el coste indirecto derivado de la administración de tienopiridinas durante un período más prolongado. Con los precios actuales, no parece aconsejable el empleo sistemático de STR sino preferentemente en contextos en los que la reducción de la reestenosis conlleve mayor beneficio clínico, sin olvidar que los STR no reducen la mortalidad y la tasa de infarto. En un metaanálisis de 12 estudios clínicos²²⁰ se demostró una reducción media de la tasa de revascularización del 69% (riesgo relativo = 0,31; intervalo de confianza del 95%, 0,19-

0,51). Este beneficio iba ligado a un gasto adicional medio de 818.718 € por cada 1.000 pacientes con lesión de novo tratados con stent recubierto. En el análisis económico de los estudios SIRIUS y TAXUS-IV se ha mostrado que gran parte del coste «extra» de los STR se compensa con el ahorro derivado de la reducción en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. El «precio neutro» de un dispositivo es aquel en el que el coste extra inicial es totalmente compensado por la reducción de los gastos derivados de su beneficio clínico. Recientemente se ha realizado en nuestro país un estudio económico en el que se ha estimado que el precio neutro de un STR sería de 1.448 €, considerando 2.000 € como precio unitario de comercialización¹⁶⁵.

Se podría lograr una reducción importante de los costes de los cuidados médicos si se demuestra que los STR reducen significativamente la necesidad de cirugía de bypass aortocoronario, especialmente en los pacientes con enfermedad multivaso y/o diabetes mellitus.

13. IDENTIFICACION DE ENFERMEDAD CORONARIA. TECNICAS DE DETECCION Y CUANTIFICACION DE ISQUEMIA Y VIABILIDAD.

En los pacientes con cardiopatía isquémica estable o SCASEST en los que no se ha aplicado una estrategia intervencionista temprana, se debe realizar alguna técnica para cuantificar la severidad de la isquemia o bien estudiar la viabilidad de áreas acinéticas, para detectar a los que se pueden beneficiar de la revascularización. En el momento actual existen múltiples técnicas para cuantificar la isquemia (estimar la importancia funcional de la enfermedad coronaria) y para detectar y cuantificar la existencia de viabilidad miocárdica.

13.1. TECNICAS DE ESTIMACION DE LA IMPORTANCIA FUNCIONAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Se puede realizar mediante estudios de estrés o estudios de perfusión miocárdica.

*Estudios de estrés: Existen 4 técnicas: la prueba de esfuerzo convencional, la ecocardiografía de estrés, la prueba de esfuerzo con isótopos y la resonancia magnética (RM) con dobutamina.

La prueba de esfuerzo convencional tiene una contrastada utilidad, tanto en el diagnóstico de enfermedad coronaria como en su evaluación pronóstica, la sensibilidad y especificidad oscilan en torno al 67 y al 72%, respectivamente en función de la prevalencia y severidad de la enfermedad coronaria. Limitaciones:

pacientes con alteraciones basales del electrocardiograma, síndrome de preexcitación, trastornos de la conducción, mujeres

La ecocardiografía de estrés farmacológico o de esfuerzo. Tiene una sensibilidad del 74-97% y una especificidad del 70-100%. Detecta las alteraciones de la contractilidad global o segmentaria, además de las alteraciones del electrocardiograma. Limitaciones: pacientes con mala ventana ecocardiográfica, subjetividad del operador en la valoración de la contractilidad segmentaria, visualización subóptima del endocardio o heterogeneidad de la distribución espacial del tejido necrótico o isquémico. El tratamiento farmacológico previo y las alteraciones basales de la contractilidad disminuyen su sensibilidad.

La prueba de esfuerzo con isótopos tiene una capacidad predictiva similar a la ecocardiografía de estrés. En cada una de estas técnicas se han establecido criterios asociados a un mal pronóstico y, por tanto, su presencia obliga a considerar la posibilidad de revascularización del paciente.

La RM con dobutamina ofrece una sensibilidad del 86-90% y una especificidad del 86-95%. Además tiene ventajas evidentes: 1) las imágenes pueden adquirirse con una calidad excelente y reproducible, que no depende ni del paciente ni del observador, los bordes endocavitario y epicárdico pueden identificarse fácilmente así como el espesor y el engrosamiento de la pared. Limitada disponibilidad.

*Estudios de perfusión miocárdica:

La reducción de la perfusión miocárdica (inicialmente subendocárdica) es un indicador de isquemia. El SPECT (tomografía por emisión de fotón único), es el más utilizado en la práctica clínica con una sensibilidad del 83-95% y una especificidad del 53-95%, pero con una baja resolución espacial.

La RM, con una alta resolución espacial, permite ver defectos de perfusión subendocárdicos mediante el estudio de la cinética de primer paso, tras la administración de gadolinio por vía intravenosa. Se ha descrito una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94% para la detección de enfermedad coronaria. En función del número de vasos, sensibilidad del 84%, 90% y 93% para 1, 2 y 3 vasos respectivamente.

13.2. TECNICAS DE DETECCION Y CUANTIFICACION DE VIABILIDAD.

La determinación de la extensión de miocardio viable permite obtener información sobre la potencial mejoría de la función ventricular tras revascularizar y, por lo tanto, del pronóstico a largo plazo, así como de la mejoría del grado funcional. El miocardio vivo se caracteriza por conservar tanto el espesor de la pared ventricular como su

reserva contráctil, la integridad de la membrana, el metabolismo, la integridad mitocondrial y la perfusión sanguínea. Las técnicas diagnósticas que estudian la viabilidad miocárdica se basan en la detección de alguno o varios de estos marcadores de viabilidad;

-La ecocardiografía de estrés es la técnica más representativa de valoración de viabilidad mediante el análisis de la reserva contráctil. La respuesta bifásica es característica del miocardio viable y predice la recuperación de la función ventricular tras la revascularización. Si se compara con la SPECT y con la tomografía por emisión de positrones (PET), la ecocardiografía de estrés con dobutamina presenta una mayor especificidad en el diagnóstico de la viabilidad (el 81 frente al 47-73%) y una menor sensibilidad (el 84 frente al 83-90%).

-La cardiorrsonancia magnética con gadolinio es la técnica de detección de viabilidad más precisa y simple de realizar y la que presenta una mejor resolución espacial. La viabilidad se analiza mediante la detección del fenómeno de realce tardío. Las ventajas de la cardiorrsonancia magnética se relacionan con su alta precisión, su simplicidad (no precisa estrés), la utilización de un contraste seguro y su reproducibilidad.

-Técnicas isotópicas:

Se ha utilizado el talio 201 (captación tardía), aunque en el momento actual la mayoría de los laboratorios de cardiología nuclear utilizan la gated-SPECT. La adquisición de las imágenes isotópicas de perfusión miocárdica, sincronizadas con el electrocardiograma y gated-SPECT, permite la evaluación simultánea de la perfusión y la contractilidad global y segmentaria. Se ha estudiado el rendimiento de esta técnica para evaluar la presencia de viabilidad mediante el estudio de la reserva contráctil durante la perfusión de la dobutamina a 10 µg/kg/min, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 78%.

Implicaciones clínicas prácticas: en la mayoría de los hospitales la ergometría convencional representa el primer escalón por su facilidad de realización y su disponibilidad. Sin embargo, las limitaciones comentadas hacen necesaria la disponibilidad de otras pruebas de provocación basadas en detectar alteraciones en la perfusión miocárdica (gammagrafía de perfusión) o en la función ventricular (ecocardiografía de estrés). Su sensibilidad y especificidad son superponibles, por lo que la elección de una u otra dependerá de la experiencia del centro y la disponibilidad de la técnica. Estarían indicados en pacientes en los que la utilidad de la ergometría es limitada, o cuando hay necesidad de precisar la localización y la extensión de la isquemia, valorar el significado funcional de una lesión coronaria, o se presenta una

discordancia entre la clínica y el resultado de la ergometría. En relación con el estudio de la viabilidad de las zonas acinéticas, la cardiorresonancia magnética parece la técnica de elección para estudiar la viabilidad por su simplicidad y fiabilidad. Dado que su mayor limitación es su disponibilidad, se eligen las técnicas ecocardiográficas o isotópicas (según la experiencia y las posibilidades de cada centro) para evaluar la viabilidad en los pacientes en los que esté indicada.

14. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN EL PACIENTE DIABETICO CON ENFERMEDAD CORONARIA

La indicación de un procedimiento de revascularización, bien sea percutáneo o quirúrgico, tiene una serie de limitaciones y riesgos, por lo que debe planificarse sólo cuando se prevé una mayor expectativa de vida o una mejoría en la calidad de la misma. Se trata, por tanto, de conocer en cada paciente su estado sintomático y su pronóstico y cómo la revascularización puede influir en ellos. La identificación de pacientes de riesgo alto mediante marcadores pronósticos es fundamental ya que son los que más se pueden beneficiar de la revascularización. Existen numerosos estudios que han analizado la mortalidad, evolución clínica y calidad de vida a corto y largo plazo de los pacientes diabéticos después de una determinada intervención en los diferentes contextos clínicos de la cardiopatía isquémica. Del análisis de estos resultados se obtienen las indicaciones de actuación de las sociedades científicas.

14.1. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN PACIENTES DIABETICOS ASINTOMATICOS.

Los estudios que comparan la revascularización quirúrgica y el tratamiento médico aunque se han realizado sobre pacientes sintomáticos, se ha observado que la mortalidad se reduce a la mitad con la cirugía. Sin embargo, los pacientes diabéticos pueden estar asintomáticos o con clínica atípica debido a la alteración de la percepción de la isquemia por la neuropatía diabética. Además la suma de factores de riesgo en el paciente diabético incrementa desproporcionalmente el riesgo de enfermedad coronaria, 2 factores de riesgo incrementa la mortalidad un 47% y 3 factores un 78% ²²¹. Por ello es importante evaluar las exploraciones que detecten la existencia de cardiopatía isquémica y las indicaciones de revascularización en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos. Identificar a los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria grave no sólo aumenta la supervivencia por la revascularización sino porque permite la instauración de tratamiento como IECAS, hipolipemiantes y

betabloqueantes que han demostrado reducir la mortalidad además de un estricto control de la glucemia. Las indicaciones de revascularización en los diabéticos asintomáticos han sido analizadas en múltiples estudios. El conjunto de evidencias originadas a partir de ellos ha permitido a Sociedades Científicas y grupos de expertos realizar recomendaciones sobre las indicaciones de revascularización en función de la clínica y anatomía de cada paciente. De forma general se ha demostrado beneficio en términos de mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria significativa del tronco, tres vasos o uno o dos vasos con afectación de la porción proximal de la arteria descendente anterior (estenosis >75%), especialmente si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es anormal o existe isquemia extensa. La validez de estos estudios ha sido cuestionada porque se desarrollaron en la década de los ochenta y la técnica quirúrgica o de angioplastia utilizada mayoritariamente y, sobre todo el tratamiento médico, son diferente a los actuales. Sin embargo, la consistencia de los resultados ha hecho que sigan considerándose hoy día aplicable y válido.

14.2. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN LOS PACIENTES DIABETICOS CON CARDIOPATIA ISQUEMICA CRONICA ESTABLE.

La revascularización en la angina estable busca mejorar la sintomatología o el pronóstico. En relación con la mejoría sintomática, la cirugía ha demostrado su eficacia y efectividad, tanto en ensayos clínicos como en grandes estudios observacionales. En el estudio CASS²²², el 66%, el 63% y el 47% de los pacientes aleatorizados a tratamiento quirúrgico se encontraban asintomáticos a 1, 5 y 10 años en comparación con el 30%, el 38% y el 42% de los pacientes asignados a tratamiento médico. También el ICP se ha mostrado más eficaz que el tratamiento médico en el control de la sintomatología. Los estudios aleatorizados que han comparado la angioplastia con el tratamiento médico en pacientes con enfermedad de 1 o 2 vasos son: el ACME, ACIP, AVERT²²³ y RITA-2²²⁴. De estos estudios se puede concluir que en los pacientes con enfermedad monovaso o bivaso, la angioplastia coronaria es mejor que el tratamiento médico para controlar los síntomas y mejorar la capacidad funcional, sin incrementar la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a largo plazo. En cuanto a la mortalidad, su efecto es controvertido, por tanto, se debe reservar la angioplastia para los pacientes muy sintomáticos o con isquemia importante. Así lo demuestran los estudios que incluyeron pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, como el AVERT, donde la incidencia de eventos a los 18 meses para los pacientes con tratamiento médico y los sometidos a IPC fue del 13% y 21%, respectivamente. Y en el RITA-2, tras un seguimiento de 2,7 años, la incidencia de

muerte o infarto ocurrió en el 6.3% de los tratados con IPC y en el 3.3% de los tratados con tratamiento médico ($p=0.02$). No obstante, estos estudios tienen una limitación importante para interpretarlos actualmente; la técnica del ICP se parece muy poco a la hoy (uso de stent y antiplaquetarios).

La capacidad de la cirugía de mejorar el pronóstico quedó demostrada para algunos subgrupos de pacientes (los de más riesgo y peor evolución) en 3 estudios ya clásicos, el VACS²²⁵, el ECSS²²⁶ y el CASS. En el estudio VACS se demostró una mayor supervivencia de los pacientes con enfermedad de tronco o enfermedad de 3 vasos con disfunción ventricular izquierda, fundamentalmente en los primeros 7 años tras la intervención. El estudio CASS demostró mejoría de la supervivencia en pacientes con enfermedad de 3 vasos y baja fracción de eyección (el 79 frente al 61% a los 10 años). Además, demostró que aunque la morbimortalidad de la cirugía es superior en los diabéticos que en los no diabéticos (57% superior) el beneficio de la cirugía se mantuvo tanto en diabéticos como en no diabéticos con una reducción de la mortalidad del 44% con respecto al tratamiento médico. Así, existe consenso general en que la revascularización quirúrgica prolonga la vida en diabéticos con enfermedad coronaria severa. El ECSS fue el único de los 3 estudios que demostró una mejoría del pronóstico del grupo global tratado con revascularización quirúrgica, e identificó también como beneficiosa la intervención en nuevos grupos de pacientes.

Un metaanálisis de 7 estudios aleatorizados²²⁷ demostró la consistencia de los datos anteriores. Reunió la información de 2.649 pacientes y observó una reducción significativa de la mortalidad a 5, 7 y 10 años en los pacientes aleatorizados al tratamiento quirúrgico (mortalidad cirugía: el 10,2, el 15,8 y el 26,4%; mortalidad tratamiento médico: el 15,8, el 21,7 y el 30,4%, respectivamente), con un riesgo relativo (RR) de 0,61, 0,68 y 0,83. El beneficio fue proporcional al número de vasos enfermos (3 vasos), la presencia de enfermedad del tronco o de la descendente anterior proximal, el deterioro de la fracción de eyección y los signos clínicos o en la prueba de esfuerzo de isquemia miocárdica.

En cuanto a la ICP frente a cirugía de bypass aortocoronario, un metaanálisis 13 estudios²²⁸ que incluyó 7.964 pacientes, realizados entre 1987 y 1999, con un período de seguimiento de 8 años, no observó, en general, ninguna diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte entre las 2 estrategias de revascularización a 1 año, 3 y 8 años (excepto a los 5 años). Con el uso de stents cambió la tendencia a favor de la ICP en el seguimiento a los 3 años a pesar de una reducción de la mortalidad en el grupo asignado a CABG del 5,2%, en los estudios sin stents, y del 3,5% en los estudios más recientes con stents. El stent redujo a la mitad

la diferencia de riesgo de una nueva revascularización y hoy ésta es menor con el uso de STF.

En la práctica, todos los pacientes con cardiopatía isquémica estable deben someterse, según el caso, a pruebas de detección y cuantificación de la isquemia o de estimación de la viabilidad del área acinéticas que junto con la evaluación clínica del paciente indicará el posible beneficio de la revascularización.

En la evaluación clínica del paciente con angina estable se han identificado una serie de marcadores de mal pronóstico que hacen preciso plantearse un procedimiento de revascularización. Estos son:

1) Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda; una fracción eyección (FE) menor del 35% asocia una mortalidad superior al 3% anual y enfermedad de 3 vasos y baja FE la supervivencia libre de infarto a los 2 años es inferior al 60%.

2) Marcadores clínicos generales; diabetes mellitas, insuficiencia renal, edad avanzada, frecuencia y severidad de la angina, electrocardiograma basal alterado con datos de infarto previo o bloqueo de rama.

3) La anatomía coronaria da una enorme información pronóstica y nos aporta la información sobre si la revascularización es técnicamente viable y seleccionar el tipo. Los patrones angiográficos asociados a mala evolución son la enfermedad de TCI, enfermedad de dos vasos siendo uno de ellos la descendente anterior proximal, enfermedad de dos vasos con disfunción sistólica y enfermedad de tres vasos.

La decisión final del clínico se basa, en general, en el conocimiento de la severidad de la angina, los factores de riesgo asociados, la respuesta al tratamiento farmacológico, la edad, el sexo, el estado de la función ventricular, los marcadores de riesgo en las pruebas de provocación de isquemia, la localización de las lesiones coronarias y sus lechos distales, sin olvidar la accesibilidad y los resultados de las diferentes técnicas de revascularización en el propio medio.

14.3. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN LOS PACIENTES DIABETICOS CON SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

La estrategia terapéutica del SCASEST ha cambiado en los últimos años por 3 factores: 1) el mejor conocimiento del SCA y desarrollo de nuevos marcadores bioquímicos que han permitido crear sistemas de puntuación para estratificar el riesgo y, por tanto, el pronóstico; 2) la utilización de nuevos y potentes agentes antiplaquetarios (tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) que influyen favorablemente en la evolución de los pacientes con SCA, y 3) la demostración de que

una estrategia intervencionista temprana, beneficia en términos clínicos a los pacientes con SCASEST de riesgo alto.

La estratificación de un paciente no solo asocia una estrategia terapéutica que conlleve a una mejor calidad de vida y un mejor pronóstico sino también, a la elección del tratamiento antitrombótico y antiagregante. Los sistemas más ampliamente utilizados para identificar lo pacientes de alto riesgo son: El TIMI Risk Score²²⁹ y las escalas de estratificación de las sociedades Española²³⁰ y Europea de Cardiología²³¹.

Puntuación TIMI (TIMI Risk Score) marca el riesgo de eventos a los 14 días según la puntuación determinada por 7 variables pronósticas. Este sistema de puntuación se validó retrospectivamente para el grupo asignado a enoxaparina en el estudio TIMI 11B y de forma prospectiva en el estudio ESSENCE, con resultados concordantes. Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología definen 3 grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo), referido a la probabilidad de muerte, infarto de miocardio, isquemia refractaria o arritmias ventriculares en los 30 días siguientes y las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología dividen a los pacientes con SCASEST en 2 grupos: riesgo alto y riesgo bajo. Los pacientes con riesgo alto son los que tienen alguna de las siguientes características: Isquemia recurrente definida como angina recurrente o presencia de cambios dinámicos del segmento ST, angina postinfarto, elevación de los valores de troponina, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares graves, diabetes mellitus, patrón electrocardiográfico que impida la valoración correcta de cambios en el segmento ST.

Los principales estudios que han revolucionado el manejo del SCASEST son: el FRISC II, TACTIS TIMI-18 Y RITA 3. Demostraron que una estrategia invasiva precoz en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST disminuye la incidencia de eventos cardiacos mayores a un año, 6 meses y 4 meses, respectivamente.

En el estudio FRISC II²³², 2457 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con descenso del ST o aumento de la CK-MB o TnT (>0.10) fueron aleatorizados a una estrategia invasiva (1222 pacientes) consistente en cateterismo y revascularización en los primeros 7 días o a una manejo no invasivo en que la revascularización se indicaba en caso de angina refractaria o isquemia en la prueba de esfuerzo. De los 1222 pacientes asignados a la terapia invasiva en 522 (43%) se realizó angioplastia (se utilizó stent en el 61% de los procedimientos y en el 10% abcximab) y en 430 (35%) pacientes cirugía. Al año, la estrategia invasiva se asoció a una reducción de la mortalidad del 43% (RR 0.57, IC 95% 0.36, 0.90) y de infarto de miocardio del 26% (RR 0.74, IC 95% 0.59-0.94). En el estudio FRISC II 298 pacientes (12%) eran diabéticos (154 en el grupo invasivo y 144 en el conservador). La

estrategia invasiva redujo al año la mortalidad en los diabéticos un 38% (RR 0.62, IC 95% 0.31-1.24) y la incidencia de muerte o infarto un 30% (RR 0.70, IC 95% 0.47-1.04), cifras similares a la de los no diabéticos. Además, a los 6 meses se objetivó en los diabéticos manejados invasivamente una disminución de la necesidad de medicación y mejoría en los síntomas (RR 0.59, IC 95% 0.49-0.64). En resumen, los datos de este estudio son congruentes con la idea de que un manejo invasivo que incluye la revascularización, si está indicada y es posible, de los síndromes coronarios agudos de alto riesgo es más beneficioso clínicamente que la estrategia clásica conservadora guiada por la presencia de isquemia, incluso en los pacientes diabéticos. Los datos del estudio TACTIS TIMI-18²³³ son congruentes con el anterior. En este ensayo clínico se incluyeron 2220 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación de ST) de alto riesgo (marcadores de daño miocárdico positivos, cambios en el segmento ST o en la onda T o historia previa de enfermedad coronaria). Todos fueron tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, tirofiban, y posteriormente aleatorizados como en el FRISC II a una estrategia no invasiva guiada por el desarrollo o detección de isquemia o a un manejo invasivo consistente en cateterismo y revascularización en las primeras 48 horas. De los 1114 pacientes asignados al grupo intervencionista el 41% fue sometido a angioplastia y el 20% a cirugía coronaria. La incidencia de muerte o reinfarto a los 6 meses se redujo en un 26% y la tasa de ocurrencia del "end point" principal (muerte o reinfarto o necesidad de reingreso por síndrome coronario agudo) se redujo también en un 22% (OR 0.78, IC 95% 0.62-0.97). De los 2220 pacientes incluidos el 28% eran diabéticos y, en estos se redujo la incidencia de muerte, reinfarto o reingreso por síndrome coronario agudo un 28% en aquellos asignados a la estrategia intervencionista (28% en el grupo invasivo y 20% en el grupo no invasivo, $p < 0.05$). En los pacientes no diabéticos la reducción no fue significativa (16.4 versus 14.2%). Es decir el beneficio del estudio se produjo fundamentalmente a expensas de los pacientes diabéticos.

El estudio RITA-3²³⁴, participaron 1810 pacientes con angina inestable y evidencia de enfermedad coronaria, pero fueron excluidos los que tenían o desarrollaron un infarto de miocardio definido por la aparición de ondas Q o duplicar el valor máximo de la fracción MB de la creatinina. La incidencia de muerte o infarto de miocardio o angina refractaria a los 4 meses (unos de los 2 objetivos principales del estudio) fue significativamente inferior en el grupo intervencionista (el 9,6 frente al 14,5%; RR = 0,66; IC del 95%, 0,32-0,85). Esta diferencia se mantuvo a los 12 meses.

Un metanálisis de estos tres estudios (FRISC II, TACTICS-TIMI 18 Y RITA-3)²³⁵ con 6487 pacientes define la estrategia invasiva precoz frente una estrategia invasiva

selectiva (o conservadora inicial) como la estrategia de elección en los SCASEST de alto riesgo (biomarcadores positivos, alteraciones ECG y diabetes mellitas) para disminuir la incidencia de eventos cardíacos mayores a medio y largo plazo. (Recomendación de ICP temprana en pacientes con SCASEST de alto riesgo: I, A.)

En cuanto a la determinación del momento de realizar la ICP precoz, fue analizado específicamente en 2 estudios recientes: el ELISA y el ISAR-COOL con resultados contrapuestos. En el ELISA²³⁶ se aleatorizó a 220 pacientes con SCASEST a cateterismo precoz (< 12 h) o más tardío (24-48 h). El tamaño del infarto valorado enzimáticamente fue mayor en el grupo asignado a intervención temprana y se atribuyó a que estos no recibieron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En el ISAR-COOL²³⁷ se trató a todos los pacientes con tirofiban y el tiempo mediano del grupo temprano fue de 2,4 h y el tardío de 86 h. La incidencia de muerte o infarto a los 30 días (objetivo principal del estudio) fue del 11,6% en los pacientes asignados a la rama con cateterismo retrasado y en el 5,9% de los asignados al grupo de tratamiento precoz. Esta diferencia se produjo a expensas de los eventos ocurridos antes del cateterismo. Por tanto, parece razonable realizar el cateterismo cuanto antes en los pacientes de riesgo alto, sin que esto perjudique la implantación de un tratamiento antitrombótico óptimo.

Recientemente se ha generado información adicional de interés a partir de una metarregresión, la publicación de los resultados del seguimiento a 5 años de los pacientes del estudio RITA 3 y de la comunicación de los resultados preliminares del estudio ICTUS. La metarregresión realizada por Biondi-Zoccai et al²³⁸ mostró que los predictores de supervivencia sin infarto en los pacientes con SCASEST tratados mediante procedimientos invasivos fueron el uso de antiagregación plaquetaria agresiva (aspirina, tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) y el uso de stent.

La publicación de los datos de seguimiento a largo plazo de los pacientes del RITA 3²³⁹, confirman la superioridad a largo plazo de la estrategia invasiva en los pacientes de alto riesgo. A los 5 años, la incidencia de muerte o infarto se redujo un 22% en los pacientes asignados a la estrategia invasiva (el 16,6 frente al 20%; OR = 0,78; IC del 95%, 0,61-0,99; p = 0,044), y también la mortalidad total (el 12,1 frente al 15,1%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,58-1,00; p = 0,054) y cardiovascular (OR = 0,68; IC del 95%, 0,49-0,95; p = 0,026). El beneficio de la estrategia invasiva se observó principalmente en los pacientes de más riesgo (reducción de la incidencia de muerte o infarto del 56%; OR = 0,44; IC del 95%, 0,25-0,76), mientras que los pacientes de muy bajo riesgo no obtuvieron ninguna ventaja con el tratamiento intervencionista.

Estas aportaciones apoyan el consenso general, recogido en las guías de práctica clínica más actuales, sobre la superioridad clínica de la estrategia invasiva en los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Sin embargo, los resultados del estudio ICTUS²⁴⁰, donde se aleatorizó a 1.201 pacientes con SCASEST de alto riesgo a una estrategia invasiva o a una estrategia más conservadora (invasiva selectiva), la evolución clínica de ambos grupos fue similar, con una incidencia de muerte, infarto o necesidad de revascularización del 21,7% en el grupo invasivo y del 20,9% en el asignado a la estrategia invasiva selectiva ($p = 0,59$). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad (el 2,2 frente al 2%; $p = 0,86$), pero sí una mayor incidencia de infarto o reinfarto en el seguimiento en el grupo invasivo (el 14,6 frente al 9,4%; $p = 0,006$). Al año, la situación clínica en términos de angina fue similar. Los resultados podrían ser atribuidos al excelente tratamiento médico que recibieron ambos grupos y al alto porcentaje de pacientes del grupo más conservador en el que se efectuaron coronariografía y revascularización.

14.4. INDICACIONES DE REVASCULARIZACION EN LOS PACIENTES DIABETICOS CON SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

La ICP primaria con stent es la estrategia de reperusión de elección en el IAMST en los hospitales que disponen de un servicio de cardiología intervencionista y un equipo médico experimentado. Se define como la revascularización del vaso culpable durante las primeras 12 h de la presentación del dolor torácico u otros síntomas, sin terapia trombolítica previa (completa o concomitante) u otro tratamiento para la disolución de trombos. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la superioridad de la ICP primaria frente a la trombólisis intravenosa (restauración más efectiva de la permeabilidad coronaria, menos isquemia miocárdica recurrente, menos reoclusión coronaria, menos IAM recurrente, mejora de la función ventricular izquierda residual y mejores resultados clínicos, incluidos los ACV). Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados²⁴¹, que incluían a un total de 7739 pacientes con IAMST, asignados a ICP primaria o bien a medicación trombolítica, reveló los siguientes hallazgos: la ICP primaria fue mejor que la terapia trombolítica en la reducción de la mortalidad total a corto plazo (definida como mortalidad a las 4-6 semanas) (el 9,3 frente al 7,0%, $p = 0,0002$), reinfarto no fatal (el 6,8 frente al 2,5%, $p < 0,0001$), desarrollo de ACV (el 2,0 frente al 1,0%, $p = 0,0004$) y el objetivo combinado de muerte, reinfarto no fatal y ACV (el 14,5 frente al 8,2%, $p < 0,0001$). En el seguimiento a largo plazo (6-18 meses), los resultados de la ICP primaria seguían

siendo mejores que los observados en la terapia trombolítica: el 12,8 frente al 9,6% para la mortalidad, el 10,0 frente al 4,8% para el IAM no fatal y el 19 frente al 12% para el objetivo combinado de muerte, reinfarto no fatal y ACV.

La diferencia más llamativa entre la trombólisis y la ICP primaria fue la significativa reducción de la isquemia recurrente, del 21% con terapia trombolítica al 6% tras la ICP primaria en el seguimiento a corto plazo ($p < 0,0001$) y también a largo plazo (el 39 frente al 22%, $p < 0,0001$). (Recomendación de ICP primaria en el IAMST: I, A.)

En cuanto a la angioplastia primaria en los pacientes diabéticos es escasa y procede del análisis de subgrupos de estudios randomizados que no son de gran tamaño. No obstante, los datos disponibles, sugieren que la angioplastia primaria es igualmente eficaz en diabéticos que en no diabéticos y mejor que la trombólisis. En el subestudio de angioplastia del GUSTO IIb²⁴², se aleatorizaron 177 diabéticos y 961 no diabéticos con infarto agudo de miocardio a angioplastia primaria o a trombolisis con la pauta acelerada de alteplase. Los diabéticos tenían unas características clínicas y angiográficas más desfavorables que los no diabéticos, a pesar de los cual la tasa de éxito fue similar (diabéticos 70%, no diabéticos 72%). Los resultados clínicos al mes fueron similares entre los diabéticos y los no diabéticos, de forma que la incidencia muerte, reinfarto o ictus incapacitante se redujo un 38% (OR 0.62; IC 95% 0.41-0.96) en los no diabéticos y un 30% en los diabéticos (OR 0.70, IC 95% 0.29-1.72).

Los estudios más importantes que apoyan el grado de evidencia A para la ICP fueron los estudios PAMI, GUSTO-IIb , C-PORT , PRAGUE-1²⁴³, PRAGUE-2²⁴⁴ y DANAMI-2²⁴⁵.

La elección entre ICP o trombólisis está normalmente condicionada por las dificultades logísticas y los retrasos en el traslado. Los estudios en los que se ha investigado la superioridad de la ICP primaria a pesar del traslado del paciente a otro hospital con servicio de cardiología intervencionista son los estudios Limburg (LIMI), PRAGUE-1, PRAGUE-2, Air-PAMI y DANAMI-2. El estudio DANAMI-2 fue el primero en demostrar una reducción significativa en el objetivo primario de muerte, reinfarto y ACV a los 30 días post-ICP, a pesar de los retrasos producidos por el traslado del paciente. El estudio PRAGUE-2 se interrumpió prematuramente debido a que en el grupo asignado a trombólisis la mortalidad registrada excedía en 2,5 veces en los pacientes tratados después de > 3 h de la aparición de los síntomas (15,3% en el grupo de trombólisis comparado con el 6% en el grupo de ICP ($p < 0,02$)). En los pacientes reclutados durante < 3 h de la aparición de los síntomas no hubo diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con trombólisis (7,4%) y el grupo transferido a ICP primaria (7,3%). Aproximadamente 2 tercios de los pacientes fueron aleatorizados después de

> 3 h tras la aparición del dolor torácico, por lo que el PRAGUE-2 no pudo alcanzar el objetivo primario.

La superioridad de la ICP primaria frente a la trombólisis presenta mayor relevancia clínica durante el intervalo de 3 a 12 h desde la presentación de dolor torácico u otros síntomas, debido a que la ICP permite una mayor protección del miocardio. Además, a mayor intervalo desde la presentación de los síntomas, mayor tasa de eventos cardíacos adversos graves tras la trombólisis, mientras que tras la ICP primaria parece que se mantiene estable. (Recomendación de ICP primaria entre 3 y 12 horas tras la aparición del dolor torácico: I, C.).

Durante las primeras 3 horas, ambas estrategias de reperfusión parecen igualmente efectivas en la reducción del tamaño del infarto y de la mortalidad, aunque, la ICP primaria, comparada con la trombólisis, reduce significativamente el índice de ACV. El metaanálisis PCAT²⁴⁶ con 2635 pacientes, la ventaja de la reducción del ACV por la ICP primaria frente a la trombólisis es del 0,7% en pacientes que se presentan durante las primeras 2 horas, del 1,2% durante las primeras 2-4 horas y del 0,7% durante las 4-12 horas entre la aparición del dolor torácico y el ingreso en el hospital.

Se recomienda la ICP de rescate siempre que fracase la trombólisis durante los 45-60 min tras el inicio de la administración. En caso de eficacia de la trombólisis, se recomienda la realización de una angiografía coronaria de rutina durante las primeras 24 h e ICP, si está indicado, incluso en pacientes asintomáticos, sin isquemia demostrable, para mejorar su evolución. Los pacientes que han respondido positivamente al tratamiento trombolítico, con evidencia de isquemia espontánea o inducible antes del alta hospitalaria, deben ser sometidos a angiografía coronaria, independientemente de recibir terapia farmacológica «máxima».

No hay evidencias sobre el beneficio sobre la población general de la angioplastia facilitada. El estudio más importante hasta el momento es el ASSENT 4²⁴⁷. En él se comparó la AP frente a la angioplastia facilitada con dosis completa de TNK en pacientes con IAM extensos (6 mm de elevación acumulada del segmento ST) de < 6 h de evolución. El comité de seguridad interrumpió prematuramente el estudio cuando se había incluido a 1667 pacientes por encontrarse una mortalidad a los 30 días en el grupo de angioplastia facilitada (6%) superior a la de la AP (3,8%; p = 0,04), con incidencias más elevadas de oclusión aguda (el 1,9 frente al 0%), reinfarto (el 4,1 frente al 1,9%), necesidad de nueva revascularización de la arteria causante (el 4,4 frente al 1%), ACV total, isquémico y hemorrágico (el 1,81, el 0,6 y el 0,97%, respectivamente, frente a ninguno) y hemorragias totales (el 31,3 frente al 23,4%).

14.5. REVASCULARIZACION EN EL PACIENTE DIABETICO CON ENFERMEDAD MULTIVASO. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA Y DE LA CIRUGIA CORONARIA. CONTROVERSIA DE LA ELECCION.

En el contexto de la enfermedad multivaso y de la descendente anterior proximal y, sólo en la segunda mitad de los años noventa, se publicaron hasta 9 ensayos aleatorizados que comparaban la angioplastia y la cirugía. El análisis de estos ensayos no mostró diferencias significativas en la mortalidad o en la variable combinada de muerte o infarto de miocardio a largo plazo. Sin embargo, sí existieron diferencias en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización durante el primer año (el 33,7% en ACTP frente al 3,3% en cirugía) y los pacientes sometidos a cirugía presentaban una tasa menor de angina al año de seguimiento. Estas conclusiones parecían válidas para todos los subgrupos de pacientes con enfermedad multivaso, excepto para los diabéticos. El estudio BARI²⁴⁸ aleatorizó a 1.829 pacientes a ICP o cirugía. Observó que la mortalidad a los 5 años en los diabéticos asignados a revascularización mediante angioplastia era casi 4 veces superior (20,6 frente a 5,8% en los designados de forma aleatoria a cirugía). Se inició una intensa controversia que ha durado hasta nuestros días, y que llevó a muchos cardiólogos a desaconsejar la angioplastia en los diabéticos con enfermedad multivaso. A los 5,4 años la tasa de necesidad de nueva revascularización fue 5 veces mayor en el grupo de ACTP frente a cirugía (el 54 frente al 8%). En el año 2000 se publicó un anexo al estudio BARI²⁴⁹ con seguimiento de 7,8 años que mostró una discreta ventaja en cuanto a la supervivencia de la cirugía (el 94,4 frente al 80,9%; $p = 0,043$) a expensas de los pacientes diabéticos (supervivencia del 76,4 frente al 55,7%; $p = 0,0011$).

A partir del conocimiento de los resultados del estudio BARI numerosos ensayos clínicos o estudios de cohortes corroboraron que el pronóstico era peor en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia. Las experiencias más amplias pertenecen a dos estudios no aleatorios realizados por la Universidad de Emory¹⁴ y el Northern New England Cardiovascular Study Group²⁵⁰. En el primero, la mortalidad ajustada en un seguimiento a 10 años fue un 35% mayor en los pacientes diabéticos insulín dependientes con enfermedad multivaso tratados con angioplastia (63%), en relación con los sometidos a cirugía coronaria (53%; $p = 0,04$), y en el segundo, la mortalidad fue un 49% superior (HR: 1,49; IC del 95%: 1,02-2,17) en los diabéticos sometidos a angioplastia que en los operados. El análisis de los 125 diabéticos del estudio CABRI²⁵¹ demostró que la mortalidad a los 4 años era casi el doble en los pacientes designados aleatoriamente a revascularización percutánea que a cirugía (22,6 frente a 12,5%; RR: 1,81; IC del 95%: 0,80-4,08) y en el seguimiento a

8 años de los 90 pacientes diabéticos del EAST¹³ se observó que la supervivencia de los diabéticos asignados a angioplastia fue significativamente inferior que los aleatorizados a cirugía de bypass aortocoronario (60,1 frente a 82,6%; $p = 0,02$). Sólo dos amplios estudios de cohortes demostraron una mortalidad a los 5 años similar en los diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia o con cirugía. Estos dos estudios son el análisis de la base de datos de la Universidad de Duke²⁵² y del registro del estudio BARI¹⁵ la explicación a esta aparente paradoja se basa en la principal característica que diferencia el diseño de los dos tipos de estudios: la selección de los pacientes. Mientras que en el ensayo clínico BARI la estrategia revascularizadora se asignó al azar, en los pacientes de los registros del BARI y de la Universidad de Duke, el médico y el cirujano de cada paciente seleccionaron el tratamiento que les parecía más adecuado para cada caso. Este sesgo metodológico nos proporciona un dato clínico relevante. Al menos en dos de 4 estudios observacionales, la selección adecuada del paciente pudo intervenir en asegurar unos resultados a largo plazo aceptables.

Todos estos estudios tienen importantes limitaciones, como el hecho de que tuvieron que excluir una gran proporción de pacientes (enfermedad de tronco, lesiones difusas, oclusiones completas, disfunción ventricular o incapacidad para conseguir una revascularización completa), pero, sobre todo, que la revascularización, tanto percutánea como quirúrgica, es distinta a la actual (no se utilizaron stents, nuevos antiplaquetarios y en la cirugía fue baja la utilización de conductos arteriales). En el estudio BARI, el beneficio de la cirugía sólo se obtuvo en aquellos pacientes en los que se utilizó la arteria mamaria interna. Por ello, debe ser actualmente evaluada desde una perspectiva moderna. No obstante, los datos disponibles de estudios en los que se han utilizado técnicas adecuadas a la práctica actual no difieren sustancialmente de la información obtenida en las referencias de los ensayos y registros más antiguos. Los datos actuales sobre los resultados de ambas técnicas en pacientes con enfermedad multivaso proceden de 6 ensayos clínicos, publicados en los últimos 6 años, que comparan la cirugía de revascularización actual con el ICP que se realiza en el momento actual (stent y nuevos antiplaquetarios).

El estudio ARTS²⁵³ comparó, en 1205 pacientes con enfermedad coronaria multivaso, la estrategia de angioplastia con stent (600 pacientes, de los que 112 eran diabéticos) con la cirugía coronaria (605 pacientes, de los cuales 96 eran diabéticos). La evolución intrahospitalaria de los 208 diabéticos no reveló diferencias significativas entre ambos, con una supervivencia intrahospitalaria libre de acontecimientos coronarios similar (cirugía 91%, angioplastia con stent 90%; $p = 0,7$). Sin embargo, al año la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue significativamente mayor en los

asignados a stent (22 frente a 3,1%; $p < 0,001$), con una tendencia a una mayor mortalidad (6,3 frente a 3,1%) que hizo que la supervivencia libre de acontecimientos en los designados aleatoriamente a stent fuera del 63%, frente a la de los asignados a cirugía, que fue del 84% ($p < 0,001$). La diabetes continuó siendo en este estudio un factor predictor independiente de acontecimientos que duplicaba la aparición de éstos al año (OR: 2,1; $p = 0,001$). Para el grupo general la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización en el grupo stent fue el 16,8% frente al 3,5% en la cirugía. Después de 3 años, la mortalidad de los diabéticos en el grupo de ICP fue del 7,1% y en el grupo de CABG del 4,2% y, además, se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de eventos, que en el grupo de ICP fue del 52,7% y en el grupo asignado a CABG fue del 81,3%. En el congreso de la AHA, en noviembre de 2004, se comunicaron los resultados a 5 años. La incidencia de muerte fue similar entre los pacientes asignados a ICP y cirugía (el 8 frente al 7,6%; $p = 0,83$; RR = 1,05; IC del 95%, 0,71-1,55), aunque se observó una tendencia no significativa, aunque clínicamente relevante, en el subgrupo de diabéticos a una mayor mortalidad entre los pacientes tratados con ICP (el 13,4 frente al 8,3%; $p = 0,27$; RR = 1,61; IC del 95%, 0,71-3,63). Como se había observado al año, no se observaron diferencias en la tasa de defunción, infarto o accidente cerebrovascular (el 18 frente al 15%; $p = 0,14$; RR = 1,22; IC del 95%, 0,95-1,58), pero sí en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización que fue más de 3 veces superior en los asignados a revascularización percutánea (el 30 frente al 9%; $p < 0,001$; RR = 3,46; IC del 95%, 2,61-4,60). El segundo estudio en trascendencia fue el Stent or Surgery (SoS) Trial²⁵⁴. Incluyó a 988 pacientes, con un seguimiento medio de 2 años, y resultados fueron similares en en ambos en cuanto a la mortalidad e infarto (9% PCI frente al 10% cirugía, HR 0.95; IC95% 0,63-1,42, $p=0.80$). Sin embargo, la tasa de nuevas revascularizaciones fue superior para el ICP (21 frente al 6% en el grupo cirugía, HR 3.85, IC95%, 2.56-5.79, $p<0.0001$). Los resultados de los otros ensayos actuales que comparan cirugía e ICP, aunque con menor número de pacientes, son congruentes con todos los anteriores. En el estudio AWESOME⁴⁸ participaron 454 pacientes con un perfil de riesgo especialmente alto. La supervivencia a 3 años fue similar, el 79% en el grupo quirúrgico y el 80% en el grupo stent. Las conclusiones también son aplicables al subgrupo de pacientes que presentaban una baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). (Recomendación de ICP en pacientes con alto riesgo quirúrgico: IIa, B.)

También se han comparado ambas estrategias en pacientes con enfermedad aislada de la arteria descendente anterior proximal en el estudio SIMA²⁵⁵, con un total de 121 pacientes aleatorizados a cirugía con uso de arteria mamaria interna o

revascularización con stent. A los 2,4 años no hubo diferencias en la tasa de defunción, infarto, clase funcional, uso de fármacos o cambios en la calidad de vida, aunque sí en la tasa de nuevas revascularizaciones que fue más frecuente en el grupo stent (el 31 frente al 7%).

Como resumen, los avances técnicos y la experiencia han permitido disminuir pero no igualar la principal diferencia entre las 2 técnicas: la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. Con los datos de seguimiento de que disponemos en este momento no existe ventaja de ninguna de las 2 estrategias en cuanto a mortalidad, infartos o ictus, salvo en los diabéticos en los que los resultados en términos de mortalidad continúan sugiriendo una mayor mortalidad a largo plazo con el ICP. Por tanto, la decisión sobre el tipo de revascularización en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso debe ser individualizada y con participación del paciente.

Sin embargo la aparición del stent recubierto puede cambiar de manera sustancial este planteamiento. El desarrollo y la expansión de los stents recubiertos con fármacos que inhiben la hiperplasia intimal han permitido disminuir sustancialmente las tasas de reestenosis post-ICP, que eran la principal causa de nuevos procedimientos de revascularización. Los ensayos clínicos futuros nos responderán a la pregunta de si esta nueva tecnología puede igualar a ambas técnicas. Los primeros datos son prometedores. El ARTS II^{192,253} comparó a 607 pacientes de características similares a los incluidos en el estudio ARTS con los pacientes de sus 2 ramas (cirugía coronaria o ICP con stent convencional). Se trató a estos pacientes con ICP con stent recubierto de sirolimus. A los 6 meses, no sólo la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular era similar en los 3 grupos, sino que la tasa de nuevos procedimientos de revascularización de la angioplastia multivaso con stent recubierto de sirolimus fue similar a la de la cirugía e inferior a la del ICP con stent convencional. La supervivencia libre de eventos mayores fue del 94% en los pacientes tratados con ICP con stents recubiertos y del 91% en los intervenidos quirúrgicamente, mientras que fue del 80% en los asignados a ICP con stents convencionales.

Se han desarrollado estudios aleatorizados en pacientes diabéticos que comparan la cirugía con la revascularización percutánea mediante stent liberador de fármaco activo, estos son el FREEDOM trial y el CARDia trial. En el primero, realizado en 100 hospitales del norte de América se aleatorizaron 2600 pacientes a cirugía coronaria o ACTP con stent liberador de rapamicina y abciximab con un seguimiento a 5 años y con objetivo principal el estudio de la mortalidad. El CARDia Study puesto en marcha en Inglaterra tiene el mismo diseño.

14.6. LA CONTROVERSIA DE LAS INDICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA EN LOS DIABETICOS.

La decisión de recomendar ICP o cirugía cardíaca debe estar dictada por las innovaciones tecnológicas, tanto en el campo de la cardiología como de la cirugía, por la experiencia del centro y por las preferencias del paciente. Es necesario tener en cuenta dos aspectos: cuándo es necesario realizarla y qué técnica efectuar. Sabemos que la angioplastia con stent convencional en los diabéticos tiene resultados iniciales muy similares a los de los no diabéticos, e incluso en aquéllos con enfermedad multivaso sus resultados a corto plazo no presentan diferencias con la cirugía. Sin embargo, la angioplastia coronaria con STC se asocia, a largo plazo, a una peor evolución que en los no diabéticos y a peores resultados que la cirugía en los pacientes multivaso. Estos peores resultados se deben a la mayor incidencia de reestenosis, que es mayor cuando se asocian factores, como un tamaño del vaso reducido, la presencia de estenosis residual y lesiones largas. Así, en el estudio de Elezi et al, la incidencia de reestenosis de los no diabéticos fue del 28% y la de los diabéticos del 38%. Pero, si analizamos la tasa de reestenosis entre los diabéticos podemos observar cómo la de aquéllos con un tamaño de la arteria inferior a 3 mm es del 49%, mientras que la de los diabéticos con un diámetro arterial igual o superior a 3 mm fue del 27%, similar a la global de los no diabéticos. Sin embargo, la aparición del STR ha revolucionado el manejo del diabético con enfermedad multivaso en numerosos contextos clínicos y angiográficos. Estudios aleatorizados han demostrado la superioridad del STR frente al STC en lesiones de vaso pequeño, como el estudio de Pache et al, donde los STR redujeron la tasa de reestenosis un 80% en los vasos <2.8 mm de diámetro, mientras que sólo se redujo un 14% con los vasos ≥ 2.8 mm. En cuanto al tipo de diabetes, hay evidencia de que el STR iguala los resultados clínicos de los diabéticos no insulino dependientes a los no diabéticos, sin embargo, los insulino dependientes siguen teniendo peor evolución clínica aunque es cierto que se trata de un subgrupo de pacientes con un perfil clínico más desfavorable y con una mayor incidencia de muerte no relacionada con el fracaso del vaso diana. En cuanto a la incidencia de reestenosis intrastent en insulino dependientes también parece haberse igualado a los no diabéticos. El SIRIUS encontró una reestenosis mayor del segmento tratado (mayor reestenosis en borde en ID) pero cuando se analizó sólo la reestenosis intrastent, ésta fue similar en DID, DNID y ND. El TAXUS-IV, objetivó una reducción de reestenosis para ID del 42.9% en STC al 7.7% en Taxus con una reducción de la necesidad de NRL del 13% al 5,9%. Hay suficientes datos que corroboran que las lesiones con mayor riesgo de reestenosis son las que más se

benefician de los STF (en cuanto a nuevas ICP del vaso tratado, porque, en cuanto a mortalidad a largo plazo, la cirugía aún presenta mejor supervivencia en diabéticos). Un diabético debería de recibir un STF de forma universal.

Por tanto, parece razonable realizar angioplastia en los diabéticos con enfermedad estable o inestable monovaso. En los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, los resultados en cuanto a mortalidad, es decir, pronóstico, siguen siendo mejores con cirugía, pero hay que considerar la angioplastia en tres situaciones. La primera en aquellos pacientes diabéticos, en especial no insulino dependientes, preferentemente con enfermedad de dos vasos que no presentan otro factor favorecedor de reestenosis (lesiones en las que se espera estenosis residual tras la angioplastia a pesar de un stent (STC o STF). La segunda situación se plantearía cuando consideremos que la cirugía se asocia a una incidencia de complicaciones no aceptable (comorbilidad, anatomía inadecuada) o no se pueden utilizar conductos arteriales. Será necesario evaluar de forma precisa la cantidad de territorio isquémico o de miocardio viable, para poder establecer la relación riesgo/beneficio. Incluso, en determinados pacientes, la revascularización percutánea incompleta puede ser una alternativa a la cirugía si podemos establecer la ausencia de viabilidad en los territorios que no se revascularizan. La tercera situación se produce cuando se debe valorar la indicación en un contexto inestable (angioplastia primaria en el contexto de un infarto agudo de miocardio o angioplastia en angina inestable refractaria), en el que el tratamiento de la lesión causante, independientemente de que existan o no otras lesiones, es inevitable. El manejo posterior de las otras lesiones se valorará posteriormente de forma individual en cada centro y paciente. Si indicamos una angioplastia en un diabético, parece obligatorio realizarla bajo tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, STF e aplicar medidas intensivas de prevención secundaria.

15. VALOR DE LA TERAPIA ADYUVANTE DURANTE Y DESPUES DE LA REVASCULARIZACION.

Se trata de un grupo de medicamentos y medidas que han demostrado su efecto beneficioso en términos de mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares después de la revascularización. Estos son: AAS y las tienopiridinas tanto en la revascularización percutánea como en la quirúrgica, anticoagulantes, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas, control estricto de la glucemia, la disminución de los lípidos, los IECAS y los betabloqueantes.

15.1. ACIDO ACETILSALICILICO (AAS) Y TIENOPIRIDINAS (TICLOPIDINA Y CLOPIDOGREL).

Desde los comienzos de la cardiología intervencionista, los fármacos antiplaquetarios han sido la piedra angular de la medicación coadyuvante debido a la activación plaquetaria producida por el trauma inducido por la ICP en el endotelio y en otras capas más profundas de la pared arterial.

En la cardiopatía isquémica estable:

La «doble» terapia antiplaquetaria a base de AAS y clopidogrel constituye un estándar para el pretratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica estable que van a ser sometidos a una ICP, con o sin implantación de stents programada. Tras la implantación de stents no recubiertos, se continuará el tratamiento con clopidogrel durante 3-4 semanas (Recomendación clase I, A)²⁵⁶ y el de AAS debe ser indefinido. La administración de clopidogrel tras la braquiterapia se realizará durante 12 meses y tras la implantación de stents recubiertos durante 6-12 meses: I, C.). En caso de que la angiografía diagnóstica sea negativa o si no se realiza la implantación de stents o cuando esté indicada la cirugía cardíaca, se puede interrumpir la administración del clopidogrel.

Para asegurar una actividad antiplaquetaria completa, se debe iniciar la administración de clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg al menos 6 h antes del procedimiento y, si fuera posible, el día anterior a la ICP programada (CREDO²⁵⁷ y TARGET²⁵⁸). De lo contrario, se administrará una dosis de carga de 600 mg al menos 2 h antes de la ICP.

En el SCASEST, el tratamiento con AAS y administración inmediata de clopidogrel (recomendación clase I,B), se considera el régimen antiplaquetario estándar básico. Tras la fase aguda, el tratamiento con AAS (100 mg/día) más clopidogrel (75 mg/día) se mantendrá durante 9-12 meses (CURE²⁵⁹, PCI-CURE²⁶⁰) (Recomendación I,B). En pacientes revascularizados quirúrgicamente, el clopidogrel ha mostrado ser más beneficioso que la aspirina reduciendo en un 43% la muerte cardiovascular.

El estudio CURE mostró que la incidencia de eventos se reducía significativamente en las primeras horas. Sin embargo, en los pacientes en los que se realizaba una revascularización quirúrgica y no habían suspendido 5 días antes el tratamiento con clopidogrel, la tasa de hemorragias mayores era más alta que en los que no recibían clopidogrel (el 9,6 frente al 6,3%). Por tanto, el beneficio, en término de ahorro de eventos, que se obtiene por su administración precoz debe balancearse con el riesgo de eventos hemorrágicos si el paciente debe ser operado durante el ingreso. La incidencia de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento asociado de aspirina y

clopidogrel se incrementa notablemente cuando la dosis de aspirina es > 100 mg. Se observó un incremento del riesgo de sangrado con el aumento de la dosis de AAS de 100mg, 100-200 mg o >200 mg en pacientes tratados con AAS solo (el 1,9, el 2,8, el 3,7% de sangrados importantes) y con AAS más clopidogrel (el 3,0, el 3,4, el 4,9%). Por ello se recomienda utilizar dosis de 75-100 mg/día, lo más precoz posible, ya que el beneficio precoz existe y la probabilidad de que un paciente precise cirugía con rapidez en el contexto actual de manejo invasivo del SCASEST es baja.

En relación de la dosis de carga óptima, sabemos que la administración de una dosis de carga de 300 mg y una dosis de mantenimiento de 75 mg reduce el tiempo hasta el pico del efecto de 5 días a 12 h, y ésta es la posología aprobada por la Food and Drug Administration. Datos recientes demuestran que una dosis de carga de 600 mg consigue la máxima acción antiplaquetaria en 2 h y, al mismo tiempo, disminuye el porcentaje de no respondedores del 40 al 25%. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda una dosis de carga de 600 mg en los pacientes con SCASEST en los que se va a realizar un cateterismo cardíaco antes de 6 h. En la actualidad existen nuevos inhibidores de los receptores P2Y₁₂: el prasugrel, cangrelor y AZD6140. El prasugrel, bloqueador irreversible, de acción más rápida, diez veces más potente y con una respuesta más predecible, es decir, sin no respondedores. En el estudio JUMBO-TIMI-26²⁶¹, asoció una disminución de la incidencia de trombosis del vaso tratado con stent e isquemia recurrente. El cangrelor, es un bloqueador reversible de uso intravenoso que tiene una vida media en el plasma de 5 min y consigue un 90% de inhibición de la agregación plaquetaria, con normalización de ésta a los 20 min de la interrupción de la infusión intravenosa. Y el AZD6140 es un inhibidor reversible de administración oral.

El otro aspecto clave es la eficacia comparativa de la «doble» terapia (aspirina y clopidogrel) frente a la «triple» terapia (aspirina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). La doble terapia ha demostrado su mayor eficacia frente al tratamiento con aspirina sola (estudio CURE). Además, cada combinación (clopidogrel + aspirina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa+ aspirina) por separado ha demostrado su eficacia, pero la triple agregación todavía se ha estudiado poco. En 2 estudios (PEACE²⁶² y CLEAR-PLATELETS²⁶³) han observado que cuando al tratamiento con aspirina, clopidogrel y enoxaparina se le añade eptafibatide se consigue mayor reducción de la actividad de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (del 72 al 80%), sobre todo si se utilizaba una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (la inhibición que se conseguía era doble con eptafibatide). El ELISA II²⁶⁴, cuyo objetivo es precisamente comparar los efectos de la doble y la triple antiagregación (más tirofiban) mostró que la triple antiagregación se asociaba con una disminución no significativa del tamaño del infarto, una mejoría significativa del porcentaje de

pacientes con flujo TIMI 3 (el 67 frente al 47%) y una tendencia hacia una mayor supervivencia sin desarrollar infarto. El estudio ISAR-REACT 2²⁶⁵ es coherente con el anterior. La guías europeas recomiendan con un grado I la triple terapia en los pacientes con SCASEST de alto riesgo o en aquellos en los que se ha programado una coronariografía y eventual revascularización temprana.

En el IAMST: Se administrará AAS por vía intravenosa a todos los pacientes con IAMEST lo antes posible, cuando se haya establecido el diagnóstico. El Clopidogrel en el IAMEST que no ha recibido ICP primaria, los estudios CLARITY²⁶⁶ (dosis de carga de 300 mg) y COMMIT CCS-2²⁶⁷ (sin dosis de carga) mostraron que el AAS más clopidogrel fue más efectivo que el AAS solo. En referencia a la ICP primaria y a la implantación de stents en el IAMEST, se administrará adicionalmente clopidogrel a estos pacientes, referiblemente con una dosis de carga de 600 mg. En relación con la duración del tratamiento con clopidogrel, se podrían extrapolar los resultados obtenidos en el SCASEST pero este extremo debe ser científicamente comprobado.

15.2. HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM).

La HNF se administra por vía intravenosa e inhibe los factores Xa y la trombina. Debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, las concentraciones de heparina libre son impredecibles y sus efectos antitrombóticos son variables. Sin embargo, La HBPM inhibe predominante el factor Xa, sus valores en plasma son más consistentes y se considera un anticoagulante más predecible, que no requiere monitorización de laboratorio.

En la cardiopatía isquémica estable.

Desde los inicios de la ICP, se ha utilizado la heparina no fraccionada (HNF) para prevenir el desarrollo de trombosis sobre el instrumental y minimizar la formación de trombos sobre el daño vascular y la rotura de placa iatrogénicos. Por razones obvias, no existen estudios con grupo placebo sobre la ICP, ya que la omisión de la anticoagulación no es posible en este tipo de intervenciones. La HNF se administra en bolo intravenoso y la dosis se calcula en base al tiempo de coagulación activado (TCA del rango de 250-350 s o 200-250 s, cuando se administra un inhibidor de la GP IIb/IIIa) o ajustada al peso (normalmente 100 U/kg ó 50-60 U/kg, cuando se administra un inhibidor de la GP IIb/IIIa).

Los datos sobre la utilización de la HBPM como único anticoagulante durante la ICP en pacientes con cardiopatía isquémica estable son escasos. Se recomienda actuar con precaución y administrar adicionalmente HNF a los pacientes que ingresan

pretratados con HBPM; la dosis dependerá del intervalo transcurrido desde la última dosis de HBPM.

En el SCASEST.

Tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) han demostrado su eficacia en este contexto, con una cierta ventaja de la HBPM en la reducción de eventos coronarios.

Se recomienda la adición de HNF al régimen estándar en base a los resultados de un metaanálisis realizado sobre 6 ensayos clínicos aleatorizados (21.946 pacientes), en el que se observó una tasa del 7,9% de muerte/IAM en pacientes con angina inestable tratados con AAS más heparina, comparada a una tasa del 10,3% en pacientes tratados sólo con AAS²⁶⁸. Se ha comparado la enoxaparina y HNF en el SCASEST observando que el tratamiento con enoxaparina es similar, en términos de mortalidad, al uso de HNF, pero reduce un 9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-17%) la incidencia de muerte e IAM a 30 días en comparación con la HNF, sin causar un incremento en la incidencia de hemorragias mayores o transfusión en los primeros 7 días. Por tanto, parece que la enoxaparina es similar o ligeramente mejor que la HNF en los pacientes con SCASEST considerados de forma global, con un perfil de seguridad similar. Otros estudios como el FRISC-II (dalteparina), ESSENCE y TIMI 11 B (enoxaparina) han corroborado la superioridad de la HBPM frente a HNF en los pacientes inestables pero sólo en el brazo no invasivo a costa de un incremento de hemorragias menores. La interrupción de la HNF en los pacientes con AI está asociada al riesgo inherente de un efecto rebote.

Sin embargo, en el análisis de los estudios que han compararon la HBPM y la HNF en pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva (SYNERGY²⁶⁹ y A to Z²⁷⁰) no hubo diferencias en la incidencia de eventos isquémicos, pero la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores fue superior en los tratados con HBPM que en los asignados a HNF (el 9,1 frente al 7,6% en el estudio SYNERGY y el 4,4 frente al 2,8% en el A to Z). Una vez iniciado el tratamiento con una forma de heparina, se desaconseja su cambio, aunque se haya iniciado con HBPM y el paciente vaya a recibir una coronariografía y una angioplastia. Estos datos, junto con la más fácil reversibilidad del tratamiento con HNF mediante protamina, han hecho que las más recientes Guías de la Sociedad Europea de Cardiología en intervencionismo coronario consideren preferible la utilización de la HNF a la HBPM en los pacientes de riesgo alto con SCASEST en los que se planea una estrategia invasiva. Cuando estos pacientes, no vayan a ser tratados con una estrategia invasiva, la utilización de enoxaparina es preferible por su potencial efecto de disminución de las complicaciones isquémicas (recomendación. I C).

En el SCAEST (IAMST).

La HNF forma parte de la terapia estándar de los pacientes con IAMEST, especialmente de los pacientes que van a ser sometidos a una ICP primaria.

En cuanto a la HBPM, en el estudio HART II²⁷¹ se observó una tendencia hacia la mayor eficacia del uso inmediato de la enoxaparina con un activador del plasminógeno tisular (t-PA), comparado con la HNF, en la obtención de la permeabilidad de la arteria causante del infarto (flujo TIMI 2 y 3), 90 min después del inicio del tratamiento. Los pacientes del grupo de enoxaparina presentaron una tasa de reoclusión a los 5-7 días significativamente inferior, sin aumento de hemorragias importantes. Sin embargo, En el ENTIRE-TIMI-23, los pacientes tratados con una dosis completa de tenecteplasa (TNK) o media dosis de TNK más abciximab, la enoxaparina se asoció a una tasa de flujo TIMI-3 similar a la HNF. De momento, no hay evidencia que recomiende el uso de la HBPM respecto de la HNF para la ICP en pacientes con IAMEST.

15.3. INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

En la cardiopatía isquémica estable

En base al bajo riesgo de la ICP en los pacientes con cardiopatía isquémica estable, al riesgo potencial de los inhibidores de la GP IIb/IIIa de incrementar las complicaciones de hemorragia y a su alto coste, estos fármacos no están incluidos en la medicación estándar periprocedimiento, a pesar de existir un metanálisis (8004 pacientes) que sugieren una disminución de la mortalidad con inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con cardiopatía isquémica no aguda tratada con stent²⁷².

En los estudios ISAR-REACT²⁶⁵ e ISAR-SWEET el tratamiento con abciximab en pacientes con cardiopatía isquémica de bajo riesgo no alcanzó el objetivo primario. Su administración estaría justificada cuando haya un riesgo elevado de complicaciones, así como, oclusión del vaso (posible/confirmada), en presencia de trombo visible o del fenómeno de «no reflujo/flujo lento y en las intervenciones complejas. (Recomendación: IIa, C.)

En el SCASEST.

Múltiples estudios han evaluado la eficacia de los inhibidores GPIIb/IIIa en el contexto del SCASEST, aunque, no hay estudios específicos en pacientes de alto riesgo. En algunos de estos ensayos clínicos, la estrategia invasiva no estaba planificada o estaba desaconsejada (GUSTO-IV-ACS con abciximab, PRISM y PRISM-PLUS con tirofiban y PARAGON-A con lamifiban), o se dejaba a criterio de los investigadores (PURSUIT con eptifibatida y PARAGON-B con lamifiban). En otros estudios la ICP estaba planificada (CAPTURE, EPIC, EPILOG, EPISTENT, ERASER, ISAR-REACT,

ESPRIT, IMPACT-II, TARGET y RESTORE) pero tenían serias limitaciones: se excluían el stenting electivo y determinados tipos de lesiones de alto riesgo y abundaban pacientes no inestables. No obstante, el análisis conjunto de estos estudios permite obtener algunas conclusiones con niveles de evidencia razonable : a) el abciximab o el eptifibatida administrados inmediatamente antes o en la 24 h previas al ICP reducen la incidencia de eventos isquémicos coronarios, y parece razonable mantenerlos durante 12 h después del cateterismo; b) el tirofibrán o el eptifibatida parecen eficaces para la disminución de eventos coronarios administrados precozmente tras el ingreso del paciente cuando el ICP se va a realizar de manera tardía (en las primeras horas o días siguientes a su ingreso, 6 h para las Guías de la Sociedad Española de Cardiología y más de 2,5 h para las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología), y c) si la coronariografía y la intervención se van a realizar precozmente (menos de 4 h para las Guías Españolas y menos de 2,5 h para las Guías Europeas) puede ser razonable no administrar ningún inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa y, si hay indicación una vez conocida la anatomía coronaria, se proponen las siguientes actuaciones: 1) Administrar eptifibatida o abciximab en el laboratorio de cateterismo cardíaco si se va a realizar IPC. 2) No administrar nada si el paciente va a ser operado. 3) Utilizar tirofibrán o eptifibatida si el paciente es de alto riesgo sin posibilidades de revascularización. (Recomendación administración IGPIIb/IIIa en SCASEST alto riesgo e ICP programada o realizada: I, C.)

En una población no seleccionada con AI/IAMSEST y cuando la ICP no estaba programada, el abciximab no ofreció ningún beneficio. De hecho, el abciximab es innecesario en los pacientes tratados con una estrategia no invasiva. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente el uso de abciximab debería ser considerado en todos los pacientes diabéticos sometidos a revascularización percutánea con o sin implante de stent²⁷³, reduce la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización un 50%, reduce la mortalidad al año un 45%, la mortalidad de los diabéticos con enfermedad multivaso sometidos a ACTP de un 7,7% a un 0,9% (p=0.018) y la mortalidad en insulinodependientes de un 8.1 a un 4.2% con p=0.073

En el SCAEST (IAMST).

El efecto del tirofibrán y de la eptifibatida en los pacientes con IAMEST ha sido menos estudiado que en pacientes con SCASEST. El abciximab ha sido evaluado en 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RAPPORT, ISAR-2, CADILLAC, ADMIRAL y ACE) en asociación a la ICP primaria. Un reciente metaanálisis, que incluía también un pequeño estudio con ICP de rescate, concluyó que el abciximab, como medicación coadyuvante a la ICP, reduce la mortalidad, la revascularización del

vaso diana (RVD) y los MACE a los 6 meses tras el IAMEST. (Recomendación abciximab en la ICP primaria: IIa, A.)

15.4. CONTROL DE LA GLUCEMIA DESPUES DE LA REVASCULARIZACION.

El UKPKS ha demostrado que el control de la glucemia disminuye las complicaciones microvasculares en diabéticos tipo II y además también reduce la incidencia de muerte e infarto¹⁵⁴. Otro estudio ha demostrado que mantener los niveles de HbA1C dentro de los límites después de la revascularización se asocia a reducción de la reestenosis (6.8% vs 7.5%, p=0.012). El tratamiento óptimo para mantener glucemias controladas no ha sido determinado. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con sulfonilureas en el contexto de infarto y angioplastia coronaria incrementa la mortalidad a corto plazo¹⁵⁵. Algunos estudios han demostrado que la hiperinsulinemia aumenta la hiperplasia intimal en la angioplastia con stent¹²⁵ y que el uso de las troglitazonas disminuyen la incidencia de reestenosis al aumentar la sensibilidad a la insulina¹²⁶. El tratamiento óptimo postangioplastia en el diabético se podrá conocer cuando se dispongan de los datos del estudio BARI 2D donde pacientes diabéticos sometidos a ACTP-stent son aleatorizados a tratamiento con insulina o fármacos que aumentan el nivel de insulina y a tratamiento que disminuye la resistencia a la insulina. Los beneficios del control de la glucemia tras la revascularización quirúrgica aún no han sido estudiados específicamente.

El estudio DIGAMI-2 intentó ampliar los conocimientos sobre el beneficio de la terapia intensiva con insulina observado en el DIGAMI en pacientes diabéticos con IAM. En este estudio se compararon 3 pautas distintas de tratamiento en 1.253 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (menos de la mitad de los previstos) para demostrar un efecto sobre la mortalidad por cualquier causa: a) una infusión de insulina-glucosa durante 24 h seguida de un control a largo plazo con inyecciones de insulina subcutánea; b) una infusión de insulina-glucosa durante 24 h seguida de un control estándar de la glucemia, y c) un tratamiento metabólico sistemático de acuerdo con las pautas locales. Tras 2,1 años de seguimiento promedio no se encontraron diferencias entre los grupos en la mortalidad (el 23,4, el 21,2 y el 17,9%, respectivamente), la incidencia de reinfarcto o ACV o en los valores de HbA1c o de glucemia, aunque un estudio epidemiológico añadido por los autores confirma que la glucemia es un importante predictor de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. En otro gran estudio se investigó la eficacia de la administración sistemática durante 24 h de la «solución polarizante» (infusión de glucosa, insulina y potasio [GIK]) para reducir la mortalidad en 20.201 pacientes con IAM de menos de 12 h de evolución comparada con el

tratamiento habitual. La infusión de GIK no produjo ningún efecto significativo en la incidencia de muerte, parada cardíaca, shock cardiogénico o reinfarto a los 30 días, tanto en el grupo completo como en los subgrupos preespecificados.

Por el contrario, la utilización sistemática de bloqueadores beta y de GIK en todos los pacientes queda definitivamente descartada, mientras que la pauta óptima de control de la glucemia en los diabéticos con IAM sigue pendiente de investigación, aunque se sugiere que debe centrarse en un control estricto y efectivo de la glucemia.

Control lipídico tras la revascularización.

Los datos del seguimiento a largo plazo del BARI, EAST y CABRI indican que después de la angioplastia, la progresión de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos está acelerada con respecto a los no diabéticos tanto por un aumento de reestenosis como por aparición de lesiones de nuevo^{248,249,163,251}. El Lovastatin restenosis trial²⁷⁴ muestra beneficios con la medicación hipolipemiente como la mejoría de la disfunción endotelial y la reducción de los eventos cardiacos pero sin embargo no reduce la incidencia de reestenosis. En el estudio 4S la reducción del colesterol asocia una disminución de los eventos cardiacos, incluyendo una reducción de la mortalidad a los 5 años significativamente mayor en los pacientes diabético con respecto a los no diabéticos (disminución del 43% vs 29%)²⁷⁵. En los estudios CARE y LIPII, utilizando inhibidores de la HMG COA reductasa, se observó un gran beneficio en los pacientes diabéticos sometidos a stent ya que se redujo la incidencia de eventos clínicos y de reestenosis independientemente del nivel de reducción del colesterol²⁷⁶. Las estatinas son fármacos de primera elección en los diabéticos con LDL elevadas y que van a ser sometidos a revascularización percutánea. En pacientes con cardiopatía isquémica estable, la atorvastatina en dosis de 80 mg ha demostrado tener un mayor impacto en la reducción de ACV que la atorvastatina 10 mg, a pesar de que ambas dosificaciones eran capaces prácticamente de reducir el cLDL por debajo de 100 mg/dl (101 mg/dl con atorvastatina 10 mg y 77 mg/dl con atorvastatina 80 mg). Existen numerosos datos en la literatura que confirman el importante papel que tienen las LDL, HDL, Triglicéridos, Lp (a) y apolipoproteína B en el desarrollo de aterosclerosis de injertos venosos y la aparición de eventos cardiacos en el seguimiento tras la cirugía de revascularización^{277,278-283}. El estudio Post-Coronary Artery Bypass Graft (Post-CABG) muestra que una terapia agresiva que disminuya el nivel de colesterol asocia una reducción de la progresión de la aterosclerosis de los injertos venosos²⁸⁴. Se identificaron otros factores de mal pronóstico en la enfermedad del injerto venoso: fumadores, mujeres, hipertensión, hipertrigliceridemia, baja HDL como factores independientes de mala evolución del injerto. En cuanto a la asociación injerto venoso y diabetes tenemos el seguimiento a 7 años del estudio BARI donde los pacientes

diabéticos tratados quirúrgicamente mediante injertos venosos mostraron una supervivencia del 54% comparados con el 83% que recibieron AMI.

Inhibidores de la IECA después de la revascularización.

El estudio HOPE muestra que el uso de ramipril en 9297 pacientes (38% diabéticos) una significativa reducción del evento combinado formado por muerte, infarto de miocardio, accidente cerebral, parada cardíaca o necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización²⁸⁵. El efecto beneficioso de los IECAS en el paciente diabético se debe al efecto antioxidativo y vasodilatación. Los IECAS aumentan los niveles de bradicinina que producen vasodilatación además incrementan los niveles de óxido nítrico. El uso de ramipril en 159 pacientes diabéticos después de revascularización quirúrgica o percutánea electiva, en quienes la presión arterial era normal y la fracción de eyección estaba entre el 30 y 50% pero sin fallo cardíaco congestivo, se halló que en el grupo de tratamiento con ramipril hubo una reducción de la mortalidad cardíaca e infarto de un 58% con $p < 0.03$ y menos mortalidad total $p = 0.05$. Oostergera et al estudiaron en 149 pacientes sometidos a cirugía, que como en el estudio Hope, no tenían las indicaciones clásicas de uso de IECAS (no hipertensión, no disfunción ventricular sistólica). Empezaron dos semanas antes de la cirugía a quinapril 40 mmg vs placebo por un año²⁸⁶. Se observó al año una dramática reducción de los eventos isquémicos en el grupo del IECA (4% vs 18%, $p < 0.004$). Estos efectos del quinapril ocurrieron de forma independiente a la presión arterial.

Estudios que analizan el engrosamiento de las carótidas detectaron que en 732 pacientes mayores de 55 años quienes tenían enfermedad vascular o diabetes y al menos un factor de riesgo adicional mostraron que después de un seguimiento de 4,5 años el ramipril enlentecía la progresión de la aterosclerosis²⁸⁷. Este y otros estudios indican que los IECAS son beneficiosos en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria establecida y su uso debería ser rutinario cuando la presión arterial lo permite y el fármaco es bien tolerado. Los IECAS lipofílicos (ramipril, quinapril, trandolapril, y fosinopril) pueden ser más efectivos en los pacientes revascularizados ya que por su liposolubilidad penetran mejor en los tejidos.

Betabloqueantes después de la revascularización.

Los betabloqueantes forman parte de la terapia estándar después de un infarto de miocardio en aquellos pacientes con adecuada función ventricular y se usan en dosis bajas después de la revascularización quirúrgica por sus propiedades antiarrítmicas y anti-isquémicas. En los pacientes diabéticos, los betabloqueantes cardioselectivos son bien tolerados y deberían ser usados después de la revascularización si no hay

contraindicaciones. En el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)²⁸⁸ study, un importante número de pacientes sin infarto previo han mostrado beneficiarse de los betabloqueantes al reducir la mortalidad un 50%. Los diabéticos tienen alta prevalencia de hipertensión arterial y los betabloqueantes constituyen una indicación de primera línea. Es importante el control de la presión arterial principalmente en diabéticos en quienes una reducción de 10 mmHg se traduce en aproximadamente una disminución del 20% en la incidencia de eventos cardíacos a largo plazo. Por todo esto, los betabloqueantes forman parte del tratamiento de todos los pacientes participantes en el BARI 2D y deberían formar parte del tratamiento de forma rutinaria en todos los pacientes diabéticos sin contraindicaciones después de la revascularización.

El estudio COMMIT (Clopidoogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)²⁶⁷, que fue presentado por primera vez en el congreso del American College of Cardiology 2005, es un megaensayo clínico que 45.852 pacientes con sospecha de IAM con elevación del segmento ST de menos de 24 h de evolución que no iban a recibir tratamiento con angioplastia primaria ni tenían alto riesgo de sangrado. En el subestudio se comparó el efecto del tratamiento precoz con metoprolol (15 mg intravenosos en 3 dosis en 15 min + 200 mg/día durante un promedio de 16 días) frente a placebo. El metoprolol no mostró ningún efecto sobre la mortalidad (el 7,7 frente al 7,8%) o la incidencia del objetivo combinado. Sin embargo, este efecto era la combinación de una reducción relativa del 22% en la incidencia de muerte arrítmica frente a un incremento del 29% en la muerte secundaria a shock cardiogénico. Este efecto era particularmente marcado en los pacientes de alto riesgo, sobre todo en los que ingresaron en clase III de Killip, y durante los primeros 2 días de evolución. El tratamiento con metoprolol fue efectivo y se obtuvo una reducción significativa en la incidencia de reinfarto (del 2,5 al 2%) y fibrilación ventricular (del 3 al 2,5%), aunque el beneficio fue más importante en los pacientes tratados con fibrinolíticos.

CAPITULO IV

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

CAPITULO IV. HIPOTESIS Y OBJETIVOS..... 132

IV. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

La presencia de diabetes influye desfavorablemente en la evolución a largo plazo de los pacientes con enfermedad coronaria susceptible de ser tratados con angioplastia e implante de stent, principalmente por mayor frecuencia de reestenosis (más con stent convencional) y mayor número de nuevas revascularizaciones de la lesión diana (RLD). El stent liberador de fármaco inhibidor de la proliferación neointimal reduce la reestenosis y por lo tanto mejora la evolución a largo plazo en estos pacientes. En la práctica habitual se utilizan ambos dispositivos, en el tratamiento de lesiones de diabéticos y no diabéticos, a criterio del operador y según la evidencia científica actual reservando el stent liberador de droga para lesiones con más riesgo de reestenosis. Existen muy pocos datos de la evolución actual de los pacientes diabéticos tratados con ambos tipos de dispositivos y con optimización tipo lesión-tipo stent. Cabría esperar que con la adecuación de stent convencional/recubierto al tipo de lesión, en función del riesgo de reestenosis, y la utilización de un porcentaje de stent recubierto en la revascularización de los diabéticos, la evolución clínica de estos pacientes se iguale o aproxime a los no diabéticos.

Según la literatura, se estima en un 20% la incidencia de RLD en el grupo de los diabéticos tratados con ambos tipos de stent, sin ser optimizados, y de un 10% en el de los no diabéticos. La diferencia teórica de RLD entre los dos grupos sería del 10%. Según la bibliografía actual, la estimación de RLD para diabéticos tratados sólo con stent recubierto o sólo con stent convencional es del 9-15% y 15-25% respectivamente, en función del tipo de lesión. La estimación de RLD para no diabéticos tratados con stent recubierto y convencional es del 4-8% y 10-12%, respectivamente. Estimamos una diferencia teórica entre diabéticos y no diabéticos para el STR del 6% y para el STC del 12%. El optimizar y adecuar el tipo de stent a la lesión podría disminuir esta diferencia.

La hipótesis nula es que si optimizamos y adecuamos el stent no va a disminuir significativamente la diferencia de “revascularización de la lesión diana (RLD)” encontrada en la literatura para diabéticos y no diabéticos, y que es del 10%. Por tanto, si rechazamos la hipótesis nula (modificación de la diferencia superior o igual a un 20%) el riesgo de revascularización de la lesión diana (RLD) y la frecuencia de eventos mayores (muerte de cualquier causa, precisar ingreso por síndrome coronario agudo [angina inestable o infarto de miocardio]) a un año, es superior o inferior a lo aportado por la literatura, en diabéticos con respecto a no diabéticos tratados con stent (convencional y/o recubierto optimizado por el operador).

Los pacientes diabéticos sometidos a angioplastia coronaria con implantación de stent no son un grupo homogéneo en cuanto a su evolución clínica tardía y por tanto, existen características clínicas, angiográficas o del procedimiento que permiten predecir los subgrupos de pacientes con más probabilidad de evolución desfavorable. Los diabéticos que se tratan con insulina parecen tener peor evolución.

2. OBJETIVOS:

Objetivo principal: Establecer la incidencia y el riesgo relativo, a largo plazo (seguimiento mínimo de doce meses, mediana de seguimiento de 18 meses), de revascularización de la lesión diana (RLD), entre pacientes con y sin diabetes mellitus, en una cohorte de pacientes consecutivos con enfermedad coronaria multivaso tratados con angioplastia coronaria con implante de stent (convencional y/o recubierto, según criterio del operador y evidencia científica disponible).

Objetivos secundarios:

Establecer, a largo plazo, entre los diabéticos y no diabéticos tratados:

-La incidencia y riesgo relativo de eventos cardiacos mayores (ECM), representados por el evento clínico combinado formado por muerte, reingreso por síndrome coronario agudo (infarto o angina inestable) y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión diana en el seguimiento.

-La incidencia y riesgo relativo de angina recurrente, como indicador de calidad de vida.

-Los factores clínicos, angiográficos o del procedimiento que predicen de forma independiente la evolución clínica de los pacientes diabéticos tratados con angioplastia con stent en la práctica actual.

-La influencia del tipo de diabetes según el tratamiento (antidiabéticos orales o insulina) en la evolución.

2. OBJETIVOS:

Objetivo principal: comparar, en una cohorte de pacientes consecutivos con enfermedad coronaria multivaso tratados con angioplastia coronaria con implante de stent (convencional y/o recubierto, según criterio del operador y evidencia científica disponible) el riesgo a largo plazo (seguimiento mínimo de doce meses, mediana de seguimiento de 18 meses) de la revascularización de la lesión diana (RLD), entre pacientes con y sin diabetes mellitus.

Objetivos secundarios:

Comparar, a largo plazo, entre los diabéticos y no diabéticos tratados:

-El riesgo de presentarse el evento clínico combinado formado por muerte, ingreso por síndrome coronario agudo en el seguimiento (infarto o angina inestable) y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a la lesión tratada. Así como cada uno de ellos por separado.

-Los factores clínicos, angiográficos o del procedimiento predicen de forma independiente la evolución clínica de los pacientes diabéticos tratados con angioplastia con stent en la práctica actual.

-La influencia del tipo de diabetes (tratamiento con antidiabéticos orales o con insulina) en la evolución.

CAPITULO V METODOLOGIA, PACIENTES Y LIMITACIONES

V. METODOLOGÍA, PACIENTES Y LIMITACIONES.....	136
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	137
2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	137
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	138
4. PACIENTES.....	138
5. TECNICA DE IMPLANTE DE STENT.....	139
6. TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO POST-IMPLANTE DE STENT.	139
7. EVALUACION CLINICA.....	140
8. SEGUIMIENTO CLINICO.....	140
8.1. Seguimiento inicial, al mes y 6º mes.....	140
8.2. Seguimiento a largo plazo.....	140
9. EVALUACION ANGIOGRAFICA INICIAL Y EN EL PROCEDIMIENTO.....	141
10. ANALISIS ANGIOGRAFICO.....	142
11. ANALISIS ESTADISTICO.....	143
12. LIMITACIONES.....	144
13. DEFINICIONES.....	145

V. METODOLOGIA, PACIENTES Y LIMITACIONES.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de cohortes, en parte histórico y en parte prospectivo, formado por pacientes consecutivos. La cohorte está formada por 607 pacientes con enfermedad coronaria multivaso sometidos a angioplastia con implantación de stent, convencional y/o liberador de fármaco, entre junio de 2004 y abril de 2006. Esta cohorte se dividió en dos, según los pacientes fueran o no diabéticos, dando lugar a los dos grupos que se comparan formados por 264 pacientes diabéticos (178 pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y 86 pacientes con insulina) y 343 no diabéticos. En cada uno de estos dos grupos se analizó y comparó por separado los pacientes que fueron tratados sólo con stent liberador de droga, o sólo con stent convencional o con ambos tipos de stent en lesiones distintas del mismo paciente. También se tuvo en cuenta el tipo de diabetes. Las características de los pacientes que se incluyeron en esta cohorte son explicados de forma extensa en el apartado “pacientes”.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL: Para conseguir una potencia del 90%, para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis $H^0:p_1=p_2$ mediante la prueba de la chi cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la incidencia de nuevas revascularizaciones del vaso diana (RVD) del grupo de referencia (no diabéticos tratados con stent seleccionado, convencional y/o recubierto) es del 10%, y la incidencia de nuevas RLD en el grupo estudio (diabéticos tratados con stent, seleccionado a criterio del operador, convencional y/o recubierto) es del 20%, y que la proporción de pacientes del grupo estudio respecto al total es aproximadamente el 50%, se estimó necesario incluir 264 pacientes en cada grupo con un total de 528 pacientes. Asumiendo un 5% de pérdidas, el número total de pacientes necesarios serían de 554.

3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Los pacientes fueron elegidos de forma consecutiva con el único criterio de enfermedad multivaso, de tal forma que se incluyen todos los contextos clínicos y angiográficos de la cardiopatía isquémica que son susceptibles de revascularización en ausencia de contraindicación para el tratamiento antiagregante.

Se considera enfermedad multivaso a la existencia angiográfica de enfermedad coronaria de dos o más vasos principales con una estenosis, por estimación visual, superior al 50%. No se consideran susceptibles de revascularización percutánea: la tortuosidad importante del

vaso proximal a la lesión que impida la navegación del stent y la enfermedad coronaria distal que pudiera comprometer el flujo anterógrado de sangre.

Los escenarios clínicos incluidos son los de la práctica diaria: Síndrome coronario agudo sin elevación de ST (con o sin presencia de alto riesgo), angina estable con evidencia objetiva de isquemia miocárdica, isquemia silente y síndrome coronario agudo con elevación del ST (tratado mediante angioplastia primaria, rescate, guiado por isquemia y electivo prealta).

En lo que se refiere al contexto angiográfico se incluyen todo tipo de lesiones, además de oclusiones, reestenosis intrastent, bifurcaciones, tronco común izquierdo, descendente anterior proximal, lesiones largas (>18mm) y muy largas (>24mm), vaso pequeño (diámetro≤2,75mm), así como lesiones trombóticas y lesiones calcificadas.

No se consideraron motivos de exclusión la edad, la presencia de disfunción ventricular izquierda grave, la clínica previa insuficiencia cardíaca congestiva, y la historia previa de infarto de miocardio o de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica.

4. PACIENTES

Se incluyeron en este estudio 607 pacientes tratados de forma consecutiva mediante angioplastia con implantación de Stent a 1063 lesiones coronarias desde junio de 2004 a abril de 2006. Sus datos fueron introducidos en una base de datos de forma retrospectiva para los primeros pacientes del estudio (300), y en el primer año de inclusión, y prospectiva posteriormente. Esta base de datos (SPSS versión 12) incluyó un total de 187 variables, relacionadas con su situación clínica (35 variables), perfil angiográfico pre-angioplastia y características del procedimiento (74 variables), y resultados clínicos a corto, medio y largo plazo (78 variables).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El primero formado por los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina en el momento de la angioplastia. Este grupo estaba constituido por 264 pacientes (33% insulino-dependientes) en los que se trataron con stent 441 lesiones. El segundo grupo incluyó los restantes 343 pacientes sometidos a implantación intracoronaria de Stent en ese periodo de tiempo, en los que se trataron 622 lesiones. Todos los pacientes tenían enfermedad coronaria multivaso con lesiones con una estenosis superior al 50% (cuantificación angiográfica), y en todos existía evidencia objetiva de isquemia (prueba de esfuerzo sobre tapiz rodante o isquemia espontánea en reposo demostrada). Se utilizó el stent en la angioplastia de forma electiva en todos los casos. La elección de un stent convencional o recubierto fue a criterio del operador, según las características clínicas del paciente y angiográficas de la lesión y según la evidencia científica actual. El tratamiento de

las lesiones con uno u otro stent hace que existan pacientes revascularizados sólo con stent convencional o sólo con stent liberador de fármaco o que lleven los dos tipos de stent en lesiones distintas de las arterias coronarias.

5. TECNICA DE IMPLANTE DE STENT.

La técnica de la angioplastia con implante de stent utilizada en los pacientes ha sido descrita de forma extensa en la literatura y se muestra en la tabla I. Todos los procedimientos fueron electivos, efectuados parte de ellos, por vía femoral (en los estadíos iniciales del estudio) y utilizando un catéter guía de 6 French (F) y otra parte de los pacientes se realizaron por vía radial, utilizando un catéter guía de 6 French y en algunos casos de 5 French, principalmente en arterias radiales de mujeres de bajo peso. Se utilizó catéter 7 u 8 French en caso de angioplastia a TCI y técnica crush o para las lesiones muy calcificadas donde se realizó aterectomía rotacional. En resumen, se intentó stent directo siempre que las características angiográficas de la lesión lo permitieran o previa predilatación con un catéter balón de diámetro inferior al de referencia en los casos electivos. Inmediatamente después y tras colocar el stent sobre la lesión, se realizó una dilatación a 12-16 atmósferas hasta conseguir la expansión completa del balón y el stent. El resultado fue después valorado angiográficamente y, si éste no se consideraba adecuado, se realizaban dilataciones a altas presiones (más de 16 atmósferas) hasta conseguir una imagen angiográfica óptima. Se utilizaron en todos los casos stent expandibles con balón. Los stent que se implantaron, fueron elegidos de acuerdo con las preferencias del operador y la disponibilidad del dispositivo. Se utilizaron los siguientes tipos de Stent: Stent Convencional: Liberté (Boston), Driver (Medtronic), Coroflex (Braun), Tsunami (Terumo), Tecnic (Sorin), Titan (Hexacath), Vision (Abbot), Flexmaster (Palex), Apolo (IHT). Stent Recubierto: Taxus (paclitaxel, Boston), Cypher (rapamicina, Cordis), Janus (tacrólimus, Sorin) , Endeavor (Zotarolimus, Medtronic), Xience (everolimus, Abbot) y Costar (paclitaxel, Biotronic).

La técnica de implantación y el régimen antitrombótico fue igual a lo largo de todo periodo de estudio.

6. TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO POST-IMPLANTE DE STENT.

Todos los pacientes fueron tratados previamente con antiagregantes plaquetarios (aspirina de forma rutinaria y clopidogrel). Durante el procedimiento se utilizó heparina sódica intravenosa en bolos hasta conseguir un ACT (tiempo de activación del coágulo) superior a 300 o en torno a 200-250 si el paciente se encontraba con perfusión de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de las plaquetas. Aquellos pacientes que habían recibido HBPM en las

horas previas se tuvo especial cautela en la administración de heparina sódica. Por regla general, se administra 5.000 UI de heparina sódica intravenosa antes de empezar el procedimiento diagnóstico y se completa en función del peso a 1.000 UI por cada 10Kg antes de empezar el procedimiento terapéutico. En el caso de procedimientos prolongado se suplementará la heparina sódica en función del tiempo de activación (ACT).

Tras el procedimiento, todos los pacientes que han recibido un stent convencional continuarán con doble antiagregación (AAS y Clopidogrel) durante mínimo un mes, y éste se prolongará a un año si la indicación se realizó en el contexto de SCASEST. Los pacientes con implante de stent Recubierto mantendrán la doble antiagregación durante un año independientemente del cuadro clínico que motivó la intervención. La dosis de AAS es de 100 mg/día y la del Clopidogrel de 75 mg/día. Los pacientes en los que se inició perfusión de inhibidores de la GPIIb/IIIa antes del procedimiento se continuará hasta pasadas 12 horas del implante de stent, con un control de plaquetas a las 6 y 12 horas cuando este inhibidor sea el abciximab.

7. EVALUACION CLINICA.

En todos los pacientes incluidos se analizaron las siguientes variables clínicas:

Edad, sexo, presencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia) e insuficiencia renal.

Antecedentes de infarto agudo de miocardio previo, insuficiencia cardiaca previa y revascularización percutánea o quirúrgica previas.

Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, obtenida de la historia clínica por ecocardiografía o ventriculografía isotópica o bien por ventriculografía con contraste en la sala de hemodinámica.

Presentación clínica (angina estable, isquemia silente, síndrome coronario agudo CON o SIN elevación del ST).

Extensión de la enfermedad coronaria expresada como número de vasos con estenosis significativas (superiores al 50%), según el estudio diagnóstico previo.

8. SEGUIMIENTO CLINICO.

Se efectuó un seguimiento clínico durante la fase hospitalaria y una evaluación clínica en cada paciente al mes y a los 6 y 12 meses tras el procedimiento y posteriormente anual.

Todos los pacientes fueron seguidos telefónicamente y a través de la historia clínica del hospital de los eventos acontecidos.

-SEGUIMIENTO INICIAL, AL MES Y 6º MES.

Se analizó la presencia de complicaciones cardíacas mayores (muerte, ingreso por síndrome coronario agudo con/sin elevación del ST, necesidad de cirugía de revascularización coronaria o revascularización percutánea).

-SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Se analizaron los siguientes puntos:

Tiempo de seguimiento, evento cardíaco adverso mayor y tiempo de evento expresado en meses. Revascularización al segmento tratado con stent y tiempo de revascularización (meses). Revascularización a un segmento no tratado inicialmente con stent y tiempo de revascularización (meses). Sintomatología actual. Causa de muerte.

9. EVALUACION ANGIOGRAFICA INICIAL Y EN EL PROCEDIMIENTO.

Se realizó antes de la angioplastia e inmediatamente después de considerar finalizado el procedimiento, una coronariografía en al menos dos proyecciones ortogonales en las que se visualizara adecuadamente la estenosis pre-angioplastia y el resultado después del implante del stent. Estas imágenes fueron obtenidas siempre después de la administración de 0,2 mg intracoronario de nitroglicerina.

Previo al procedimiento, se analizaron las siguientes variables angiográficas:

*Localización de la lesión:

-Arterias coronarias nativas:

Arteria descendente anterior.

Arteria circunfleja.

Arteria coronaria derecha.

-Injertos aortocoronarios o mamaria interna.

*Tipo de lesión:

-Lesiones de novo.

-Lesiones previamente tratadas y reestenóticas.

*Características de la lesión:

-Longitud.

-Excentricidad.

-Irregularidad.

-Calcificación.

-Oclusión.

-Localización proximal, media y distal.

-Existencia de imagen angiográfica sugestiva de trombo.

-Flujo distal a la lesión, antes y después del procedimiento.

-Diámetro de referencia del segmento sano adyacente.

- Diámetro luminal mínimo al nivel de la lesión.
- Estenosis pre-angioplastia (%).

Durante el procedimiento, y tras la realización de éste, se analizó:

- Diámetro del balón a la máxima presión de inflado.
- Relación balón/arteria.
- Presión máxima de inflado.
- Diámetro luminal mínimo tras el implante de stent.
- Estenosis post-angioplastia (%).
- Realización de otra angioplastia a otro vaso con estenosis significativa.

Al final del procedimiento se estudió:

- Tipo de revascularización realizada: -Completa, cuando se trataron todos los segmentos arteriales con estenosis significativas. -Incompleta, cuando no se revascularizaron dichos segmentos.
- La incidencia de implante con éxito del stent, definido como progresión del catéter balón con el stent montado hasta colocarlo en la lesión y obtención de una expansión completa del stent hasta el diámetro deseado con estenosis residual inferior al 20% y ausencia de imágenes intra o peri-stent sugerentes de disección o trombo evaluado angiográficamente en dos proyecciones ortogonales con cuantificación “on-line”.

10. ANALISIS ANGIOGRAFICO.

El análisis angiográfico de la lesión abordada, tanto antes de la pre-dilatación como inmediatamente después del implante del stent y en los seguimientos, se realizó tras la administración intracoronaria de nitroglicerina y en al menos dos proyecciones ortogonales que documentaran correctamente la estenosis.

El cálculo del diámetro arterial de referencia, el diámetro luminal mínimo y el porcentaje de estenosis pre y post-angioplastia, se efectuaron utilizando un sistema de cuantificación angiográfica “on-line” (HICOR RA43-030.201.03, Siemens). La variabilidad interobservador de este sistema ha sido previamente descrita, 1) 0,02 y 0,21 mm para el diámetro; 2) -0,012 y 0.15 mm para el diámetro luminal mínimo; y 3) 2,4 y 4,08 para el porcentaje de estenosis.

El análisis cualitativo de las lesiones se realizó según las características de éstas, de acuerdo con la clasificación del American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Assotiation (AHA) modificada. El Flujo coronario distal a la lesión se identificó de acuerdo con la clasificación utilizada por TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) modificada (tabla II).

11. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se analizan mediante el paquete estadístico SPSS versión 12. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. Para comprobar la distribución normal de una variable cuantitativa se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov y el análisis de la varianza. Se ha utilizado la prueba de la T de Student para muestras independientes para la comparación de dos medias en el caso de variables cuantitativas con valores distribuidos normalmente, y el test de la U Mann-Witney para los valores sin distribución normal. Se ha utilizado el test de ANOVA para la comparación de más de dos variables cuantitativas distribuidas normalmente y el test de kruskal-Wallis como su equivalente no paramétrico.

El estudio de la asociación entre variables cualitativas se realiza mediante la prueba de χ^2 para las tablas de contingencia 2 x 2 ó 2 x n y contraste de proporciones. En las tablas de contingencia 2 x 2 se ha usado la prueba exacta de Fisher y la corrección de Yates cuando las condiciones lo requerían. Para las tablas de contingencia 2 x n se ha realizado una partición comparando 2 x 2 y agrupando las categorías que no presentaban diferencias significativas, si el carácter de las mismas lo permitía, hasta comprobar las que diferían significativamente. Se calcula el riesgo relativo, con intervalo de confianza al 95%, en los grupos de comparación para las variables del objetivo principal y secundario.

Se realiza un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier comparando los grupos según el estadístico log-rank. Por último se utiliza la regresión logística multivariante de Cox para detectar las variables predictoras de reestenosis y por tanto de nuevas revascularizaciones del vaso diana (RVD), así como de eventos cardiacos adversos mayores. Se consideró significativa una p menor de 0,05.

12. LIMITACIONES.

-La ausencia de seguimiento angiográfico pudo haber reducido el número de nuevas revascularizaciones registradas. Sin embargo, el seguimiento clínico realizado estuvo más cerca de la práctica habitual; además, la definición angiográfica de reestenosis puede conducir a revascularizaciones innecesarias si se asocia a un seguimiento angiográfico programado.

-Consideramos el grupo de diabéticos en dos subgrupos según el tratamiento que estuvieran realizando en el momento de la revascularización, bien con antidiabéticos orales

o con insulina. No se incluyeron los diabéticos en tratamiento dietético que pudieran tener cifras de glucemia basal en ayunas superior a 126 mg/dl.

-No se ha podido valorar en el seguimiento el grado de control glucémico (concentraciones plasmáticas de glucosa o determinación de HA1C) que pudiera reflejar la influencia del tratamiento antidiabético en la aparición de los eventos.

13. DEFINICIONES.

Los sucesos ocurridos durante la angioplastia o el seguimiento fueron definidos de la siguiente manera:

-Resultado angiográfico óptimo: estenosis residual inferior al 10% (por cuantificación angiográfica) tras la implantación del Stent y ausencia de imágenes intrastent o persistent de trombo o disección de cualquier tipo.

-Éxito clínico: Resultado angiográfico satisfactorio sin complicaciones mayores (muerte, cirugía coronaria, infarto agudo de miocardio con o sin onda Q u oclusión subaguda del Stent.) al mes del implante del stent.

-Oclusión subaguda del Stent: oclusión total del segmento tratado con stent durante el primer mes.

-Eventos cardiacos adversos mayores: muerte, cirugía o angioplastia coronaria, infarto agudo de miocardio o necesidad de ingreso por angina inestable o insuficiencia cardiaca.

-Amenaza de oclusión: situación clínica o angiográfica post-angioplastia caracterizada por dos de los siguientes criterios: estenosis residual superior al 50%; evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia; disección tipo C o D según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute; flujo reducido (TIMI I ó II).

-Revascularización completa: revascularización de todas las arterias coronarias con lesiones significativas.

-Revascularización adecuada: revascularización de todas las arterias que irrigan segmentos miocárdicos isquémicos pero viables.

-Reestenosis angiográfica: estenosis igual o superior al 50% intrastent y/o en los 5 mm proximal y distal al mismo, calculada a partir de análisis angiográfico cuantitativo de la coronariografía de seguimiento.

-Revascularización de la Lesión Diana (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).

-Muerte se incluyeron fallecimientos de origen cardiovascular.

-Infarto Agudo de Miocardio en el seguimiento se consideró como la concurrencia de dolor precordial prolongado y la aparición de nuevas ondas Q o elevaciones significativas de la creatincinasa o la troponina.

-Trombosis del stent: recurrencia de isquemia con documentación angiográfica de oclusión del vaso (flujo TIMI 0-1) o la presencia de un trombo limitante del flujo (TIMI 1-2) en la localización del implante previo del stent.

- A continuación se muestran las tablas: de procedimiento e implante del stent, clasificación de lesiones (ACC/AHA) y flujo coronario (TIMI).

Tabla I. Datos del procedimiento:

Catéter guía 5-8 F, abordaje femoral o radial.

PREDILATACION:

Diámetro del balón: 0,5 mm inferior al de referencia

Para lesiones con riesgo de no alcanzar una aposición y expansión completa del stent.

IMPLANTE:

Diámetro del balón >10% al de referencia.

Tiempo: 5-10 segundos.

Presión \geq 12 atmósferas.

SOBREDILATACION:

Sólo en caso de resultado angiográfico no óptimo.

Diámetro del balón: 0.25-0.50 mm mayor que el de referencia, no distensible.

Presión 14-20 atmósferas.

Tabla II. Análisis cualitativo de las lesiones

1. CARACTERISTICAS DE LAS LESIONES (tipos A, B y C), según la ACC/AHA.

-LESIONES TIPO A (mínimamente complejas)

Corta (longitud < 10 mm).

Concéntrica.

Fácilmente accesible.

Segmento no angulado (>45°).

Contorno suave.

Calcificación pequeña o ausente.

No oclusión total.

No localización ostial.

No afectación de ninguna rama principal.

Ausencia de imagen angiográfica de trombo.

-LESIONES DE TIPO B (moderadamente complejas)*

Tubular (longitud entre 10 y 20 mm).

Excéntrica.

Tortuosidad moderada del segmento proximal.

Angulación moderada del segmento (>45° y <90°).

Contorno irregular.

Calcificación moderada o importante.

Oclusión total de <3 meses de duración.

Localización ostial.

Lesión situada en una bifurcación que requiere doble guía.

Presencia de algún signo angiográfico sugerente de trombo.

-LESIONES DE TIPO C (severamente complejas).

Difusa (longitud > 2 cm).

Tortuosidad excesiva del segmento proximal.

Segmento extremadamente angulado (>90°).

Oclusiones totales de más de 3 meses de duración y/o colaterales homolaterales.

Imposibilidad de proteger las ramificaciones importantes.

Injertos venosos degenerados con lesiones friables.

(*) Las lesiones tipo B se subdividen a su vez en 2 grupos: B1: poseen sólo una de las características del tipo B; y B2: poseen dos o más de las características del tipo B. Se puede realizar dos grupos de lesiones: Simples (A-B1) y Complejas (B2-C).

2. GRADO DE FLUJO DISTAL A LA LESION, según estudio TIMI modificada.

GRADO 0 (no perfusión).

Ausencia total de flujo anterógrado distal al punto de oclusión coronaria.

GRADO I (penetración sin perfusión).

El medio de contraste atraviesa el punto de obstrucción coronaria, pero lo hace lentamente y no permite la opacificación completa de todo el árbol coronario distal durante el tiempo que dura la filmación cinematográfica.

GRADO II (perfusión parcial).

El medio de contraste atraviesa el punto de obstrucción coronaria y consigue opacificar todo el lecho coronario distal a la obstrucción, pero la velocidad de opacificación o la de "lavado"

de contraste del lecho distal o ambas, es claramente más lenta en comparación con otros vasos no obstruidos (arteria coronaria vecina, la contralateral o el lecho proximal a la obstrucción).

GRADO III (perfusión completa).

El flujo anterógrado del lecho coronario distal a la obstrucción se produce con la misma rapidez que el correspondiente al lecho coronario proximal, la velocidad de “lavado” de contraste de la arteria obstruida es igual que la de los otros vasos no obstruidos (arteria coronaria vecina, la contralateral o el lecho proximal a la obstrucción).

CAPITULO VI

RESULTADOS

VI. RESULTADOS.....	149
1. CARACTERISTICAS CLINICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	151
1.1. No diabéticos y diabéticos.....	151
1.2. No diabéticos y tipos de diabéticos.....	155
2. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS BASALES Y DEL PROCEDIMIENTO.....	158
2.1. No diabéticos y diabéticos.....	158
2.1.1. Pacientes.....	159
2.1.2. Lesiones.....	160
2.1.2.1. Número, tipo y localización de las lesiones.....	160
2.1.2.2. Características angiográficas y del procedimiento en las lesiones.....	162
2.2. No diabéticos y tipos de diabéticos.....	164
2.2.1. Pacientes.....	165
2.2.2. Lesiones.....	166
2.2.2.1. Número y localización de las lesiones.....	166
2.2.2.2. Características angiográficas y del procedimiento.....	168
3. COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL Y CON STENT RECUBIERTO.....	171
4. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL.....	173
5. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT RECUBIERTO.....	175
6. RESULTADOS CLINICOS.....	178
6.1. Seguimiento clínico global. Incidencia acumulada de eventos.	178
6.1.1. En diabéticos y no diabéticos.	
6.1.2. En tipos de diabéticos y no diabéticos.	
6.2. Resultados intrahospitalarios.....	190
6.3. Resultados clínicos desde el alta a un mes de seguimiento.....	191
6.4. Resultados clínicos desde un mes al sexto mes de seguimiento.....	192
6.5. Resultados clínicos desde los 6 hasta los 12 meses de seguimiento.....	194
7. RESULTADOS CLINICOS SEGUN LOS PACIENTES ESTEN TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO O AMBOS TIPOS DE STENT (MIXTO).....	197
7.1. Resultados globales o acumulados de todo el seguimiento para los tres grupos.....	197
7.1.1. En diabéticos y no diabéticos.	
7.1.1.1. Pacientes revascularizados sólo con stent convencional	
7.1.1.2. Pacientes revascularizados sólo con stent recubierto	
7.1.1.3. Pacientes revascularizados con stent convencional y recubierto (mixto).	
7.1. 2. En tipos de diabéticos y no diabéticos en los tres grupos.	
7.2. Resultados intrahospitalarios para los pacientes tratados en los tres grupos.	210

7.3. Resultados desde el alta a un mes para los pacientes tratados en los tres grupos.....	212
7.4. Resultados desde un mes a seis meses para los pacientes tratados en los tres grupos.....	214
7.5. Resultados desde seis meses del implante a un año de seguimiento en los tres grupos.....	216
8. REVASCULARIZACION COMPLETA E INCOMPLETA.....	221
9. FACTORES PREDICTORES DE NUEVA REVASCULARIZACION DEL VASO DIANA Y MALA EVOLUCION CLINICA EN DIABETICOS.....	222

VI. RESULTADOS

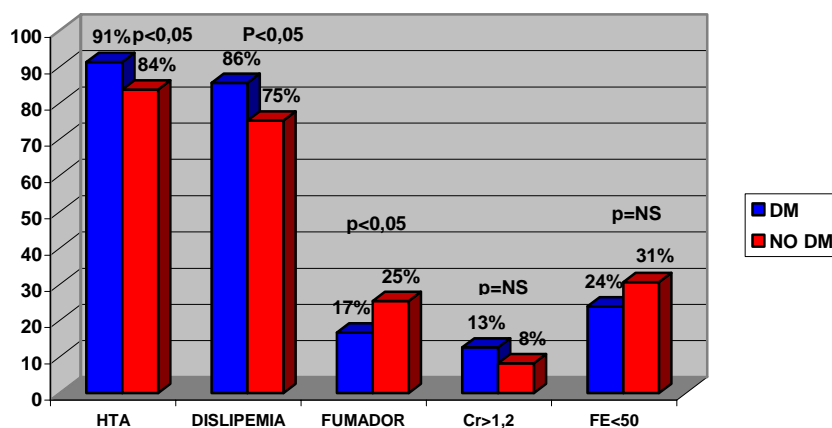
1. CARACTERISTICAS CLINICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

1.1. NO DIABETICOS Y DIABETICOS

Se trataron 607 pacientes, de los cuales, 264 eran diabéticos. Las características clínicas basales de todos los pacientes, diabéticos y no diabéticos se muestran en las tablas 1 y 2 (A) del anexo.

Aunque la proporción de fumadores activos fue inferior entre los pacientes diabéticos, el perfil clínico basal de estos pacientes fue más desfavorable que en los no diabéticos. Así, la edad media de los pacientes con diabetes mellitus, fue ligera pero significativamente superior que la de los pacientes no diabéticos ($68,73 \pm 9,12$ frente a $67,72 \pm 9,99$ años; $p=0,016$). La frecuencia de mujeres (37,9 frente a 25,7%; $p=0,001$), de hipertensos (91,3 frente a 83,7%, $p=0,006$), hipercolesterolemia (85,6 frente a 75,2%; $p=0,002$) y de historia previa de insuficiencia cardiaca (21,2 frente a 10,5%; $p=0,001$) y de angioplastia coronaria previa (22,3 frente a 10,5%; $p=0,001$) fue mayor en el grupo de pacientes diabéticos, como puede observarse en los gráficos I y II. El resto de características clínicas no difirieron significativamente entre ambos grupos.

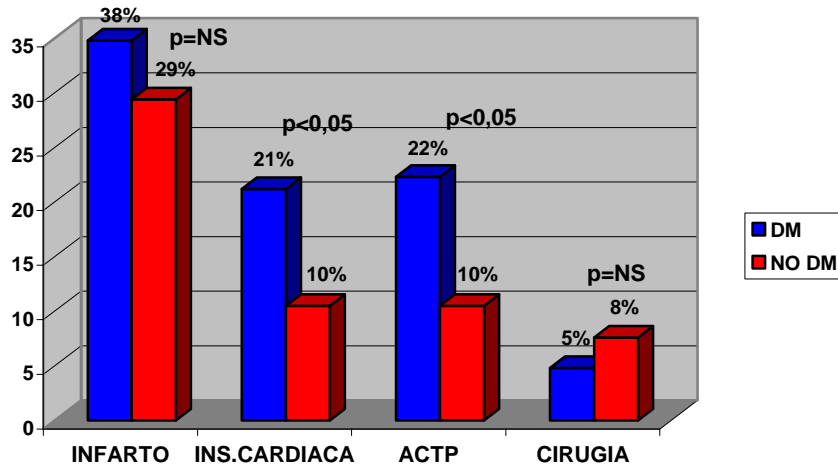
GRAFICO I. PERFIL CLINICO BASAL



HTA: hipertensión arterial; Cr: creatinina; FE: fracción eyección; DM: diabéticos.

La prevalencia de infarto previo fue similar en los dos grupos (diabetes 34,8%, no diabetes 29,4%; $p=0,156$) así como la de cirugía previa (diabéticos 4,8%, no diabéticos 7,6%; $p=0,060$).

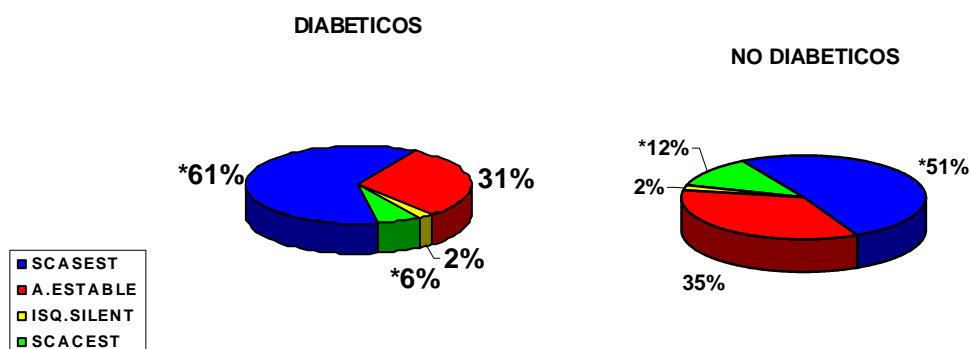
GRAFICO II. ANTECEDENTES PREVIOS



INS.CARDIACA: Insuficiencia cardíaca; ACTP: angioplastia; DM: diabéticos.

La indicación más frecuente de la angioplastia en ambos grupos fue el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y además, fue significativamente superior en diabéticos (61,7% frente a 51,3% en no diabéticos; $p=0,010$), (gráfico III), y su presentación como SCASEST de alto riesgo fue también mayor para el grupo de los diabéticos (47% frente al 23% de los no diabéticos; $p=0,001$). No hubo diferencias en ambos grupos en la presentación como angina estable (31,1% en diabéticos y 35,3% en no diabéticos; $p=0,275$) o como isquemia silente (diabéticos 1,9 frente a 2% en no diabéticos; $p=0,897$). Sin embargo, el ingreso en el hospital con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST), fue significativamente superior para el grupo de los no diabéticos (12,2 frente a los diabéticos 6,4%; $p=0,017$), y dentro de este grupo de pacientes, se indicó la angioplastia como tratamiento primario en el 55,6% de los diabéticos con IAM y en el 38,1% de los no diabéticos con IAM; $p=0,081$. Como tratamiento de rescate en el 33,3% de los diabéticos y en el 31% de los no diabéticos; $p=0,081$. Tampoco hubo diferencias significativas en la estrategia de angioplastia electiva precoz o en la guiada por isquemia. No hubo ningún diabético con indicación revascularización tras infarto agudo de miocardio guiada por isquemia.

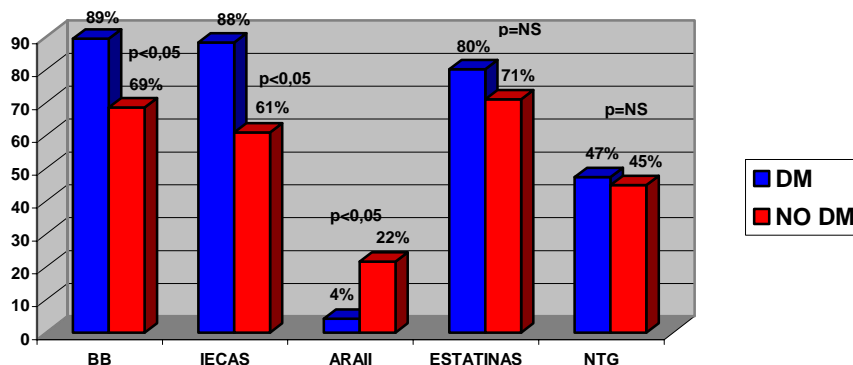
Grafico III. Patología al ingreso.



SCASEST/ SCACEST: síndrome coronario agudo sin/ con elevación del ST. A.ESTABLE: angina estable. ISQ.SILENT: isquemia silente.

En cuanto al tratamiento farmacológico de los pacientes a su llegada al laboratorio de hemodinámica (gráfico IV), los beta-bloqueantes e IECAS fueron predominante y significativamente superiores para el grupo de los diabéticos frente a los no diabéticos. Así, estaban en tratamiento con betabloqueantes un 89,4% de los diabéticos frente a un 68,5% de los no diabéticos ($p=0,001$) y con IECAS el 88,3% de los diabéticos frente al 60,9% de los no diabéticos ($p=0,001$). Sin embargo, en el grupo de los no diabéticos predominó el tratamiento con: ARAll (21,6 frente a 4,2% de diabéticos; $p=0,001$); diuréticos (28,3 frente a 18,9 en diabéticos; $p=0,008$) y el tratamiento con antagonistas del calcio (26,8 frente a 7,2% en diabéticos; $p=0,001$). No hubo diferencias para ambos grupos en el tratamiento con NTG (44,9% no diabéticos frente a 50,4% diabéticos; $p=0,180$). Sólo un paciente diabético (0,3%) y 2 no diabéticos (0,8%) estaban tratados con amiodarona en el momento de la ACTP. En el momento de la coronariografía, la totalidad de los pacientes estaban pretratados con doble antiagregación (AAS y clopidogrel) según el protocolo de manejo de estos pacientes en nuestro hospital.

GRAFICO IV. TRATAMIENTO



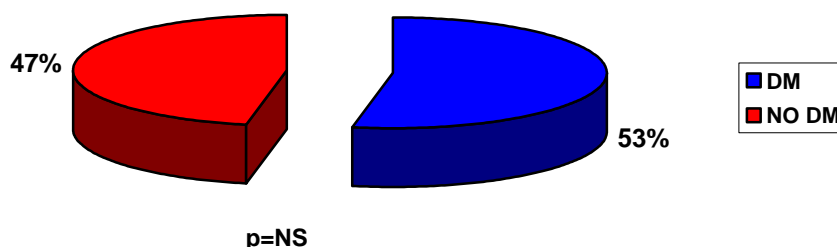
BB:Betabloqueantes; IECAS: inhibidores enzima convertidora angiotensina; ARAII:antagonistas receptores angiotensina II ;NTG: nitroglicerina; DM: diabéticos.

En lo que se refiere a la función renal, no hubo diferencias significativas en la creatinina media entre diabéticos y no diabéticos ($0,98\pm0,24$ frente a $0,95\pm0,57$; $p=0,289$ y tampoco entre la proporción de pacientes con creatinina superior a 1,2 mg/dl en ambos grupos (diabéticos 12,5% frente a 8,2% en no diabéticos; $p=0,078$), como puede observarse en el gráfico I.

Así mismo, la fracción de eyección media fue similar en el grupo de diabéticos y no diabéticos ($0,55\pm10,55$ frente a $0,54\pm10,74$; $p=0,081$). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% (23,9% diabéticos frente 30,6% no diabéticos; $p=0,065$), como se puede ver en el gráfico I.

En cuanto a la administración de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, aunque hubo mayor tendencia de su utilización en pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos, no se encontraron diferencias significativas (37,5% frente 31,5%; $p=0,121$), (gráfico V). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la utilización del tipo de inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, ya que tanto el abciximab y el tirofiban, se usaron en proporción similar en ambos grupos.

GRAFICO V. TRATAMIENTO CON INH-GPIIB/IIIA



ANTI-GPIIB/IIIA: inhibidores glicoproteína IIb/IIIa. DM. Diabéticos.

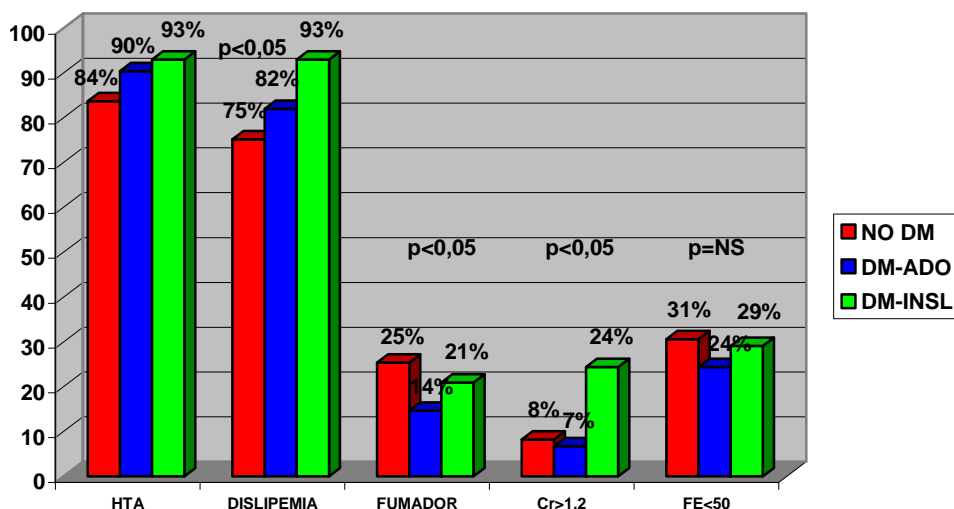
1.2. NO DIABETICOS Y TIPOS DE DIABETICOS.

De los 264 diabéticos tratados, 178 estaban en tratamiento con antidiabéticos orales (DM-ADO) y 86 diabéticos en tratamiento con insulina (DM-Insulina).

Las características clínicas basales de estos pacientes se muestran en la TABLA 1 y 2 (B) del anexo.

En el grupo de los diabéticos tratados con insulina no hubo diferencias significativas en cuanto a la edad media ($67,77 \pm 8,11$ diabéticos-insulina, $69,20 \pm 9,33$ diabéticos-ADO y $67,72 \pm 9,99$ en no diabéticos; $p=0,229$). Sin embargo, mostraron un perfil clínico basal más adverso que el resto de los grupos, como se muestra en los gráficos VI y VII. Así, se observó con más frecuencia la presencia de: mujeres (44,2% DM-Insulina, 34,8% DM-ADO y 25,7% en no DM; $p=0,002$); hipertensos (93% DM-insulina, 90% DM-ADO y 83,7% no DM; $p=0,019$); Hipercolesterolemia (93% DM-insulina, 82% DM-ADO y 75,2% no DM; $p=0,019$); historia previa de insuficiencia cardiaca (24,4% DM-insulina, 19,7% DM-ADO y 10,5% no DM; $p=0,001$) y de angioplastia coronaria previa (29,1% DM-insulina, 19,1% DM-ADO y 10,5% no DM; $p=0,001$). En cuanto a la prevalencia de infarto previo o cirugía cardiaca previa no hubo diferencias significativas en los tres grupos aunque si una tendencia superior en el grupo de pacientes diabéticos tratados con insulina. Así, la prevalencia de infarto previo fue de 38,4% en DM-insulina, 30,1% en DM-ADO y 29,4% no DM ($p=0,254$) y la de cirugía previa de 3,5% en DM-insulina, 3,9% en DM-ADO y 7,6% no DM ($p=0,145$). Para los pacientes diabéticos tratados con insulina, la indicación más frecuente de angioplastia también fue el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) (65,1% DM-insulina, 60,1% DM-ADO y 51,3% no DM; $p=0,028$) con mayor prevalencia del SCASEST de alto riesgo (52,3% DM-insulina, 44,4% DM-ADO y 23% no DM; $p=0,001$).

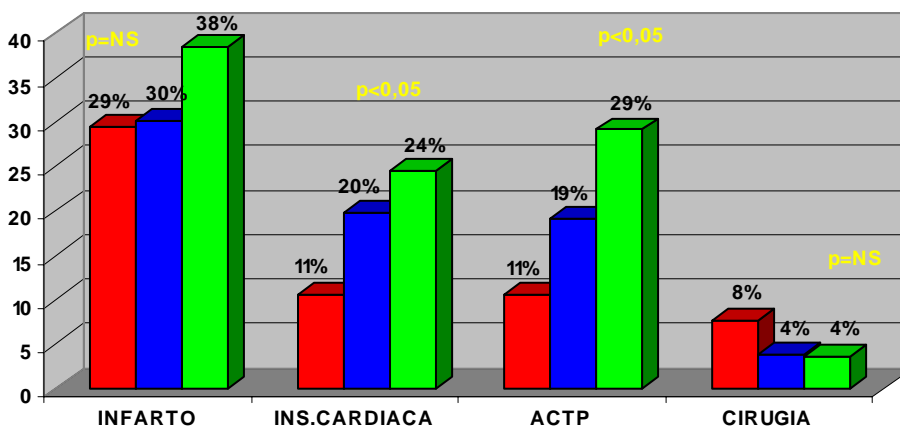
GRAFICO VI. PERFIL CLINICO BASAL TIPOS DIABETICOS



HTA: hipertensión arterial; Cr: creatinina; FE: fracción eyección; DM: diabéticos. ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina

INS.CARDIACA: Insuficiencia cardiaca; ACTP: angioplastia; DM: diabéticos; ADO:

GRAFICO VII. ANTECEDENTES PREVIOS TIPOS DIABETICOS

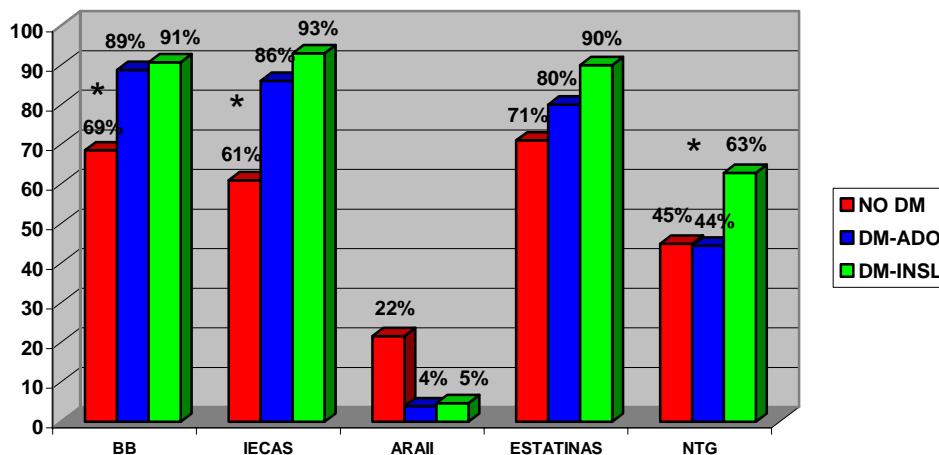


antidiabéticos orales; INSL: insulina

En cuanto al tratamiento médico, cuando se compararon los tres grupos, se observó que los diabéticos insulino-dependientes mostraron una prevalencia significativamente superior en el tratamiento con betabloqueantes, IECAS, diuréticos y NTG. Así, la proporción de pacientes con estos fármacos fue: betabloqueantes (90,7% DM-insulina, 88,8% DM-ADO y 68,5% no DM; p=0,001), IECAS (93% DM-insulina, 86% DM-ADO y 60,9% no DM; p=0,001), diuréticos

(27,9% DM-insulina, 14,6% DM-ADO y 28,3% no DM; p=0,002) y NTG (62,8% DM-insulina, 44,4% DM-ADO y 44,9% no DM; p=0,001).

GRAFICO VIII. TRATAMIENTO SEGUN TIPO DIABETICOS



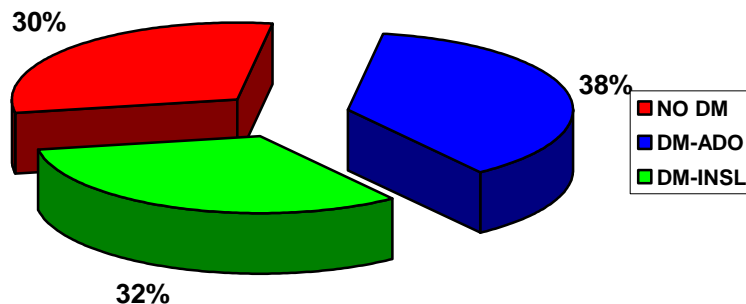
BB:Betabloqueantes; IECAS: inhibidores enzima convertidora angiotensina; ARAII: antagonistas receptores angiotensina II; NTG: Nitroglicerina; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina; (*):p<0,05.

Cuando se analizó la cifra de creatinina media en los tres grupos (gráfico VI), los diabéticos insulino dependientes mostraron una cifra significativamente superior ($1,08 \pm 0,27$ DM-insulina, $0,93 \pm 0,21$ DM-ADO y $0,95 \pm 0,57$ no DM; p=0,022) y además una mayor proporción de pacientes, estadísticamente significativa, con creatinina superior a 1,2 mg/dl (24,4% DM-insulina, 6,7% DM-ADO y 8,2% no DM; p=0,001). Esto contribuye al peor perfil clínico de este tipo de diabéticos.

Cuando se analizó, tanto la FE media como el porcentaje de pacientes con FE<50%, no se hallaron diferencias en los diabéticos con insulina respecto a los diabéticos-ADO y no diabéticos. Así, la FE media fue de $0,54 \pm 10,94$ en DM-Insulina, $0,56 \pm 10,37$ en DM-ADO y $53,78 \pm 10,74$ en no DM (p=NS). Un 29% de DM-Insulina presentaban FE<50%, frente a 21.3% DM-ADO y 30.6% no DM con p=0.077.

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que recibieron inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, que fue del 33,7% en DM-Insulina, 39,3% en DM-ADO y 31,5% en no DM con p=0,201.

GRAFICO IX. TRATAMIENTO CON INHIBIDORES-GPIIB/IIIA



DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina.

2. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS BASALES Y DEL PROCEDIMIENTO.

2.1. NO DIABETICOS Y DIABETICOS

Las características en cuanto a la localización y tipo (ACC/AHA) de las lesiones tratadas de diabéticos y no diabéticos se muestran en las tablas 3 y 4 (A). Las características angiográficas se describen en la tabla 5 y 6 (A) y las del procedimiento se muestran en la tabla 7 A. La comparación entre el perfil angiográfico y características del procedimiento entre el stent convencional y el recubierto se presentan en la tabla 7 (A), la morfología de la lesión tratada con STC y STR en la tabla 8 (A) y el perfil angiográfico y del procedimiento por grupos, DM y no DM, en las tablas 9 y 10 (A).

Se trataron un total de 1063 lesiones (441 en pacientes diabéticos). El número total de pacientes tratados con stent convencional (STC) fue de 203, de los cuales, 71 eran diabéticos. El total de lesiones tratadas con STC de 488 (315 lesiones con STC en no DM y 173 lesiones con STC en diabéticos);

El número total de pacientes tratados con stent recubierto (STR) fue de 396 (192 diabéticos) con un total de lesiones tratadas con STR de 540 (286 lesiones con STR en no DM y 254 lesiones con STR en DM).

El número total de lesiones tratadas con balón fue de 35 (20 lesiones en no DM y 15 en DM).

2.1.1. PACIENTES

Como se puede ver en la tabla 5 (A) del anexo, el número de vasos principales enfermos fue mayor en los pacientes con diabetes mellitus ($2,36\pm 0,48$ frente a no diabéticos: $2,28\pm 0,45$; $p=0,054$), sin embargo el número de vasos principales tratados fue significativamente superior en el grupo de los no diabéticos ($1,57\pm 0,56$ frente a $1,45\pm 0,57$ en diabéticos; $p=0,010$). El número de lesiones totales también fue superior para los diabéticos ($2,59\pm 0,71$ frente a los no diabéticos $2,53\pm 0,71$; $p=0,324$, sin embargo se trataron más lesiones en el grupo de los no diabéticos ($1,80\pm 0,78$ frente a $1,67\pm 0,72$ de los diabéticos; $p=0,024$).

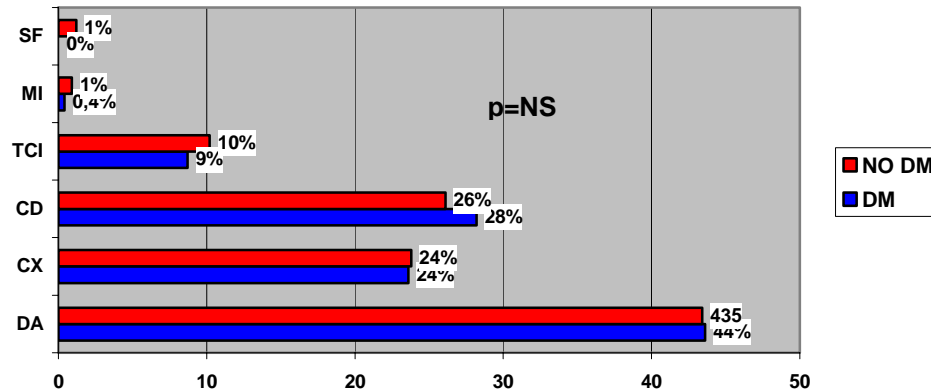
De esta forma es fácil entender, que la revascularización completa fue significativamente superior en los no diabéticos (46,9% frente a los diabéticos 36,4%; $p=0,009$).

El número medio de STC implantado por paciente, fue significativamente superior para los pacientes no diabéticos ($1,21\pm 1,2$ frente a diabéticos $0,87\pm 1,2$; $p=0,001$), sin embargo, el número medio de STR en los diabéticos fue significativamente superior ($1,19\pm 0,98$ frente $1,02\pm 1,01$ en no diabéticos; $p=0,047$). No hubo diferencias significativas, en ambos grupos, en cuanto número medio de lesiones que se trataron sólo con balón ($0,05\pm 0,20$ en diabéticos frente a $0,04\pm 0,20$ en no diabéticos; $p=0,650$).

En cuanto a la proporción de pacientes tratados sólo con STC fue significativamente superior para el grupo de los no diabéticos (37,3% frente al grupo de los diabéticos 25,9%; $p=0,001$). No ocurre así con el STR, donde la proporción de pacientes tratados con este stent fue muy superior en el grupo de diabéticos (49,4% frente a 30,2% en los no diabéticos; $p=0,001$). En lo que se refiere a la proporción de pacientes que recibieron los dos tipos de stent, STC y STR, en diferentes lesiones y vasos, fue superior en los no diabéticos (46,9% frente a 36,4% de los diabéticos; $p=0,009$).

En cuanto a la localización de la arteria tratada (tabla 3 A), fue mayoritaria la angioplastia a la descendente anterior, 393 pacientes (64,7%), sin diferencias en ambos grupos (62.5% en diabéticos y 66.5% en no diabéticos; $p=0,310$). La angioplastia a la coronaria derecha se realizó en el 40,4% de los pacientes (39.4% de los diabéticos y 41.1% de los no diabéticos; $p=0,670$) y a la arteria circunfleja en una proporción total del 38,7% (37.1% de los diabéticos y 39.9% de los no diabéticos). El TCI se revascularizó en 58 pacientes (9,6%) y similar en DM y no DM (8.7% frente a 10.2%; $p=0,535$). La revascularización de un injerto de safena se realizó en 4 pacientes (0,7%) y en otros 4 (0,7%) se revascularizó una derivación de mamaria interna sin diferencias estadísticamente significativas entre diabéticos y no diabéticos.

GRAFICO X. LOCALIZACION LESIONES EN PACIENTES DIABETICOS Y NO DIABETICOS



DM: diabéticos; DA: descendente anterior. CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; TCI: tronco común izquierdo; MI: mamaria interna; SF: safena.

2.1.2. LESIONES

A) NÚMERO, TIPO Y LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES.

Se trataron un total de 1063 lesiones (441 en pacientes diabéticos), 488 lesiones con STC (173 en diabéticos) y 540 con STR (254 en diabéticos). El número de lesiones tratadas sólo con balón fue de 35.

La tabla 3 A del anexo, muestra la localización de todas las lesiones, distribuidas en grupos de pacientes diabéticos y no diabéticos. Como en la mayoría de las series de pacientes con angioplastia coronaria, la arteria más frecuentemente tratada fue la arteria descendente anterior (43,6% de las lesiones; diabéticos: 43,6%; no diabéticos: 43,4%, $p=0,991$). La afectación del segmento proximal de la arteria descendente anterior fue del 17,6%, sin diferencias significativas en el grupo de los diabéticos y no diabéticos (17,5 frente al 17,5%, $p=0,925$). En la coronaria derecha y circunfleja se encontraron el 27% y 23,7%, respectivamente, del total de las lesiones, sin diferencias entre los dos grupos. Se efectuó angioplastia coronaria del tronco común en 58 lesiones (9,6%), 23 lesiones en pacientes diabéticos y 35 lesiones en no diabéticos, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,535$).

La tabla 4 A del anexo, muestra la localización de las lesiones tratadas con STC y distribuidas en los dos grupos, diabéticos y no diabéticos. Como se puede ver en ella, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la localización de la lesión tratada con STC. La utilización del STC en TCI fue prácticamente nula, tan sólo un paciente por problemas técnicos recibió este tipo de endoprótesis.

Con respecto al total de las lesiones tratadas con STC la proporción de lesiones tratadas en la DA, CX y CD fueron respectivamente de 20,9%, 34,5% y 43,8%, respectivamente, sin

diferencias significativas entre los dos grupos, excepto para la revascularización de la DA donde el STC predominó de forma significativa en no diabéticos (23% frente a 16,2% en diabéticos; $p= 0,023$) y principalmente a expensas del tratamiento del segmento medio (15,9% para no diabéticos y 11% para diabéticos).

Se trataron con STC un total 55,5% de lesiones complejas (B2-C), sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos.

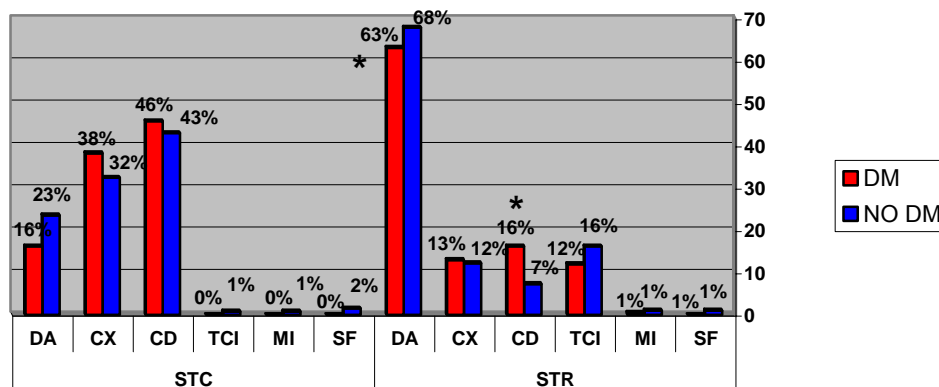
La tabla 4 A, también muestra la localización de las lesiones tratadas con STR y distribuidas en los dos grupos en función de la existencia de diabetes.

Como puede observarse, hubo diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos en cuanto a la localización de la lesión tratada con STR. La utilización del STR en TCI fue prácticamente exclusiva, tan sólo un paciente por problemas técnicos no recibió este tipo de endoprótesis.

Con respecto al total de las lesiones tratadas con STR la proporción de lesiones tratadas en la DA, CX y CD fueron respectivamente de 65,5%, 12,6% y 11,5%, respectivamente. Hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el implante de STR en la coronaria derecha proximal en pacientes diabéticos (7,1% frente a 2,1% en no diabéticos; $p=0,005$), así como en la angioplastia de la descendente anterior, donde se trataron 354 lesiones (65.5%), con diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos (63,1% frente a 67,8%; $p=0,001$).

Se trataron con STR un total 80,9% de lesiones complejas (B2-C), sin diferencias entre los dos grupos.

GRAFICO XI. UBICACION STENT CONVENCIONAL Y RECUBIERTO EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS



DM: diabéticos; DA: descendente anterior. CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; TCI: tronco común izquierdo; MI: mamaria interna; SF: safena. STC: stent convencional. STR: stent recubierto.

B) CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO EN LAS LESIONES DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

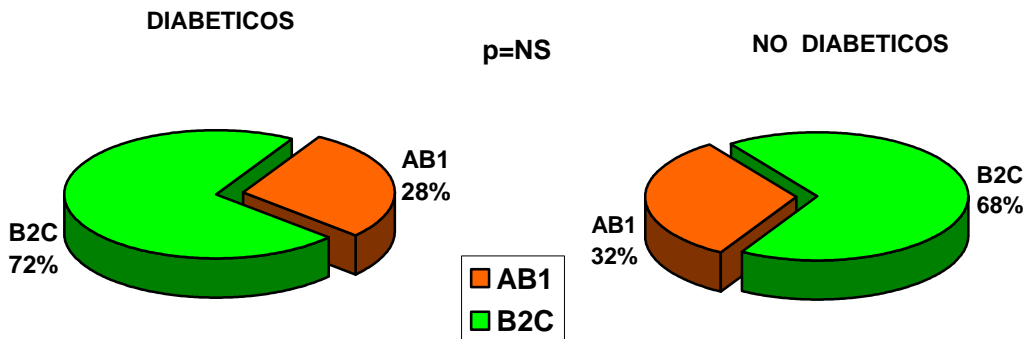
La tabla 6 A del anexo, resume el perfil angiográfico basal de ambos grupos de pacientes. Como puede observarse, el tipo de lesiones según la clasificación de la ACC/AHA, diferenciadas en simples (A-B1) y complejas (B2-C), fueron similares en los dos grupos de pacientes. La proporción de lesiones tipo B2-C, fue alto en los dos grupos, (71,4% en los diabéticos y 68,2% en los no diabéticos;p=0,255) con una frecuencia total del 69,5%. La proporción de lesiones que habían sido tratadas previamente con angioplastia coronaria, reestenosis, tuvo una frecuencia total del 18,4% y por grupos del 20,9% en diabéticos frente a 16,7% en no diabéticos; p=0,086) sin diferencias significativas, como tampoco las hubo en la carga trombótica.

Sin embargo difirieron en otras características para las cuales los diabéticos mostraron un peor perfil, así, fue significativamente superior en diabéticos la proporción de lesiones calcificadas, de lesiones largas (superiores a 18 mm) y de oclusiones totales.

TABLA I. (extracto de la tabla 6 A del anexo). Características angiográficas de lesiones de pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total	DM	No DM	P
Lesión excéntrica	946(89%)	401(90.9%)	545(87.6%)	0.089
Lesión irregular	807(75.9%)	338(76.6%)	469(75.4%)	0.641
Lesión calcio	223(21%)	108(24.5%)	115(18.5%)	0.018
Lesión reestenótica	196(18.4%)	92(20.9%)	104(16.7%)	0.086
Oclusión completa	65(6.1%)	19(4.3%)	46(7.4%)	0.038
Trombo	173(16.3%)	76(17.2%)	97(15.6%)	0.476
Lesión larga (>18mm)	650(61.1%)	253(57.4%)	397(63.8%)	0.033
Exito.angiográfico	1053(99.1%)	440(99.8%)	613(98.6%)	0.042

GRAFICO XII. TIPO LESION (ACC/AHA) EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS



AB1 :lesiones simples. B2C: lesiones complejas.

La tabla 7 A del anexo, resume las características del procedimiento. Como se puede observar, el tamaño del vaso tratado (diámetro de referencia) fue similar en ambos grupos ($2,96\pm 0,41$ en diabéticos frente a $2,98\pm 0,44$ en no diabéticos; $p=0,344$), además, el 34,5% de las lesiones estaban en vasos pequeños (diámetro $\leq 2,8$ mm) y el 42,9% de las lesiones en vasos de tamaño entre 2,8 y 3,2 mm, sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos.

La longitud media de la lesión tratada fue ligeramente superior, aunque no significativa, en los pacientes diabéticos ($18,96\pm 8,28$ frente a $18,29\pm 8,02$ mm en los no diabéticos, $p=0,18$), sin embargo, la proporción de lesiones largas tratadas (mayores o iguales a 18 mm) fue significativamente superior en diabéticos (42,6% frente a 36,2% en no diabéticos; $p=0,033$).

La severidad de la lesión también fue significativamente superior en diabéticos, expresada tanto en Diámetro Luminal Mínimo (DLM) ($0,65\pm 0,25$ en diabéticos frente a $0,57\pm 0,24$ en no diabéticos; $p=0,001$) como en porcentaje de estenosis ($82,88\pm 6,06$ en diabéticos frente a $81,79\pm 6,63$ en no diabéticos; $p=0,006$).

La longitud stentada media fue ligeramente superior, aunque no significativa, en los pacientes diabéticos ($22,94\pm 10,07$ en diabéticos frente a $22,87\pm 11,07$ en no diabéticos; $p=0,91$) y hay que resaltar que el 35,3% del total de las lesiones tuvieron una longitud tratada con stent superior a 24 mm, sin diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos (37,5% frente a 33,8%; $p=0,222$). Un 21,5% del total de las lesiones tenían dos o más stents solapados, sin diferencias significativas entre los dos grupos de comparación.

El implante de Stent fue electivo en el 100% de las lesiones. Se realizó implante directo de stent, sin predilatación previa, en el 59,2% de las lesiones, sin diferencias en ambos grupos (diabéticos: 57,7% y no diabéticos 60,3%; $p=0,403$) y la presión media de implante del stent fue significativamente superior en diabéticos ($13,84\pm 1,46$ frente a $13,35\pm 1,23$ mm; $p=0,001$).

El flujo coronario efectivo preangioplastia (según la clasificación TIMI, grado II y III) fue significativamente superior en diabéticos que en los no diabéticos (95% frente a 90,5%; $p=0,006$) y lo mismo ocurrió con la proporción de lesiones con flujo TIMI II-III postangioplastia (99,8% en diabéticos y 98,2% no diabéticos; $p=0,019$).

El éxito angiográfico (estenosis residual inferior al 10% y flujo TIMI III) fue superior en diabéticos (99,8% frente a 98,6% en no diabéticos; $p=0,042$).

TABLA II (extracto tabla 7 A del anexo). Características del procedimiento de los pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total	DM	No DM	P
Predilatación	433(40.8%)	186(42.3%)	247(39.7%)	0.403
TIMI-pre(2-3)	982(92.4%)	419(95%)	563(90.5%)	0.006
TIMI-post(2-3)	1050(98.9%)	439(99.8%)	611(98.2%)	0.019
Diámetro.Ref	367(34.5%)	162(36.7%)	205(33%)	0.387
Diámetro.Ref	2.97 \pm 0.41	2.96 \pm 0.41	2.98 \pm 0.44	0.344
Diámetro.Stent	2.97 \pm 0.43	2.95 \pm 0.41	2.99 \pm 0.43	0.227
Long.stent (media \pm DE)	19.40 \pm 5.2	19.8 \pm 5.33	18.88 \pm 5.2	0.362
Long.Stentada	22.90 \pm 10.07	22.94 \pm 10.07	22.87 \pm 11.07	0.91
Long.total.stentada(\geq 2)	363(35.3%)	160(37.5%)	203(33.8%)	0.222
Solapamientos	229(21.5%)	95(21.5%)	134(21.5%)	1.00
Presión Media	13.75 \pm 1.23	13.84 \pm 1.46	13.35 \pm 1.23	0.001
Porc. Estenosis	82.79 \pm 6.43	82.88 \pm 6.06	81.79 \pm 6.63	0.006

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; Porc.Estenois: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

En resumen, los diabéticos mostraron una mayor proporción de lesiones largas, calcificadas y más severas pero con un flujo coronario efectivo pre y postangioplastia mejor y con un éxito angiográfico mayor.

2.2 NO DIABETICOS Y TIPOS DE DIABETICOS.

Las características en cuanto a la localización y tipo de las lesiones tratadas de diabéticos-insulino, diabéticos-ADO y no diabéticos se muestran en las tablas 3 y 4 (B) del anexo. Las

características angiográficas se describen en las tablas 5 y 6 (B) y las del procedimiento se muestran en la tabla 7 B. La morfología de la lesión tratada así como datos del procedimiento para el STC en los tres grupos, se muestran en la tabla 9 (B) y para el STR en la tabla 10 (B).

2.2.1. PACIENTES

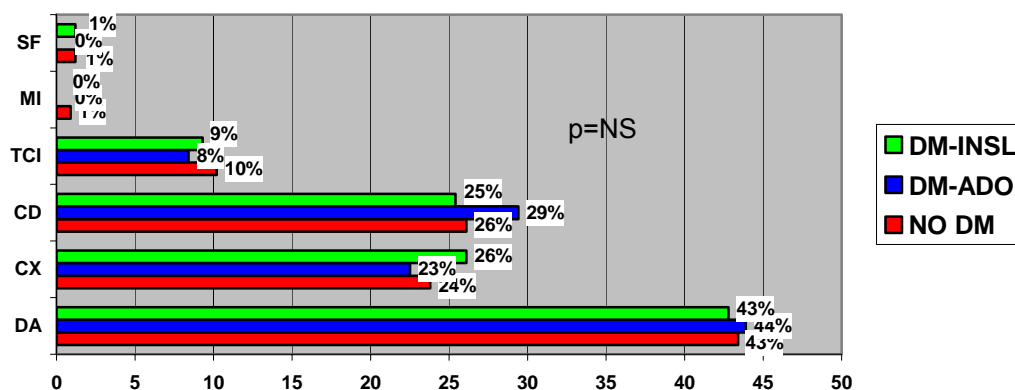
Según se muestra en la tabla 5 B del anexo, en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, el número de vasos principales enfermos fue significativamente superior ($2,40 \pm 0,49$ frente a los DM-ADO $2,34 \pm 0,47$ y no DM $2,28 \pm 0,45$; $p=0,029$) así como, el número de lesiones totales ($2,65 \pm 0,76$ frente a DM-ADO $2,56 \pm 0,68$ y no DM $2,53 \pm 0,71$; $p=0,029$). Sin embargo, fue el grupo donde se trataron menos vasos ($1,42 \pm 0,56$ frente a DM-ADO $1,47 \pm 0,58$ y no DM $1,57 \pm 0,56$; $p=0,029$) y menos lesiones ($1,60 \pm 0,67$ frente a los DM-ADO $1,70 \pm 0,73$ y no DM $1,60 \pm 0,67$; $p=0,029$). Así, la revascularización completa fue significativamente inferior en este grupo de pacientes (31,4% frente a los DM-ADO 38,8% y no DM 46,9%; $p=0,001$).

En cuanto a la utilización del STC por paciente, fue significativamente inferior en los diabéticos con insulina con respecto a los otros grupos ($0,63 \pm 1,12$ frente a DM-ADO $0,99 \pm 1,12$ y no DM $1,21 \pm 1,2$; $p=0,029$), a expensas de una mayor elección del STR ($1,28 \pm 0,94$ frente a DM-ADO $1,14 \pm 0,10$ y no DM $1,02 \pm 1,01$; $p=0,029$). Además, en estos pacientes hubo más lesiones tratadas sólo con balón ($0,07 \pm 0,26$ frente a DM-ADO $0,03 \pm 0,18$ y no DM $0,04 \pm 0,20$; $p=0,029$). De tal forma que la proporción de pacientes diabéticos en tratamiento con insulina que fueron revascularizados sólo con STR fue significativamente superior (61,2% frente a DM-ADO 43,8% y no DM 30,2%; $p=0,001$). Hubo menor proporción de DM-Insulina revascularizados sólo con STC (20% frente a DM-ADO 28,7% y no DM 37,3%; $p=0,001$) o de forma mixta, con ambos tipos de Stent (18,8% frente a DM-ADO 27,5% y no DM 32,5%; $p=0,001$).

En cuanto a la localización de la arteria tratada (tabla 3 B), fue mayoritaria la angioplastia a la descendente anterior (61,6% frente a DM-ADO 62,9% y no DM 66,5%; $p=0,585$), seguida de angioplastia a la circunfleja (39,5% frente a DM-ADO 36% y no DM 39,9%; $p=0,666$) y a la coronaria derecha (32,6% frente a DM-ADO 42,7% y no DM 41,1%; $p=0,265$). Como se puede observar, sin diferencias significativas entre grupos. El TCI se revascularizó en 8 pacientes DM-Insulino (9,3%) sin diferencias con respecto a DM-ADO (8,4%) y no DM (10,2%) con $p=0,804$. La revascularización de un injerto de safena y de derivación de

mamaria interna se realizó en 4 pacientes (0.7%) en cada uno de ellos, sin diferencias estadísticamente significativas entre diabéticos y no diabéticos.

GRAFICO XIII. LOCALIZACION LESIONES EN TIPO DIABETICOS



DM: diabéticos; DA: descendente anterior. CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; TCI: tronco común izquierdo; MI: mamaria interna; SF: safena; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina.

2.2.2. LESIONES

A) NUMERO Y LOCALIZACION DE LAS LESIONES.

De los 246 pacientes diabéticos tratados, 178 estaban con antidiabéticos orales y 86 con insulina. El total de lesiones tratadas en los pacientes diabéticos fue de 622, de las cuales, 303 corresponden a DM-ADO y 138 a DM-Insulina.

Así, 71 pacientes diabéticos fueron tratados con stent convencional (STC) de los cuales, 54 eran DM-ADO y 17 DM-Insulina. El total de lesiones tratadas con STC en DM fue de 173 (130 lesiones en DM-ADO y 43 lesiones en DM-Insulina);

Se trató un mayor número de pacientes diabéticos con stent recubierto (STR), de tal manera que de los 192 DM tratados con STR, 124 eran DM-ADO y 68 DM-Insulina, con un total de lesiones tratadas con STR en DM de 254, donde, 165 lesiones tratadas con STR fueron en DM-ADO y 89 lesiones en DM-Insulina.

La tabla 3 B del anexo, muestra la localización de todas las lesiones, distribuidas en grupos de diabéticos-ADO e Insulina y no diabéticos. Como era de esperar, la arteria más frecuentemente tratada, también en DM-Insulinodependientes, fue la arteria descendente anterior (42,8% en DM-Insulina, 43,9% en DM-ADO y 43,4% en no diabéticos; $p=0,585$). La

afectación del segmento proximal de la descendente anterior, en los insulinodependientes fue del 17,4%, sin diferencias significativas respecto a los DM-ADO y no diabéticos. En la coronaria derecha y circunfleja se encontraron el 25,4% y 26,1%, respectivamente, del total de las lesiones, sin diferencias entre los dos grupos. Se efectuó angioplastia coronaria del tronco común en 8 lesiones (9,3%) de pacientes DM-Insulina, 15 lesiones en pacientes DM-ADO y en 35 lesiones en no diabéticos, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,804$). No hubo ningún diabético con revascularización de injerto de safena y sólo un DM-Insulina con angioplastia a una derivación de mamaria interna.

La tabla 4 B1 del anexo, muestra la localización de las lesiones tratadas con STC y distribuidas en los grupos, DM-Insulino, DM-ADO y no diabéticos. Como puede observarse, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos, en cuanto a la localización de la lesión tratada con este stent. No hubo ningún DM-insulina con STC a TCI y hubo una menor elección del STC en la revascularización de la DA, de tal manera, que del total de las lesiones tratadas con STC la proporción de lesiones localizadas en la DA, CX y CD, en DM-Insulina, fueron respectivamente de 16,3%, 41,9% y 41,8%, respectivamente, sin diferencias significativas entre el resto de los grupos.

Se trataron con STC un total 51,2% de lesiones complejas (B2-C) en los DM-Insulino, sin diferencias entre diabéticos-ADO y no diabéticos (44,6% y 43,5%, respectivamente, $p=0,637$).

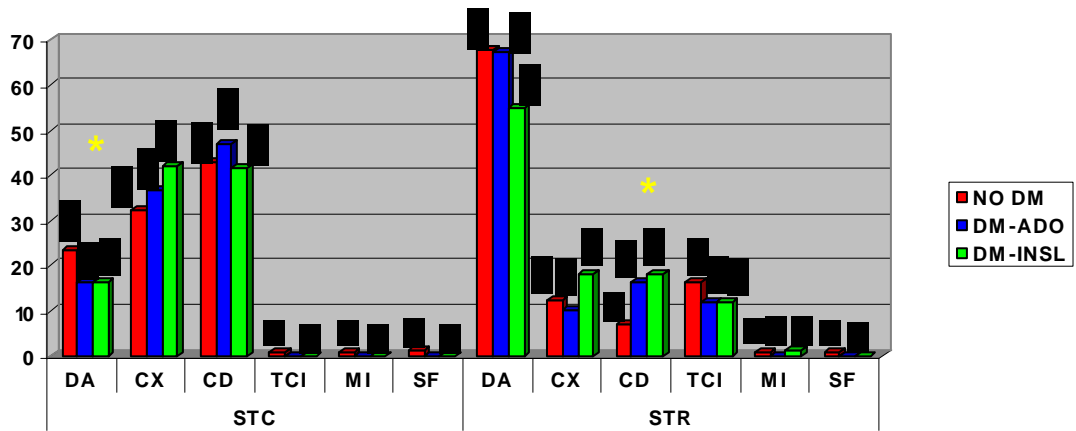
La tabla 4 B2 del anexo, muestra la localización de las lesiones tratadas con STR y distribuidas en los grupos, DM-Insulino, DM-ADO y no diabéticos.

No hubo diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos en cuanto a la localización de la lesión tratada con STR. Se revascularizó el TCI con STR en 8 pacientes DM-insulino (11,8%), sin diferencias con respecto a DM-ADO y no diabéticos

Con respecto al total de las lesiones tratadas con STR la proporción de lesiones tratadas en la DA, CX y CD en los DM-insulina fueron respectivamente de 55%, 18% y 18%, respectivamente, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Sólo fue significativamente superior en DM-Insulina en el implante de STR a la coronaria derecha proximal (7,9% frente a 6,7% en DM-ADO y 2,1% en no diabéticos; $p=0,018$).

Se trataron con STR en DM-Insulina, un total de 85,4% de lesiones complejas (B2-C), sin diferencias entre diabéticos-ADO y no diabéticos.

GRAFICO XIV. UBICACION STENT CONVENCIONAL Y RECUBIERTO EN LOS TIPOS DE DIABETICOS



DM: diabéticos; DA: descendente anterior. CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; TCI: tronco común izquierdo; MI: mamaria interna; SF: safena; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina.

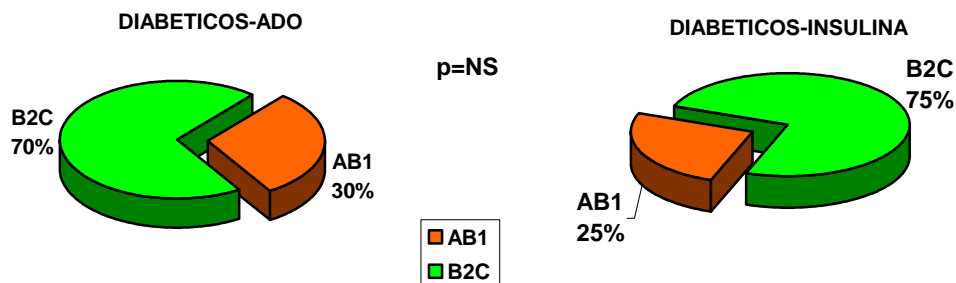
B) CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO EN TIPOS DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 6 B del anexo, resume el perfil angiográfico basal en los tres grupos de pacientes. Los pacientes diabéticos tratados con insulina, muestran un peor perfil angiográfico con respecto a los diabéticos tratados con ADO y no diabéticos. Se observó una proporción estadísticamente superior en: lesiones largas ($\geq 18\text{mm}$) (36,2% frente a los DM-ADO 30% y no DM 24,1%; $p=0,007$) y lesiones calcificadas (29,7% frente a los DM-ADO 22,1% y no DM 18,5%; $p=0,012$);

Se observó una mayor proporción, aunque sin significación estadística en: lesiones tipo B2C (74,6% frente a los DM-ADO 70% y no DM 68,2%; $p=0,321$);

El porcentaje de lesiones que habían sido tratadas previamente con angioplastia, reestenosis, y la oclusiones totales fueron similares en los tres grupos.

GRAFICO XV. TIPO LESION (ACC/AHA) EN TIPOS DIABETICOS



AB1: Lesión simple; B2C: Lesión compleja; ADO: antidiabéticos orales.

La tabla 7 B del anexo, resume las características del procedimiento. Como se puede observar, el tamaño del vaso tratado (diámetro de referencia) fue ligeramente inferior en los DM-insulina, aunque sin diferencias respecto al resto de los grupos ($2,90\pm 0,44$ en DM-insulina frente a $2,96\pm 0,41$ en diabéticos-ADO y $2,98\pm 0,44$ en no diabéticos; $p=0,186$), sin embargo, tuvieron una proporción significativamente superior de lesiones en vasos pequeños (diámetro $\leq 2,8$ mm) que fue del 46,4% (frente al 32,3% en DM-ADO y 33% en no DM; $p=0,035$).

En los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina se encontró una proporción ligeramente superior, aunque sin diferencias significativas en:

-la longitud media de la lesión tratada ($19,13\pm 8,49$ mm frente a $18,89\pm 8,20$ en DM-ADO y $18,29\pm 8,02$ mm en los no diabéticos, $p=0,403$), hay que destacar que la proporción de lesiones largas tratadas (mayores o iguales a 18 mm) fue ligeramente superior en DM-Insulino (42,8% frente a 42,6% en DM-ADO y 36,2% en no diabéticos; $p=0,104$).

-la severidad de la lesión, expresada en porcentaje de estenosis ($83,54\pm 5,76$ en DM-Insulina frente a $82,58\pm 6,2$ en DM-ADO y $18,29\pm 8,02$ en no diabéticos; $p=0,001$).

-la longitud stentada media ($22,95\pm 9,98$ frente a $22,94\pm 10,13$ en M-ADO y $22,87\pm 11,07$ en no diabéticos; $p=0,994$) y hay que resaltar que el 38,6% del total de las lesiones tuvieron una longitud tratada con stent superior a 24 mm, sin diferencias significativas entre diabéticos-ADO y no diabéticos (36,9% frente a 33,8%; $p=0,222$).

Un 18,1% del total de las lesiones de los DM-Insulina, tenían dos o más stents solapados, sin diferencias significativas entre los dos grupos de comparación.

En cuanto a los pacientes insulino-dependientes, el implante de Stent fue electivo también en el 100% de las lesiones. Se realizó implante directo de stent, sin predilatación previa, en el 53,6% de las lesiones, sin diferencias en ambos grupos (diabéticos-ADO: 59,6% y no diabéticos 60,3%; $p = 0,349$) y la presión media de implante del stent fue significativamente superior en diabéticos-insulina ($14,12 \pm 1,35$ mm frente a $13,72 \pm 1,15$ en DM-ADO y $13,35 \pm 1,23$ mm en no diabéticos; $p = 0,001$).

El flujo coronario efectivo preangioplastia (según la clasificación TIMI, grado II y III) fue significativamente superior en diabéticos-Insulina que en los otros grupos (95,7% frente a 94,7% en DM-ADO y 90,5% en no diabéticos; $p = 0,023$) y lo mismo ocurrió, aunque sin diferencias significativas, con la proporción de lesiones con flujo TIMI II-III postangioplastia en los DM-Insulina (99,8% frente a 100% en diabéticos-ADO y 98,2% no diabéticos; $p = 0,052$).

El éxito angiográfico (estenosis residual inferior al 10% y flujo TIMI III) para los DM-insulina fue del 99,3% y similar al resto de los grupos.

TABLA III. (Extracto tabla 6 y 7 B del anexo). Características del procedimiento de diabéticos y tipos de diabéticos.

	TOTALES	NO	DM	DM-ADO	DM-	P
Lesión larga (>18mm)	291(27.4%)	150(24.1%)	91(30%)	50(36.2%)	0.007	
Lesión calcio	223(21%)	115(18.5%)	67(22.1%)	41(29.7%)	0.012	
Stent directo	629(59.2%)	375(60.3%)	180(59.6%)	74(53.6%)	0.349	
D.Ref (≤ 2.8 mm)	367(34.5%)	205(33%)	98(32.3%)	64(46.4%)	0.035	
D.Ref (medio \pm DE)	2.97 \pm 0.41	2.98 \pm 0.44	2.98 \pm 0.40	2.90 \pm 0.44	0.186	
D.Stent (medio \pm DE)	2.97 \pm 0.43	2.99 \pm 0.43	2.97 \pm 0.40	2.91 \pm 0.44	0.198	
Long.stent (media \pm DE)	19.40 \pm 5.2	18.88 \pm 5.2	19.55 \pm 5.23	19.58 \pm 5.55	0.384	
Long.Stentada (media \pm DE)	22.90 \pm 10.07	22.87 \pm 11.07	22.94 \pm 10.13	22.95 \pm 9.98	0.994	
Long.total.stentada(≥ 24 mm)	363(35.3%)	203(33.8%)	109(36.9%)	51(38.6%)	0.448	
Solapamientos	229(21.5%)	134(21.5%)	70(23.1%)	25(18.1%)	0.498	
Presión Media Implante	13.75 \pm 1.23	13.35 \pm 1.23	13.72 \pm 1.15	14.12 \pm 1.35	0.001	
Porc. Estenosis	82.79 \pm 6.43	81.79 \pm 6.63	82.58 \pm 6.2	83.54 \pm 5.76	0.001	
TIMI-pre(2-3)	982(92.4%)	563(90.5%)	287(94.7%)	132(95.7%)	0.023	
Exito.angiográfico	1053(99.1%)	613(98.6%)	303(100%)	137(99.3%)	0.097	

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TIMI-pre (0-1): flujo coronario TIMI (0-1)preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; Porc.Estenois: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

En resumen, los diabéticos insulino dependientes mostraron una mayor proporción de lesiones largas, calcificadas, más severas y localizadas en vasos más pequeños pero con un éxito angiográfico final similar en los tres grupos.

3. COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL Y CON STENT RECUBIERTO.

Tal y como se observa en la tabla 8 A del anexo, el perfil angiográfico de las lesiones tratadas con STR fue claramente más desfavorable que las que se trataron con STC. Así, en las lesiones revascularizadas con STR hubo una proporción significativamente superior de: lesiones complejas (B2C) (80,9% frente a 55,5% en el STC; $p=0,001$); excéntricas (94,3% frente a 84,4% en el STC; $p=0,001$); irregulares (80,3% frente a 67,6% en el STC; $p=0,001$); largas (35,6% frente a 19,7% en el STC; $p=0,001$); calcificadas (16,8% frente a 24,8% en el STC; $p=0,005$) y con contenido trombótico (20,7% frente a 12,3% en el STC; $p=0,001$). Sin embargo, se trataron en una mayor proporción con STC las lesiones reestenóticas (21,5% frente a 16,5% en el STR; $p=0,001$) y las oclusiones (8% frente a 2,8% en el STR; $p=0,001$).

No hubo diferencias significativas entre los dos dispositivos en lo referido a:

-el tamaño del vaso tratado (diámetro de referencia) ($2,98\pm 0,40$ mm en STR frente a $2,99\pm 0,44$ mm en STC; $p=0,514$), aunque hubo una proporción significativamente superior para el STR en la revascularización de vasos pequeños (diámetro $\leq 2,8$ mm) (36,7% frente a 30,3% en STC; $p=0,017$).

-la longitud media de la lesión tratada ($18,92\pm 8,25$ mm frente a $18,49\pm 8,17$ en STC; $p=0,393$), y tampoco hubo diferencias en la proporción de lesiones largas tratadas (mayores o iguales a 18 mm) (39,8% frente a 40% en STC; $p=0,962$).

-la longitud stentada media ($22,63\pm 10,3$ frente a $23,20\pm 11,1$; $p=0,395$) y hay que resaltar que el 35,3% del total de las lesiones tuvieron una longitud tratada con stent superior a 24 mm, sin diferencias significativas entre el STR y STC (37,7% frente a 37,1%; $p=0,257$).

-El flujo coronario efectivo postangioplastia (según la clasificación TIMI, grado II y III), que fue del 99,8% para ambos dispositivos con $p=0,944$.

Sin embargo, se encontró una proporción significativamente superior para el STR en:

-la severidad de la lesión, expresada tanto en porcentaje de estenosis ($82,49\pm 5,4$ frente a $81,67\pm 6,9$ del STC; $p=0,036$) como en DLM ($0,58\pm 0,25$ frente a $0,64\pm 0,22$ del STC; $p=0,001$).

-en la necesidad de predilatación previa de las lesiones (53,8% frente a 27,7%; p=0,001) y en la presión media de implante del stent (13,95±1,41 frente a 13,11±1,12; p=0,001).

-y en el flujo coronario efectivo preangioplastia (según la clasificación TIMI, grado II y III) (96,7% frente a 89,5%; p=0,001).

El solapamiento de stents fue significativamente superior en la angioplastia con el STC (27,3% frente a 17,8% del STC; p=0,001).

TABLA IV. (extracto tabla 8 A del anexo). Comparación de las características angiográficas y del procedimiento de las lesiones tratadas con stent convencional y recubierto para la población total.

	Total lesiones (n=1060)	STC (n=488)	STR (n=540)	P
Lesión B2-C	708(68.9%)	271(55.5%)	437(80.9%)	0.001
Lesión excéntrica	921(89.6%)	412(84.4%)	509(94.3%)	0.001
Lesión irregular	785(76.4%)	330(67.6%)	455(84.3%)	0.001
Lesión larga(>18 mm)	288(28%)	96(19.7%)	192(35.6%)	0.001
Lesión calcio	216(20.8%)	82(16.8%)	134(24.8%)	0.005
Lesión. reestenótica	194(18.9%)	105(21.5%)	89(16.5%)	0.039
Oclusión completa	54(5.3%)	39(8%)	15(2.8%)	0.001
Trombo	172(16.7%)	60(12.3%)	112(20.7%)	0.001
Predilatación	602(58.6%)	353(72.3%)	249(46.2%)	0.001
TIMI-pre(2-3)	959(93.3%)	437(89.5%)	522(96.7%)	0.001
TIMI-post(2-3)	1025(99%)	487(99.8%)	538(99.8%)	0.944
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	346(33.7%)	148(30.3%)	198(36.7%)	0.017
Diámetro.Ref (medio±DE)	2.99±0.12	2.99±0.44	2.98±0.40	0.514
Solapamientos	229(77.7%)	133(27.3%)	96(17.8%)	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	81.97±6.2	81.67±6.9	82.49±5.4	0.036
Exito.angiográfico	100%	100%	100%	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Porc.Estenosis: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

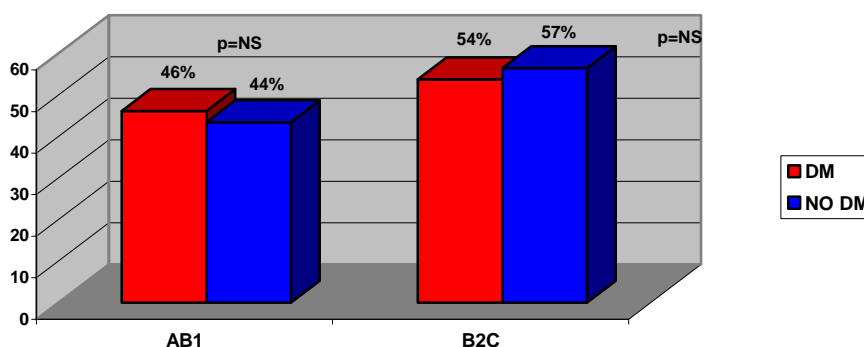
4. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT CONVENCIONAL

4.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 9 A del anexo, muestra y compara, para diabéticos y no diabéticos, las características angiográficas de las lesiones tratadas con STC. Como puede observarse, no hubo diferencias significativas en ambos grupos. El tamaño del vaso tratado (diámetro de referencia medio) fue similar en los dos grupos ($2,99\pm 0,43$ en diabéticos frente a $2,99\pm 0,44$ en los no diabéticos ; $p=0,665$) y el éxito angiográfico fue del 100% en ambos grupos.

Cabe mencionar una tendencia ligeramente superior en pacientes diabéticos de: lesiones con reestenosis (24,9% frente a 19,7% en no diabéticos; $p=0,183$); longitud total media tratada con stent mayor o igual a 18 mm (54,9% frente a 51,7%; $p=0,503$); solapamiento (29,5% frente a 26% en no diabéticos; $p=0,413$); Y una mayor tendencia en el grupo de los no diabéticos, de lesiones tipo B2C (56,5% frente a 53,8% en no diabéticos; $p=0,559$); excéntricas (84,8% frente a 83,8% en no diabéticos; $p=0,783$); largas (20,6% frente a 17,9% en no diabéticos; $p=0,470$); y calcificadas (17,5% frente a 15,6% en no diabéticos; $p=0,60$); vaso pequeño, menor o igual de 2,8 mm (30,8% frente a 29,5% en no diabéticos; $p=0,805$); y la necesidad de predilatar la lesión (29,2% frente a 24,9% en no diabéticos; $p=0,304$); aunque sin significación estadística, como puede apreciarse.

GRAFICO XVI. TIPO LESION TRATADA CON STENT CONVENCIONAL



AB1: Lesión simple; B2C: Lesión compleja; DM: diabéticos.

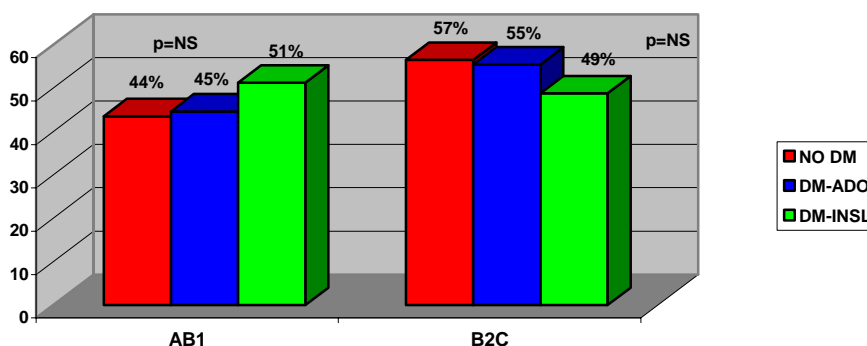
4.2. EN NO DIABETICOS Y TIPOS DE DIABETICOS.

La tabla 9 B del anexo, presenta, para diabéticos-Insulina, diabéticos-ADO y no diabéticos, las características angiográficas de las lesiones tratadas con STC, que como puede apreciarse, no hubo diferencias significativas entre dichos grupos.

Como características favorables en la revascularización de los diabéticos insulino-dependientes con STC, es importante mencionar que: el diámetro de referencia medio fue ligeramente superior en el grupo insulino-dependiente ($3,0\pm 0,51$ frente a $2,98\pm 0,40$ en los DM-ADO y $2,99\pm 0,44$ en no diabéticos; $p=0,775$); la longitud media stentada fue ligeramente inferior ($21,63\pm 8,89$ frente a $23,62\pm 10,93$ en los DM-ADO y $23,24\pm 11,45$ en no diabéticos; $p=0,591$) y además, hubo menor proporción de solapamiento (20,9% frente a 32,3% en DM-ADO y 26% en no diabéticos; $p=0,249$). Además, hubo una mayor proporción en el tratamiento de lesiones simples o AB1 (51,2% frente a en los DM-ADO 44,6% y 43,5% en no diabéticos; $p=0,637$) y lesiones no largas (menor de 18 mm) (65,1% frente a 57,7% en los DM-ADO y 60,3% en no DM; $p=0,680$), aunque, como puede observarse, sin diferencias significativas en ninguno ellos.

Como características angiográficas desfavorables, cabe destacar, en pacientes diabéticos insulino-dependientes, una mayor proporción de lesiones: irregulares (76,7% frente a los DM-ADO 63,8% y no DM 67,9%; $p=0,287$); calcificadas (23,3% frente a los DM-ADO 13,1% y no DM 17,5%; $p=0,263$); y con necesidad de predilatación previa (30,2% frente a los DM-ADO 23,1% y no DM 29,2%; $p=0,390$). El éxito angiográfico en todos los pacientes fue del 100%.

GRAFICO XVII. TIPO LESION TRATADA CON STENT CONVENCIONAL Y TIPO DIABETICOS



AB1: Lesión simple; B2C: Lesión compleja; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina.

5. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRAFICAS DE LAS LESIONES TRATADAS CON STENT RECUBIERTO.

51. EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

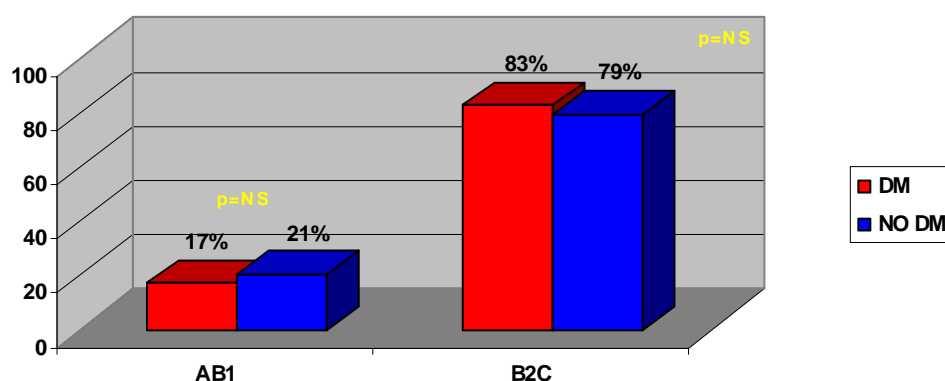
La tabla 10 A del anexo, muestra y compara, para diabéticos y no diabéticos, las características angiográficas de las lesiones tratadas con STR.

Como características favorables en la revascularización de los diabéticos con STR, es importante destacar que estos pacientes presentaron una menor proporción de solapamiento (17,3% frente a 18,2% en no diabéticos; $p=0,794$), aunque sin diferencias significativas y que el flujo coronario eficaz preangioplastia (TIMI 2-3) fue superior (98,4% frente a 95,1% en no diabéticos; $p=0,032$).

Como características angiográficas desfavorables, cabe destacar, que los pacientes diabéticos tratados con STR, tenían vasos más pequeños, así, se observó un diámetro de referencia medio significativamente inferior ($2,94\pm 0,39$ mm frente a $3,01\pm 0,40$ mm en no diabéticos; $p=0,038$) y una proporción significativamente superior frente a los no diabéticos de lesiones: excéntricas (96,5% frente a 92,3%; $p=0,039$); largas (≥ 18 mm) (42,5% frente a 29,4%; $p=0,001$) y calcificadas (31,1% frente a 19,2%; $p=0,001$). Y además, la severidad de la lesión también fue superior en diabéticos, expresada como diámetro luminal mínimo medio ($0,58\pm 0,19$ frente a $0,69\pm 0,22$ en los no diabéticos ; $p=0,001$) y porcentaje de estenosis ($83,45\pm 5,24\%$ frente a $81,64\pm 5,52\%$ en los no diabéticos ; $p=0,001$); Así, no es de extrañar, la mayor necesidad de predilatación de la lesión en los diabéticos (55,3% frente a 52,4% en no diabéticos; $p=0,502$) y que la presión media de implante que se precisó en estos pacientes fuera mayor ($14,43\pm 1,38$ frente a $13,52\pm 1,30$ en los no diabéticos ; $p=0,001$). A estas se suman otras características angiográficas también desfavorables, que aunque no muestran diferencias significativas, presentan una proporción ligeramente superior en pacientes diabéticos, como son las lesiones con reestenosis (18,9% frente a 14,3% en no diabéticos; $p=0,154$) y las lesiones con longitud total media tratada con stent mayor o igual a 18 mm (55,5% frente a 47,9%; $p=0,077$);

Sin embargo, a pesar de este peor perfil, el éxito angiográfico en ambos grupos fue del 100%.

GRAFICO XVIII. TIPO LESION TRATADA CON STENT RECUBIERTO



AB1: Lesión simple; B2C: Lesión compleja; DM: diabéticos.

TABLA IV. (Extracto tabla 10 A). Características angiográficas de lesiones tratadas con stent recubierto en no diabéticos y no diabéticos.

STENT RECUBIERTO	Total lesiones (n=540)	No DM (n=286)	DM (n=254)	P
Lesión B2-C	437(80.9%)	227(79.4%)	210(82.7%)	0.329
Long. lesión.nativa (≥18mm)	325(60.2%)	187(65.4%)	138(54.3%)	0.009
Lesión calcio	134(24.8%)	55(19.2%)	79(31.1%)	0.001
L. reestenótica	89(16.5%)	41(14.3%)	48(18.9%)	0.154
Oclusión completa	15(2.8%)	11(3.8%)	4(1.6%)	0.109
Trombo	112(20.7%)	59(20.6%)	53(20.9%)	0.946
Predilatación	249(46.2%)	136(47.6%)	113(44.7%)	0.502
TIMI-pre(2-3)	522(96.7%)	272(95.1%)	250(98.4%)	0.032
TIMI-post(2-3)	538(99.8%)	285(99.7%)	253(100%)	0.346
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	198(36.7%)	94(32.9%)	104(40.9%)	0.130
Diámetro.Ref (medio±DE)	3.01±0.40	3.01±0.40	2.94±0.39	0.038
Diámetro.Stent (medio±DE)	3.00±0.41	3.00±0.41	2.93±0.39	0.058
Long.Stentada (media±DE)	22.63±10.03	22.47±10.68	22.82±9.80	0.690
Solapamientos	96(17.8%)	52(18.2%)	44(17.3%)	0.794
Presión Media Implante	14.01±1.31	13.52±1.30	14.43±1.38	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.54±5.32	81.64±5.52	83.45±5.24	0.001
Exito.angiográfico	540(100%)	286(100%)	254(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(2-3): flujo coronario TIMI 2-3 preangioplastia; TIMI-post(02-3): flujo coronario TIMI 2-3 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; Porc.Estenois: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

5.2. EN NO DIABETICOS Y TIPOS DE DIABETICOS

La tabla 10 B del anexo, muestra y compara, para diabéticos-Insulina, diabéticos-ADO y no diabéticos, las características angiográficas de las lesiones tratadas con STR. Llama la atención que los pacientes diabéticos insulino dependientes mostraron un perfil angiográfico más desfavorable comparado con los DM-ADO y no Diabéticos.

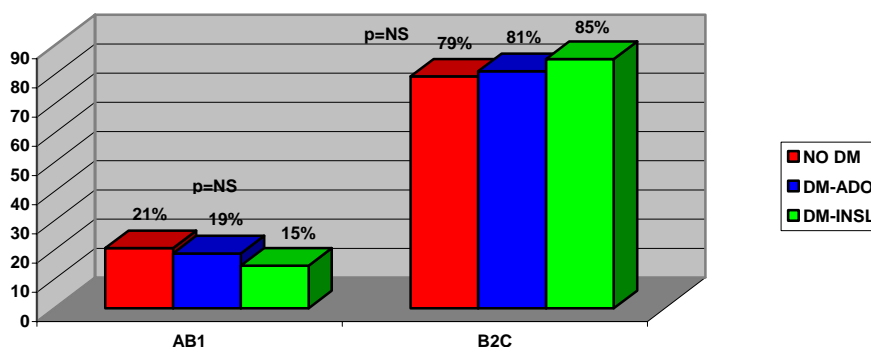
Como características angiográficas desfavorables, cabe destacar, en pacientes diabéticos insulino dependientes, una proporción significativamente superior de lesiones: largas (≥ 18 mm) (en los DM-insulina fue de 48,3% frente a 39,4% en los DM-ADO y 29,4% en no diabéticos; $p=0,002$), calcificadas (en los DM-insulina fue de 33,7% frente a 29,7% en los DM-ADO y 19,2% en no diabéticos; $p=0,005$) y más severas, expresada tanto como diámetro luminal mínimo medio ($0,58 \pm 0,19$ frente a $0,70 \pm 0,24$ en los DM-ADO y $0,68 \pm 0,19$ en no diabéticos ; $p=0,001$) como porcentaje de estenosis ($83,81 \pm 4,89$ frente a $83,25 \pm 5,43$ en los DM-ADO y $81,64 \pm 5,52$ en no diabéticos ; $p=0,001$);

Además, los pacientes insulino dependientes tratados con STR mostraron vasos más pequeños, así, se observó un diámetro de referencia medio significativamente inferior comparado con los DM-ADO y no diabéticos ($2,86 \pm 0,38$ frente a $2,98 \pm 0,39$ y $3,01 \pm 0,40$; $p=0,006$). Y la proporción de vasos pequeños tratados, con un diámetro menor o igual de 2,8 mm fue significativamente superior en el grupo de tratamiento con insulina (en los DM-insulina fue de 49,4% frente a 36,4% en los DM-ADO y 32,9% en no diabéticos; $p=0,047$).

Cabe mencionar una tendencia ligeramente superior en pacientes insulino dependientes, aunque sin diferencias significativas, de lesiones: con reestenosis (20,2% frente a 18,2% en los DM-ADO y 14,3% en no diabéticos; $p=0,331$); longitud total media tratada con stent mayor o igual a 18 mm (58,4% frente a 53,9% en los DM-ADO y 47,9% en no diabéticos; $p=0,167$); incluso de lesiones con una longitud media tratada con stent mayor o igual a 24 mm (41,6% frente a 33,9% en los DM-ADO y 31,1% en no diabéticos; $p=0,190$); lesiones tipo B2C (85,4% frente a 81,2% en los DM-ADO y 79,4% en no diabéticos; $p=0,448$) y mayor necesidad de predilatar la lesión antes de implantar el stent (56,2% frente a 54,9% en DM-ADO y 52,4% en no diabéticos; $p=0,783$), aunque sin significación estadística.

Parece ser que las lesiones tratadas con STR en los pacientes diabéticos insulino dependientes, reunieron las características más adversas y desfavorables y a pesar de este peor perfil, el éxito angiográfico en los DM-insulina fue del 100% e igual que el resto de los grupos.

GRAFICO XIX. TIPO LESION TRATADA CON STENT RECUBIERTO Y TIPO DIABETICOS



AB1: Lesión simple; B2C: Lesión compleja; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina.

TABLA V. (extracto tabla 10 B). Características angiográficas de lesiones tratadas con stent recubierto en no diabéticos y tipos de diabéticos.

STENT RECUBIERTO	TOTALES (n=540)	NO DM (n=286)	DM-ADO (n=165)	DM-NSULINA (n=89)	P
Lesión B2-C	437(80.9%)	227(79.4%)	134(81.2%)	76(85.4%)	0.448
Lesión calcio	134(24.8%)	55(19.2%)	49(29.7%)	30(33.7%)	0.005
L. reestenótica	89(16.5%)	41(14.3%)	30(18.2%)	18(20.2%)	0.331
Oclusión completa	15(2.8%)	11(3.8%)	3(1.8%)	1(1.1%)	0.263
Trombo	112(20.7%)	59(20.6%)	36(21.8%)	17(19.1%)	0.876
TIMI-post(2-3)	538(99.8%)	285(99.7%)	164(100%)	89(100%)	0.642
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	198(36.7%)	94(32.9%)	60(36.4%)	44(49.4%)	0.047
Diámetro.Ref (medio±DE)	3.01±0.40	3.01±0.40	2.98±0.39	2.86±0.38	0.006
Diámetro.Stent (medio±DE)	3.00±0.41	3.00±0.41	2.97±0.39	2.86±0.38	0.018
Long.Stentada (media±DE)	22.63±10.03	22.47±10.68	22.40±9.45	23.60±10.45	0.625
Solapamientos	96(17.8%)	52(18.2%)	28(17%)	16(18%)	0.947
Presión Media Implante	14.01±1.31	13.52±1.30	14.40±1.45	14.49±1.25	0.001
Diámetro Luminal Mínimo	0.66±0.20	0.58±0.19	0.70±0.24	0.68±0.19	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.54±5.32	81.64±5.52	83.25±5.43	83.81±4.89	0.001
Long.lesión nativa (media)	18.86±8.29	18.56±8.19	18.93±7.85	20.07±9.10	0.322
Long. lesión.nativa (≥18mm)	215(39.8%)	99(34.6%)	73(44.2%)	43(48.3%)	0.027
Exito.angiográfico	540(100%)	286(100%)	165(100%)	89(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; Porc.Esténosis: porcentaje de estenosis.

6. RESULTADOS CLINICOS

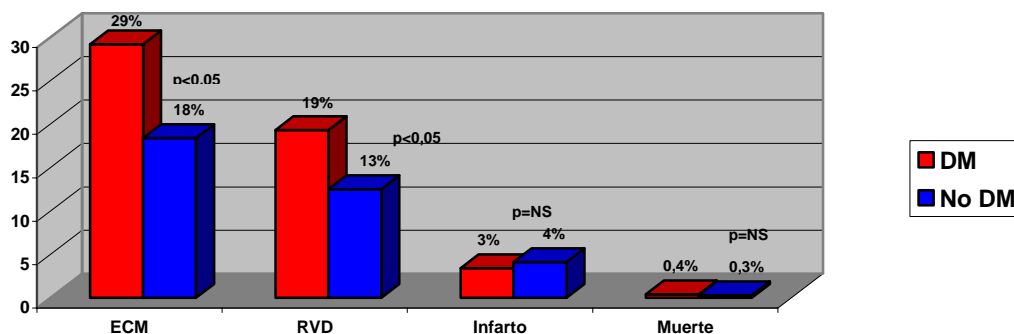
6.1. SEGUIMIENTO CLINICO GLOBAL. INCIDENCIA ACUMULADA DE EVENTOS.

6.1.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

Se obtuvo seguimiento clínico a largo plazo en el 99,5% de los pacientes disponibles. El tiempo medio de seguimiento fue de $19 \pm 1,5$ meses (rango:0-35 meses) y la mediana fue de 18,7 meses. Durante el seguimiento murieron 2 paciente (un no diabético que ingresó en shock cardiogénico por enfermedad de TCI y un diabético que falleció por muerte súbita en el seguimiento). La tasa acumulada de eventos en todo el seguimiento se puede observar en la tabla 11 A del anexo.

La evolución clínica fue mucho más desfavorable en los pacientes diabéticos. Como muestra el gráfico XX, la incidencia de eventos mayores (muerte, infarto agudo de miocardio o nueva revascularización a la lesión diana en el seguimiento) fue significativamente superior en pacientes diabéticos (29,2% frente a los no diabéticos 18,4% con $p=0,002$). La incidencia de infarto agudo de miocardio en el seguimiento fue del 3,8% en el grupo global (3,4% en diabéticos y 4,1% en no diabéticos, con $p=0,667$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad e infarto agudo de miocardio en ambos grupos, sin embargo, la tasa de nueva revascularización de la lesión tratada fue significativamente superior para los diabéticos (19,3% frente a los no diabéticos 12% con $p=0,022$). (gráfico XX). La incidencia de angina en el seguimiento también fue significativamente superior para los diabéticos (26,1% frente a 15,2% en los no diabéticos; $p=0,001$).

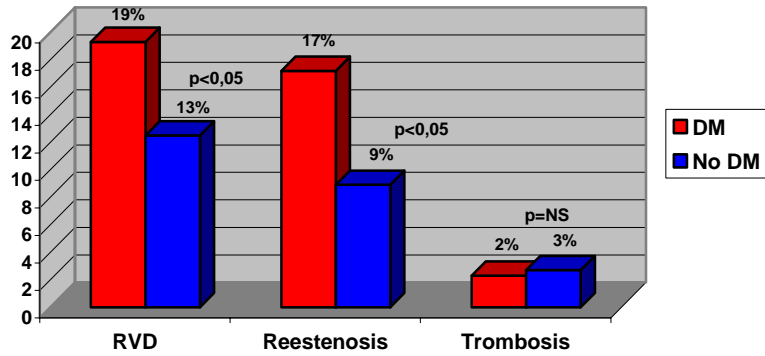
GRAFICO XX. EVENTOS SEGUIMIENTO DIABETICOS Y NO DIABETICOS



ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

La trombosis en el seguimiento, (gráfico XXI), en el grupo global fue de 2,5% y no se apreciaron diferencias significativas en ambos grupos (2,7% diabéticos frente a 2,3% no diabéticos; $p=0,772$).

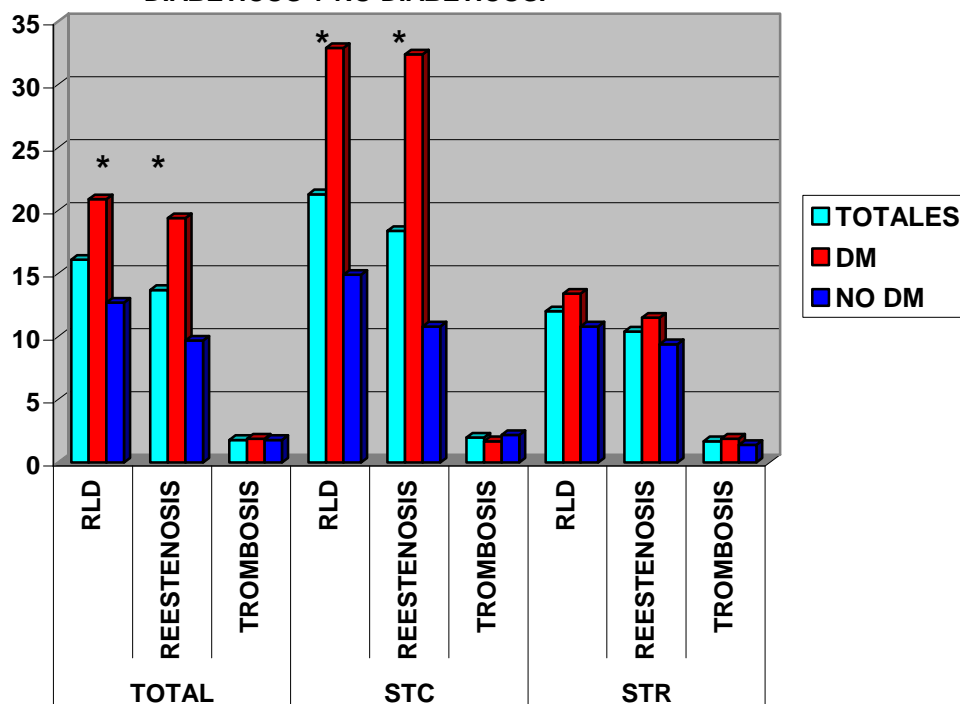
**GRAFICO XXI. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO
DIABETICOS Y NO DIABETICOS**



RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

Como puede apreciarse en el gráfico XXII y en la tabla 17 A del anexo, tampoco hubo diferencias significativas en ambos tipos de dispositivos, para ambos grupos de tratamiento, de tal manera, que la trombosis en el seguimiento para el Stent Convencional, en pacientes diabéticos fue del 0,8% y para los no diabéticos de 0,9% con $p=0,811$. La trombosis para el Stent Recubierto, en diabéticos fue del 1,5% frente a los no diabéticos que fue del 1,7%; $p=0,943$.

GRAFICO XXII. REVASCULARIZACION SEGUN TIPO STENT EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.



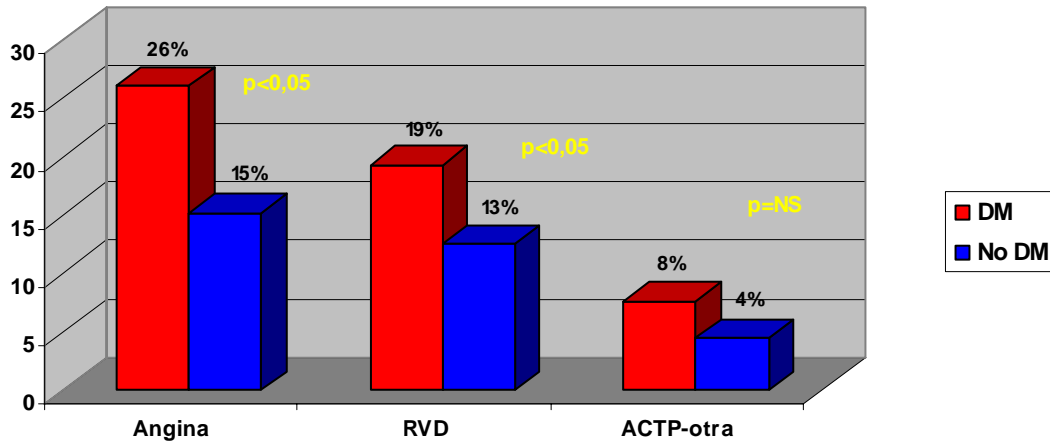
R

LD: revascularización lesión diana. DM: diabéticos.

La Reestenosis clínica en el seguimiento en el grupo global fue de 12,5% y significativamente superior en los diabéticos (17,2% frente a los no diabéticos 8,9%; $p=0,002$) como muestra el gráfico XXI. La tabla 17 A del anexo, muestra los eventos relacionados con el tipo de stent y según la condición de diabetes. La reestenosis del Stent convencional global fue del 6,8%, sin embargo en el análisis por grupos esta fue significativamente superior en diabéticos 10,3% frente a no diabéticos 4,2% con $p=0,001$. No ocurre lo mismo con la reestenosis del Stent recubierto, como se observa en el gráfico XXII, donde la incidencia global fue del 5,7%, sin diferencias significativas entre diabéticos 4,7% frente a no diabéticos 6,9% con $p=0,609$.

Los pacientes diabéticos necesitaron con mayor frecuencia procedimientos de revascularización durante el seguimiento (tanto a la lesión tratada como a otras lesiones) (gráfico XXI). La necesidad de realizar una nueva angioplastia a la lesión tratada ocurrió en el 19,3% de los pacientes diabéticos y en el 12% de los no diabéticos ($p=0,022$) y la necesidad de realizar una angioplastia a otra lesión distinta a la inicial fue también superior en diabéticos, aunque sin relevancia estadística (7,6% frente a 4,4% en no diabéticos; $p=0,093$) como se expone en el gráfico XXIII.

GRAFICO XXIII. ANGINA: RLD y ACTP OTRA LESION

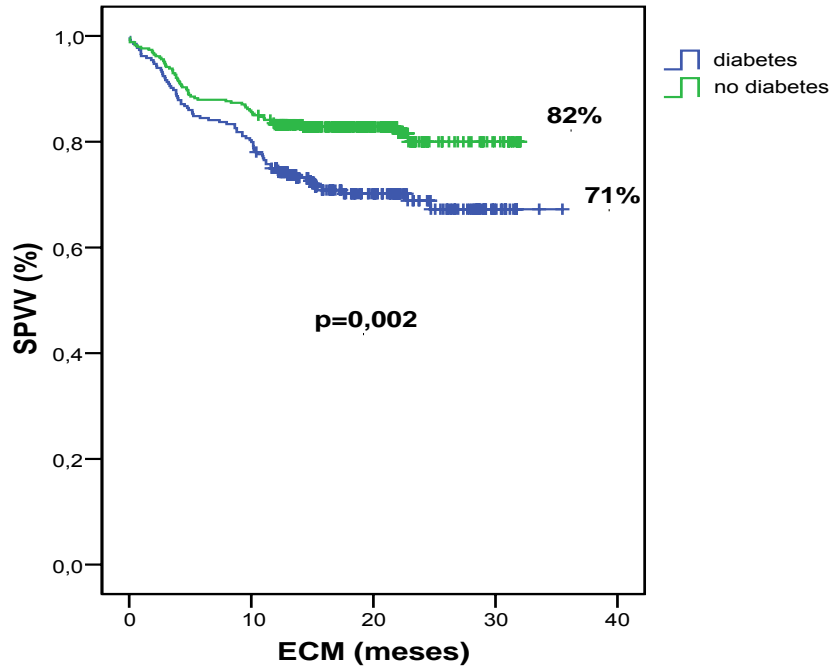


RLD

: revascularización lesión diana. ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

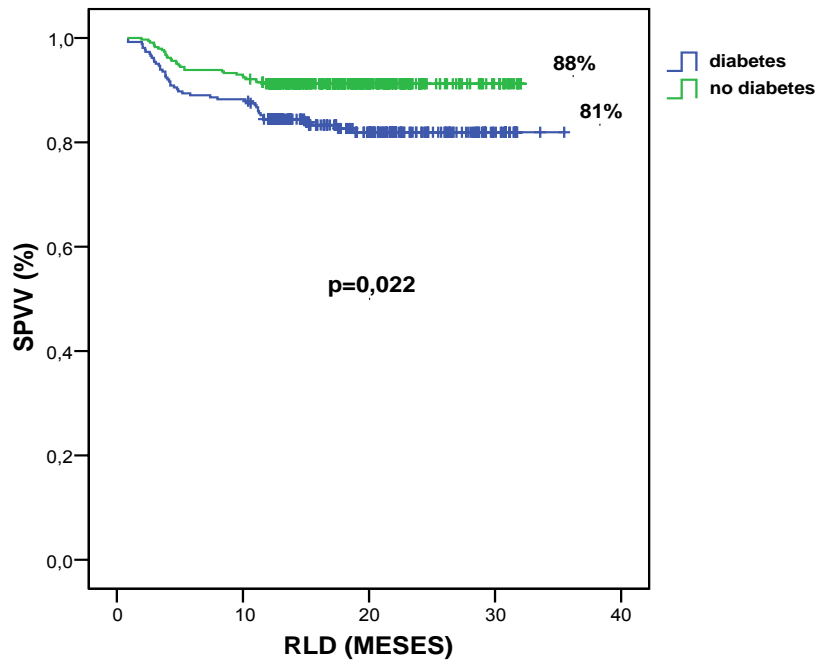
Así, la probabilidad de no precisar nuevos procedimientos de revascularización a la lesión diana en el seguimiento fue significativamente superior en los no diabéticos que en los diabéticos (88% frente a 81%; $p=0,022$) como se muestra en las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) libres de nueva RLD, en la figura XXV. En el último seguimiento, el porcentaje de pacientes vivos sin haber presentado eventos cardíacos (infarto de miocardio, angina con criterios de revascularización, cirugía o angioplastia coronaria), fue menor entre los diabéticos (70,8% frente a los no diabéticos 81,6%; $p=0,002$). Si se analizan las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) sin eventos cardíacos (gráfico XXIV), la probabilidad encontrarse vivo, sin haber precisado ningún nuevo procedimiento de revascularización ni precisar ingreso por infarto de miocardio o angina es muy inferior en los pacientes diabéticos.

GRAFICO XXIV. SUPERVIVENCIA LIBRE EVENTOS



SPVW: supervivencia; ECM: eventos cardiacos mayores.

GRAFICO XXV. SUPERVIVENCIA LIBRE DE NUEVA REVASCULARIZACION EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS



SPVW: supervivencia; RLD: revascularización lesión diana.

En cuanto a la angina en el seguimiento, hubo diferencias significativas entre los dos y tres grupos. Así, presentaron una peor calidad de vida, por una incidencia significativamente superior de angina en el seguimiento, el grupo de pacientes diabéticos y dentro de estos, los insulino dependientes, como puede apreciarse en los gráficos XXVI y XXVII. La angina se debió no solo a nueva RLD sino a necesidad de angioplastia a otra lesión.

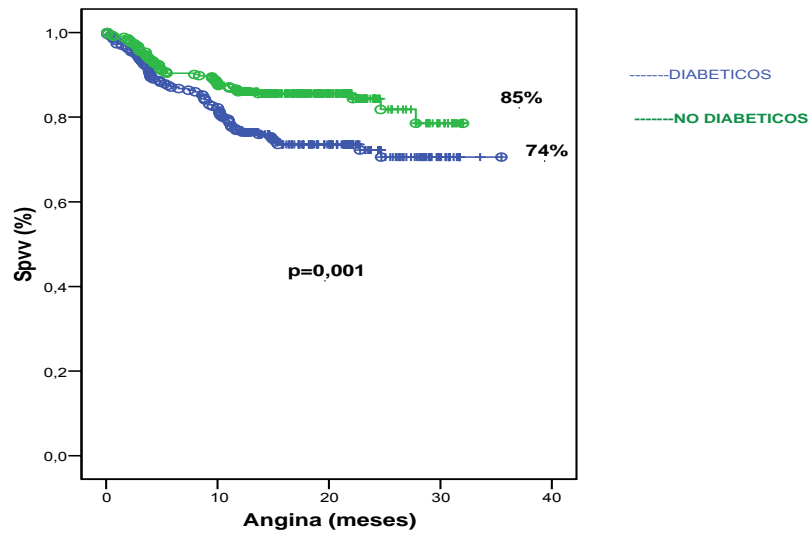
TABLA VI (extracto de tabla 11 A y B). Resultados globales en el seguimiento de tipo de diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Angina	121(19.9%)	52(15.2%)	69(26.1%)	0.001
Nueva RLD	90(15%)	39(12%)	51(19.3%)	0.022
ACTP-otra lesión	35(5.8%)	15(4.4%)	20(7.6%)	0.093

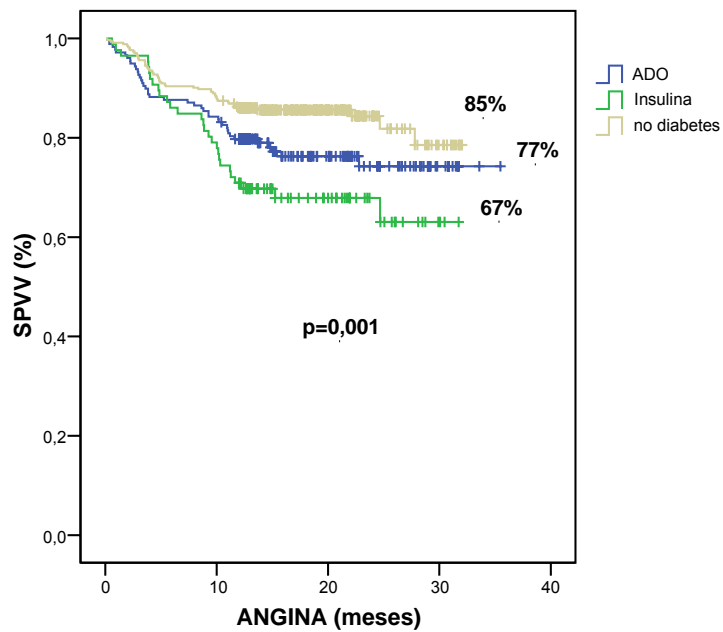
	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-INSULN (n=86)	P
Angina	121(19.9%)	52(15.2%)	41(23%)	28(32.6%)	0.001
Nueva RLD	90(15%)	39(12%)	28(15.7%)	23(26.7%)	0.005
ACTP-otra lesión	35(5.8%)	15(4.4%)	13(7.3%)	7(8.1%)	0.236

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Nueva RLD: nueva revascularización vaso diana. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

GRAFICO XXVI. ANGINA EN EL SEGUIMIENTO EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS



XXVII. ANGINA EN ELSEGUIMIENTO EN TIPOS DIABETICOS

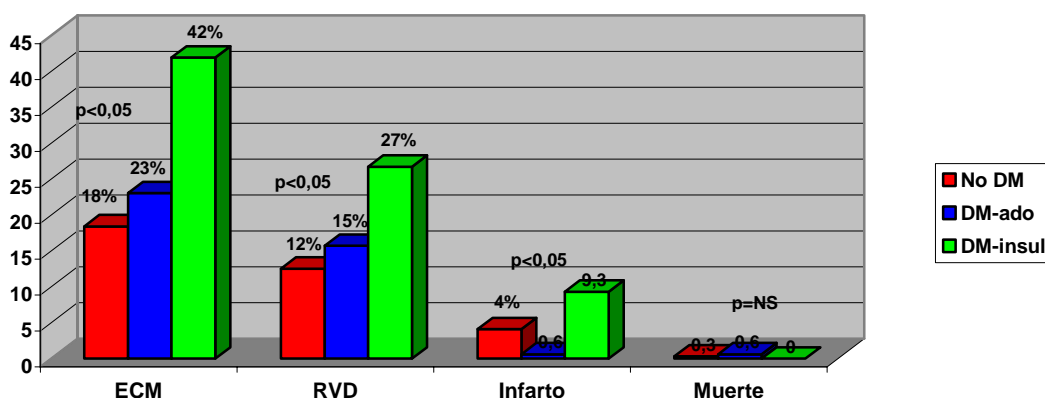


SPVV: supervivencia; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

6.1.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 11 B del anexo, muestra la incidencia acumulada de eventos en todo en seguimiento para los diabéticos en tratamiento con insulina y ADO y para los no diabéticos. Los pacientes insulino dependientes presentaron peor evolución clínica (gráfico XXVIII), así, la incidencia del evento combinado (muerte, infarto agudo de miocardio y nueva revascularización a la lesión diana) fue significativamente superior con respecto a los DM-ADO y no diabéticos (41,9% frente a 23% en DM-ADO y 18,4% en no diabéticos; $p=0,001$). No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, pero los DM en tratamiento con insulina tuvieron una incidencia acumulada superior de angina (32,6% frente a 23% en DM-ADO y 15,2% en no diabéticos; $p=0,001$) y de infarto agudo de miocardio (9,3% frente a 0,6% en DM-ADO y 4,1% en no diabéticos; $p=0,002$) en lo referido a la presentación clínica del fallo del vaso diana.

GRAFICO XXVIII. EVENTOS SEGUIMIENTO EN LOS TIPOS DE DIABETICOS

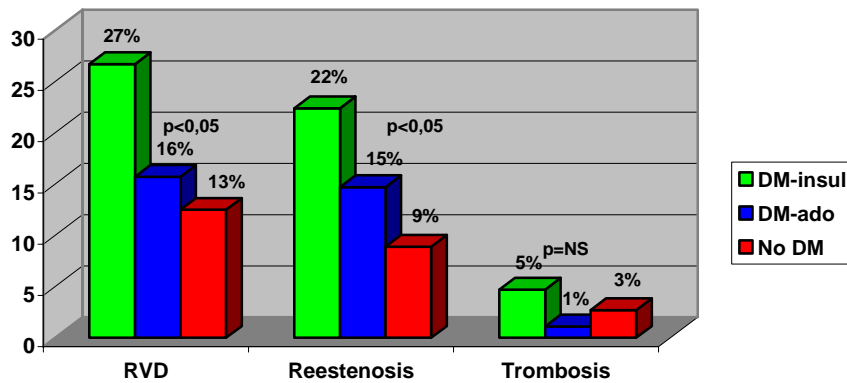


ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

En cuanto a la trombosis en el seguimiento (gráfico XXIX), fue superior en el grupo de insulina (4,7% frente a 1,1% en DM-ADO y 2,7% en no diabéticos; $p=0,213$) aunque sin diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias en la trombosis en el seguimiento, del STC y STR en los dos grupos, como se muestra en la tabla 17 B. Aunque con tendencia superior de trombosis del STR en los DM-Insulina (3,5% frente a 0,56% en DM-ADO y 1,8% en no diabéticos; $p=0,230$). Sin embargo la reestenosis clínica en el seguimiento si fue significativamente superior en DM-insulino dependientes (22,4% frente a 14,7% en DM-ADO y 8,9% en no diabéticos; $p=0,002$) debido principalmente a una

reestenosis superior del stent convencional (14,2% frente a 8,5% en DM-ADO y 4,2% en no diabéticos; $p=0,001$) frente al stent recubierto (8,2% frente a 6,2% en DM-ADO y 4,7% en no diabéticos; $p=0,819$) donde no se apreciaron diferencias significativas en el análisis de los tres grupos.

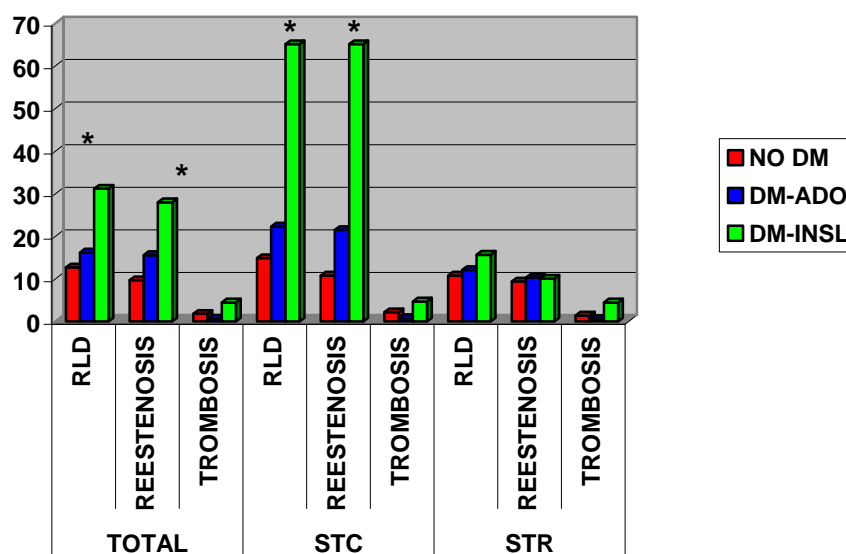
GRAFICO XXIX. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO EN LOS TIPOS DE DIABETICOS



RVD: revascularización lesión diana.

En cuanto al tipo de stent, los DM insulina mostraron una mayor incidencia de revascularización de la lesión diana a expensas de una mayor reestenosis principalmente de los pacientes tratados con STC como se aprecia en el gráfico XXX.

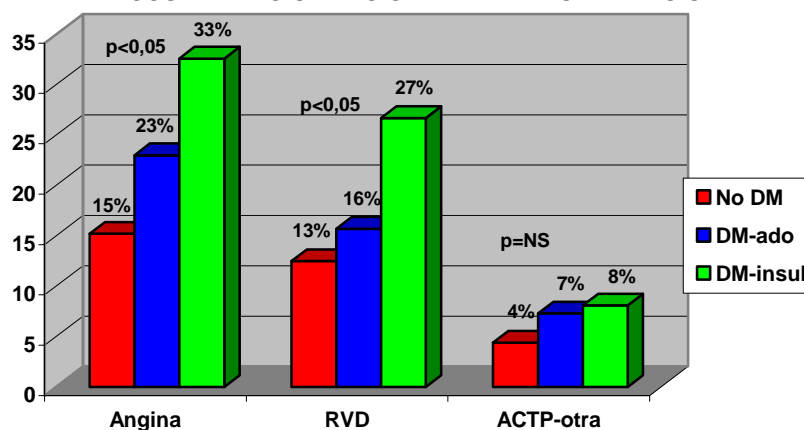
GRAFICO XXX. REVASCULARIZACION SEGUN TIPO STENT Y TIPO DE DIABETICOS



RLD: revascularización de la lesión diana; STC: stent convencional; STR: stent recubierto; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina. * = $p < 0,05$.

En cuanto a la recurrencia de angina en el seguimiento también fue significativamente superior en el grupo de los DM-Insulino principalmente por una mayor RLD aunque un porcentaje se debió a revascularización de otra lesión distinta a la tratada inicialmente, sin diferencias entre los tres grupos.

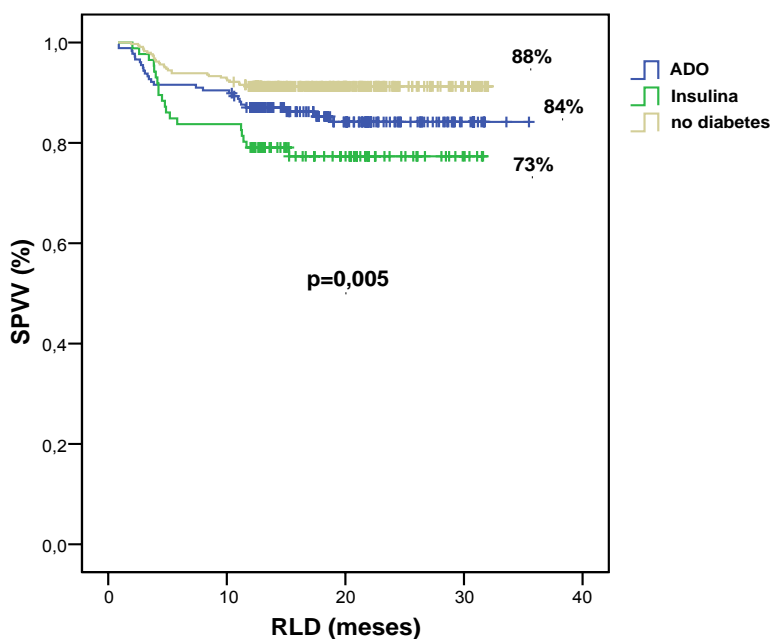
GRAFICO XXXI. ANGINA EN EL SEGUIMIENTO: REVASCULARIZACIÓN LESION DIANA Y A OTRA LESION



RVD: revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSUL: insulina.

Así, como consecuencia de esta mayor reestenosis, la necesidad de nueva **revascularización de la lesión diana fue significativamente superior en diabéticos insulino dependientes** (26,7% frente a 15,7% en DM-ADO y 12,5% en no diabéticos; $p=0,005$) y la probabilidad de no precisar nuevos procedimientos de revascularización a la lesión diana en el seguimiento fue significativamente inferior en los diabéticos insulino dependientes que en los DM-ADO y no diabéticos como se muestra en las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier), en la figura XXXII.

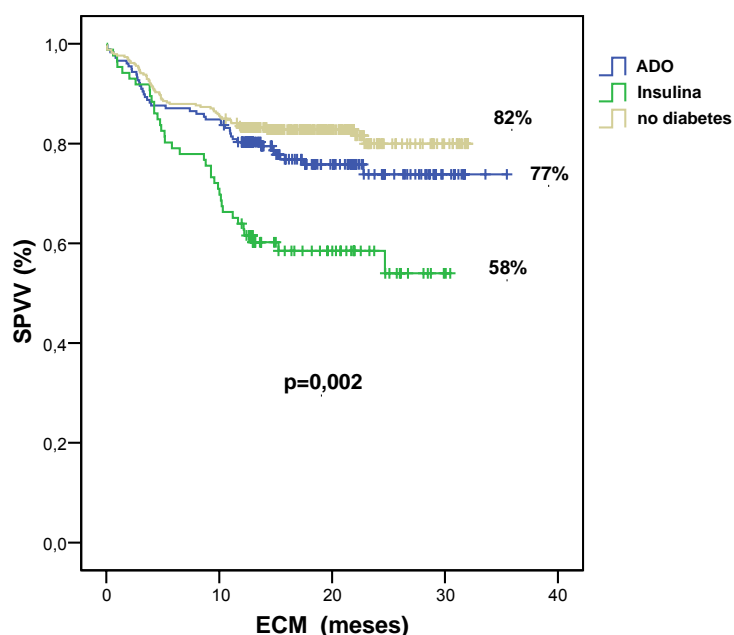
GRAFICO XXXII. SUPERVIVENCIA LIBRE DE NUEVA REVASCLARIZACION LESION DIANA EN TIPOS DIABETICOS



SPVV: supervivencia; RLD: revascularización lesión diana.

En el último seguimiento, el porcentaje de pacientes DM en tratamiento con insulina, vivos sin haber presentado eventos cardiacos (infarto de miocardio, muerte, cirugía o angioplastia coronaria), fue significativamente menor (58,1% frente a 77% en DM-ADO y 81,6% en no diabéticos; $p=0,002$). Si se analizan las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) sin eventos cardiacos (gráfico XXXI), la probabilidad de encontrarse vivo, sin haber precisado ningún nuevo procedimiento de revascularización ni ingreso por infarto fue muy inferior en los pacientes diabéticos.

GRAFICO XXXIII. SUPERVIVENCIA LIBRE EVENTOS EN LOS TIPOS DE DIABETICOS



SPVV: supervivencia; ECM: eventos cardiacos mayores.

6.2. RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS

6.2.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En la tabla 12 A del anexo, se muestran los resultados iniciales (intra-hospitalarios) en diabéticos y no diabéticos.

Como puede observarse no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los factores analizados. El éxito del procedimiento fue ligeramente superior en los diabéticos (99,6% frente a 98,8% en no diabéticos; $p=0,287$) y la supervivencia libre de eventos en el hospital fue ligeramente superior también en los diabéticos (99,2% frente a los no diabéticos 97,7% aunque sin diferencias significativas ($p=0,131$)). La tasa de eventos intra-hospitalarios global fue de 1,6% (2,3% para los no diabéticos y del 0,8% para los diabéticos, sin diferencias significativas). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, incidencia de angina e infarto, cuando se tomaron cada una de estas por separado, en el grupo de diabéticos y no diabéticos. Ocurrió trombosis aguda intrastent en 9 pacientes del grupo total, 7 pacientes no diabéticos (2,1%) y 2 pacientes diabéticos (0,8%),

sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,190$). La trombosis del STR ocurrió en 2 pacientes no diabéticos y en ninguno de los diabéticos. Así, la trombosis del STC se observó en 5 pacientes no diabéticos (1,5%) y en 2 pacientes diabéticos (0,8%), $p=0,214$.

Así, la necesidad de una nueva revascularización de la lesión diana (RLD) fue de 1,5% en el grupo total, 2,1% para los no diabéticos y 0,8% para los diabéticos, $p=0,195$. No hubo complicaciones hemorrágicas.

TABLA VII (Extracto tabla 12 A). Resultados intrahospitalarios de diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Result angiográfico óptimo	602(99.2%)	339(98.8%)	263(99.6%)	0.287
Eventos.Hospital	10(1.6%)	8(2.3%)	2(0.8%)	0.131
Mortalidad.hospital	1(0.2%)	0(0.3%)	1(0%)	0.380
Angina	2(0.3%)	1(0.3%)	1(0.4%)	0.852
IAM	8(1.3%)	7(2%)	1(0.4%)	0.075
Trombosis total	9(1.5%)	7(2.1%)	2(0.8%)	0.190
Trombosis STC	7(1.2%)	5(1.5%)	2(0.8%)	0.423
Trombosis STR	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0.214
Reestenosis total	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	9(1.5%)	7(2%)	2(0.8%)	0.195
Cirugía cardiaca	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0.214
Complic .Hemorrágicas	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial y sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; STC y STR: stent convencional y recubierto.

6.2.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS

Cuando se realizó una asociación lineal de diabéticos-Insulina, diabéticos-ADO y no diabéticos, se observó que el ser insulín dependiente asociaba una mayor tendencia a presentar más eventos en el hospital (1,2%) que los diabéticos-ADO (0,6%) pero inferior a los no diabéticos (2,3%). Solamente un paciente presentó trombosis aguda a expensas del STC como se puede ver en la tabla 12 B.

6.3. RESULTADOS CLINICOS DESDE EL ALTA A UN MES DE SEGUIMIENTO

6.3.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 13 A del anexo, muestra los resultados en este periodo. Como puede observarse, aquí si existen diferencias entre diabéticos y no diabéticos a expensas de una peor evolución de los diabéticos que presentaron una tasa de eventos cardiacos mayores significativamente superior (3,8% frente al 0,9% en no diabéticos; $p=0,014$).

El principal evento fue la angina con reingreso, que se observó en 7 pacientes diabéticos (2,7%) y 2 pacientes no diabéticos (0,6%, $p=0,037$). Reingresaron con Infarto Agudo de Miocardio (IAM) 4 pacientes, uno (0,3%) no diabético y 3 diabéticos (1,1%). No hubo ningún fallecido al mes del procedimiento y tampoco se observó ninguna trombosis del STC pero sí 5 trombosis del STR (4 en pacientes diabéticos (1,5%) y una en no diabéticos (0,3%), sin diferencias significativas, $p=0,098$. Al mes sólo se observó una reestenosis del STC, y fue exclusivamente a expensas del grupo de diabéticos que ocurrió en dos pacientes (0,8%).

Así, la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD) fue significativamente superior en diabéticos (2,3% frente a 0,3% en no diabéticos; $p=0,023$).

6.3.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS

En cuanto a los diabéticos en tratamiento con insulina, se observó una incidencia significativamente superior de eventos mayores al mes de seguimiento (4,7% frente a 3,4% en los DM-ADO y 0,9% en no diabéticos; $p=0,039$), como se puede ver en la tabla 13 B, aunque cuando se analizó por separado, en los tres grupos, la mortalidad, angina con reingreso e infarto agudo de miocardio, ninguna mostró diferencias significativas, luego el exceso de eventos se debió exclusivamente a la necesidad de nueva RLD por la incidencia de trombosis y/o reestenosis.

Se observó una tasa significativamente superior de trombosis del STR (tres pacientes diabéticos-insulina (3,5%) frente a un paciente diabético-ADO (0,6%) y un paciente no diabético (0,3%); $p=0,012$); y de la necesidad de revascularizar la lesión diana (RLD) (en los DM-insulina fue de 3,5% frente a 1,7% en los DM-ADO y 0,3% en no diabéticos; $p=0,034$).

6.4. RESULTADOS CLINICOS DESDE UN MES AL SEXTO MES DE SEGUIMIENTO.

6.4.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En la tabla 14 A del anexo, se recogen los eventos desde la última revisión realizada al mes del mes del implante hasta el sexto mes de seguimiento.

Se encontraban asintomáticos y sin precisar nueva intervención, el 87,1% de los pacientes diabéticos y el 90,7% de los no diabéticos ($p=0,164$). Lo que supone un incidencia de eventos global del 10,9%, donde los diabéticos tuvieron una tasa de eventos cardiacos mayores del 12,9% y los no diabéticos del 9,3%, sin diferencias significativas. La clínica más frecuente que presentaron los pacientes que precisaron nueva revascularización del vaso diana o de otro segmento fue la angina estable en el 11% de los pacientes diabéticos y en el 8,7% de los no diabéticos, sin diferencias significativas ($p=0,356$). Al sexto mes, sólo se encontró una trombosis del STR (en un no diabético) que representó el 0,2% del total. Sin embargo, la incidencia de reestenosis clínica ocurrió en 51 pacientes (8,4%), 40 pacientes con STC (6,6%) y 11 pacientes con STR (1,8%). Así, la incidencia de reestenosis clínica total en el grupo de los no diabéticos fue de 6,7% y en los diabéticos del 10,6% ($p=0,086$). Sin embargo no hubo diferencias significativas en la incidencia de reestenosis del STR para diabéticos y no diabéticos (1,9% frente a 1,7% no diabéticos; $p=0,895$); y tampoco las hubo para el STC (8,7% frente a 5% en no diabéticos; $p=0,064$).

Como es de esperar la necesidad de una nueva RLD fue superior para los diabéticos aunque sin relevancia estadística (10,6% frente a 6,4% en no diabéticos; $p=0,063$).

Hay que subrayar que parte de la sintomatología de ingreso no se debió exclusivamente a la necesidad de realizar una nueva RLD, ya que 12 pacientes (2%) precisaron una angioplastia a una localización distinta de la inicial (sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos).

TABLA VIII. (Extracto tabla 14 A). Resultados en el intervalo de 1 a 6 meses de pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Eventos	541(89.1%)	311(90.7%)	230(87.1%)	0.164
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	59(9.7%)	30(8.7%)	29(11%)	0.356
IAM	6(1%)	2(0.6%)	4(1.5%)	0.250
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0.380
Reestenosis total	51(8.4%)	23(6.7%)	28(10.6%)	0.086
Reestenosis STC	40(6.6%)	17(5%)	23(8.7%)	0.064
Reestenosis STR	11(1.8%)	6(1.7%)	5(1.9%)	0.895
Nueva RLD	50(8.2%)	22(6.4%)	28(10.6%)	0.063
ACTP-otra lesión	12(2%)	6(1.7%)	6(2.3%)	0.646

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE).; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

6.4.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS

En lo que se refiere a los diabéticos insulino dependientes, y como se puede observar en la tabla 14 B, aunque la forma de presentación clínica más frecuente para los que precisaron nueva revascularización fue la angina, la presentación como infarto agudo de miocardio fue significativamente superior en estos pacientes en comparación con los otros grupos, así 4 pacientes insulino dependientes (4,7%) ninguno en tratamiento con ADO y 2 no diabéticos (0,6%) reingresaron con IAM como consecuencia del fallo del vaso diana; $p=0,001$). La supervivencia libre de eventos fue ligeramente inferior para este subgrupo de pacientes (83,7% en DM-Insulina frente a 88,8% en los DM-ADO y 90,7% en no diabéticos; $p=0,177$), aunque sin relevancia estadística. No hubo trombosis de ningún dispositivo en los DM-Insulina, sin embargo, se observó que la reestenosis total en el 6º mes del seguimiento fue significativamente superior para los DM-insulina (16,3% frente a 7,9% en los DM-ADO y 6,7% en no diabéticos; $p=0,011$); aunque no se observaron diferencias significativas cuando se analizó cada tipo de dispositivo por separado, STR y STC, para los tres grupos, como se aprecia en la tabla 9 B. Finalmente, la necesidad de nueva RLD fue significativamente superior en los insulino dependientes (16,3% frente a 7,9% en los DM-ADO y 6,4% en no diabéticos; $p=0,012$).

TABLA IX. (Extracto tabla 14 B). Resultados intervalo de 1 a 6 meses de pacientes no diabéticos y tipo diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM- INSULINA (n=86)	P
Eventos	541(89.1%)	311(90.7%)	158(88.8%)	72(83.7%)	0.177
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	59(9.7%)	30(8.7%)	20(11.2%)	9(10.5%)	0.640
IAM	6(1%)	2(0.6%)	0(0%)	4(4.7%)	0.001
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.923
Reestenosis total	51(8.4%)	23(6.7%)	14(7.9%)	14(16.3%)	0.011
Reestenosis STC	40(6.6%)	17(5%)	13(7.3%)	10(11.6%)	0.075
Reestenosis STR	11(1.8%)	6(1.7%)	1(0.6%)	4(4.7%)	0.065
Nueva RLD	50(8.2%)	22(6.4%)	14(7.9%)	14(16.3%)	0.012

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE); IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

6.5. RESULTADOS CLÍNICOS DESDE LOS 6 HASTA LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO.

6.5.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En la tabla 15 A del anexo, se recogen los eventos desde la última revisión realizada al 6º mes del implante hasta los 12 meses de seguimiento.

Se realizó valoración clínica a los 12 meses en el 100% de los pacientes.

Durante este período la incidencia de eventos fue significativamente superior para los diabéticos (15,9% frente a 6,7% en no diabéticos; $p=0,001$). La angina fue la forma de presentación clínica más frecuente en el fallo del vaso diana y significativamente superior para los diabéticos (15,5% frente a 6,1% en no diabéticos; $p=0,001$). La presentación como Infarto agudo de miocardio fue muy pequeña y no hubo ningún éxito.

En cuanto a la trombosis tardía del STR sólo ocurrió en un paciente, el cual era diabético y no hubo ninguna trombosis del STC a los 12 meses.

La reestenosis clínica tuvo mayor expresión, con una incidencia del 6,2% en el grupo total (9,8% en los diabéticos y 4,4% en los no diabéticos; $p=0,276$). La reestenosis del STC apareció en 15 pacientes del grupo total (3,4%), 8 no diabéticos (2,4%) y 7 diabéticos (6%), sin diferencias estadísticamente significativas). La reestenosis del STR apareció en 17 pacientes del grupo total (2,8%), 7 no diabéticos (2%) y 10 diabéticos (3,8%), sin diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco hubo diferencias relevantes en la necesidad de nueva RLD en ambos grupos, aunque se apreció una ligera tendencia a mayor reintervención en los diabéticos (6,8% frente a 4,4% en los no diabéticos; $p=0,191$).

Cabe destacar que los diabéticos precisaron, de forma significativa una nueva intervención a otra lesión distinta a la original, bien por progresión de la enfermedad coronaria o por aparición de una nueva placa aterosclerótica. Ocurrió en 12 pacientes diabéticos (4,5%) y sólo en 3 no diabéticos (0,9%) con $p=0,004$.

GRAFICO XXXIV. TASA ACUMULADA DE REVASCULARIZACION LESION DIANA EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS

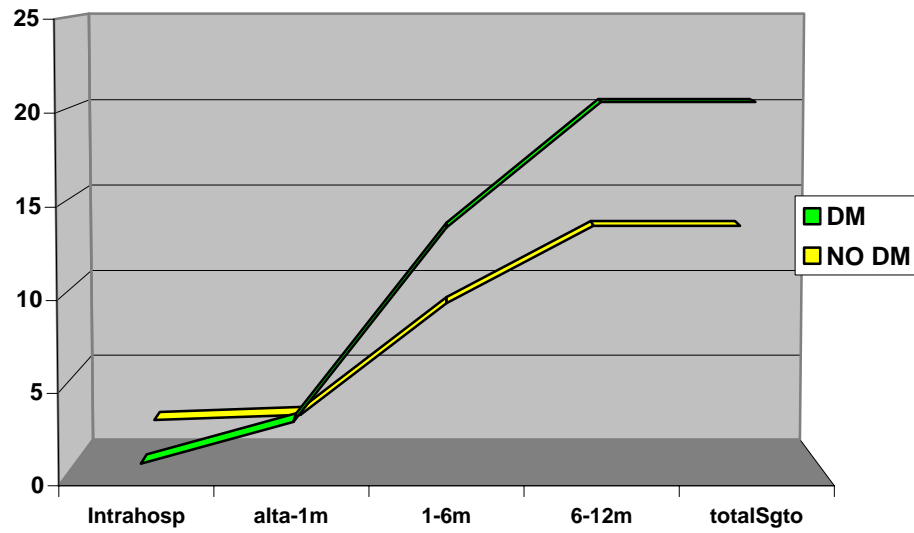
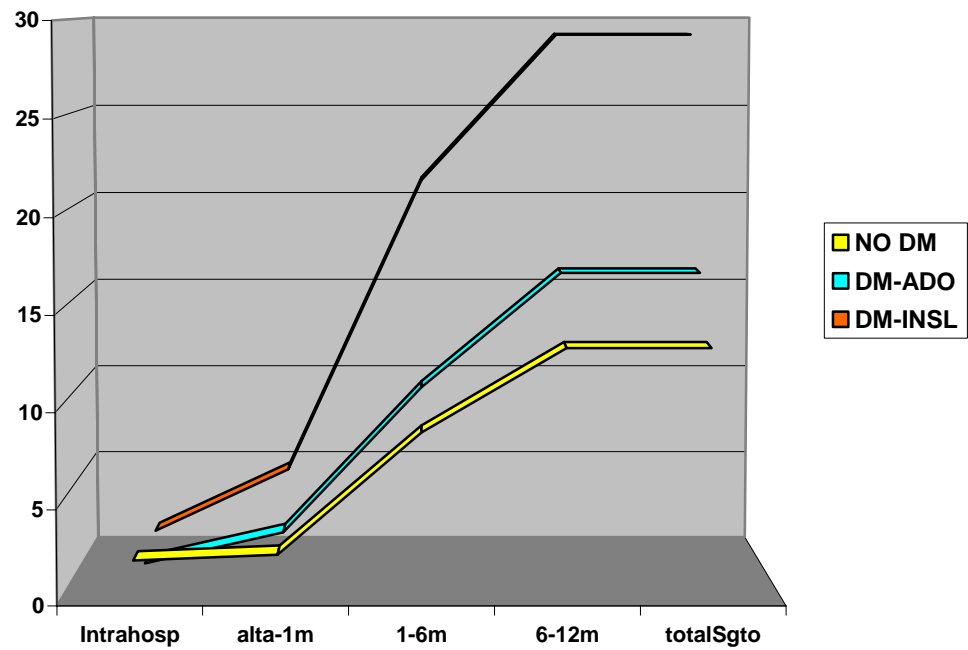


GRAFICO XXXV. TASA ACUMULADA REVASCULARIZACION LESION DIANA EN LOS TIPOS DE DIABETICOS



ahosp: intrahospitalario; totalSgto: total seguimiento

Intr

Intrahosp: intrahospitalario; Alta-1m: período alta hasta un mes. 1-6m: período 1mes hasta 6 meses; 6-12m: período desde 6 a 12 meses; TotalSgto: total seguimiento; DM;diabéticos; ADO:antidiabéticos orales; INSL: insulina.

6.5.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En cuanto al análisis de los tres grupos, y como muestra la tabla 15 B del anexo, se observó una clara peor evolución en los diabéticos insulino dependientes, con una incidencia de eventos significativamente superior (24,4% frente a 11,8% en los DM-ADO y 6,7% en no diabéticos; $p=0,001$) a expensas, fundamentalmente, de la clínica de angina con isquemia documentada y de la reestenosis de ambos dispositivos, sobre todo del STR. La incidencia global de reestenosis clínica en los insulino dependientes fue del 8,1% (frente a 6,2% en los DM-ADO y 4,4% en no diabéticos; $p=0,342$); en el grupo del STC, la RLD global fue del 3,6% (frente a 6,8% en los DM-ADO y 2,4% en no diabéticos; $p=0,130$); y en el STR del 7% (frente a 2,2% en los DM-ADO y 2,2% en no diabéticos; $p=0,040$); Como se puede apreciar la reestenosis del STR fue significativamente superior en el grupo de los insulino dependientes con respecto a los otros dos grupos, apreciación no presente en el STC.

También hubo mayor tendencia, aunque sin relevancia estadística, en los insulino dependientes en la necesidad de nueva RLD aunque esta no fue la única causa de angina ya que revascularización de otro segmento distinto al tratado inicialmente fue significativamente superior en diabéticos-Insulina (5,8% frente a 3,9% en DM-ADO y 0,9% en no diabéticos; $p=0,010$).

7. RESULTADOS CLINICOS SEGUN LOS PACIENTES ESTEN TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO O AMBOS TIPOS DE STENT (MIXTO).

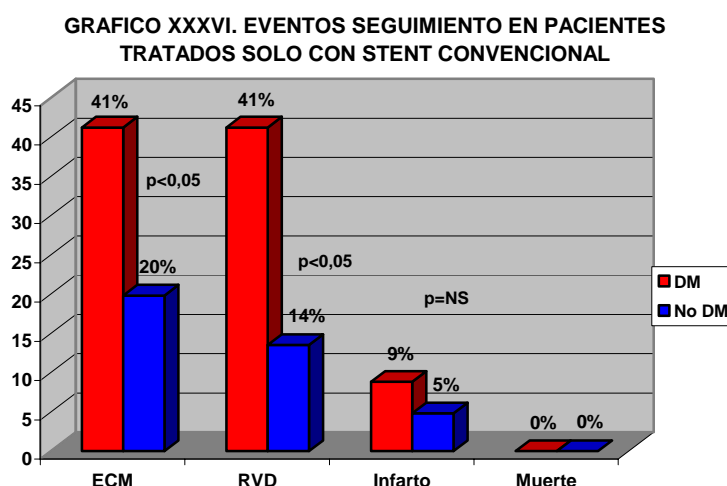
7.1. RESULTADOS GLOBALES O ACUMULADOS DE TODO EL SEGUIMIENTO PARA LOS GRUPOS DE STC, STR Y MIXTO.

7.1.1. EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

Los resultados se muestran en la tabla 16 A.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SÓLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos y 68 diabéticos. Como se observa en la tabla 16 A del anexo y en el gráfico XXXVI, los diabéticos presentaron mayor incidencia de eventos totales durante todo el seguimiento (41,2% frente a 19,8% en no diabéticos; $p=0,001$). La angina fue la principal manifestación clínica de la necesidad de una nueva revascularización y además fue también superior en diabéticos (33,8% frente a 16,7% en no diabéticos; $p=0,006$); La necesidad de angioplastia a otra lesión distinta a la tratada inicialmente también debutó como angina y fue significativamente superior en los diabéticos, como se observa en el gráfico XXXVIII. Cuando el reingreso se debió a infarto agudo de miocardio, los diabéticos mostraron una tendencia superior (8,8% frente a 4,8% en no diabéticos; $p=262$).

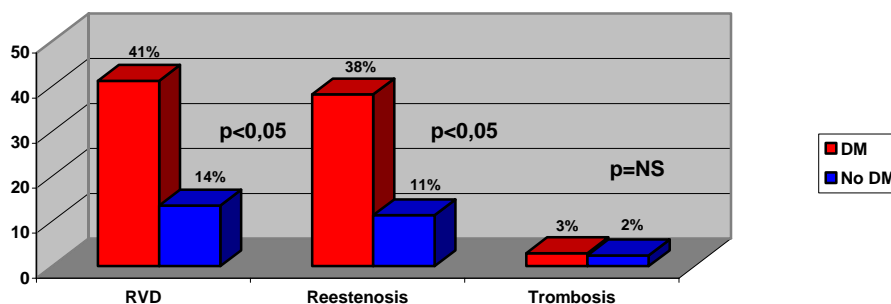


ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

La trombosis del STC en todo el seguimiento fue similar para diabéticos y no diabéticos, con una incidencia total del 3,1%, que analizado por separado fue 3,2% en no diabéticos y 2,9% en diabéticos con $p=0,929$.

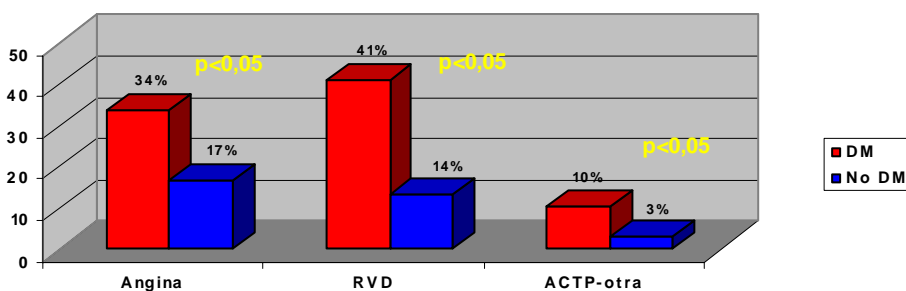
La reestenosis del STC en todo el seguimiento fue significativamente superior para los diabéticos (38,2% frente a 11,1% en no diabéticos; $p=0,001$) con una incidencia en el grupo total de 20,6%.(gráfico XXXVII).

GRAFICO XXXVII. REVASCULARIZACION EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL



RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

GRAFICO XXXVIII. ANGINA EN EL SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL



RVD:

revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

La necesidad de una reintervención de la lesión tratada fue significativamente superior para los diabéticos (38,2% frente a 15,9% de los no diabéticos; $p=0,001$) y la necesidad de realizar una angioplastia a otro segmento distinto del inicial también fue superior en diabéticos (10,3% frente a 3,2% en no diabéticos; $p=0,041$).

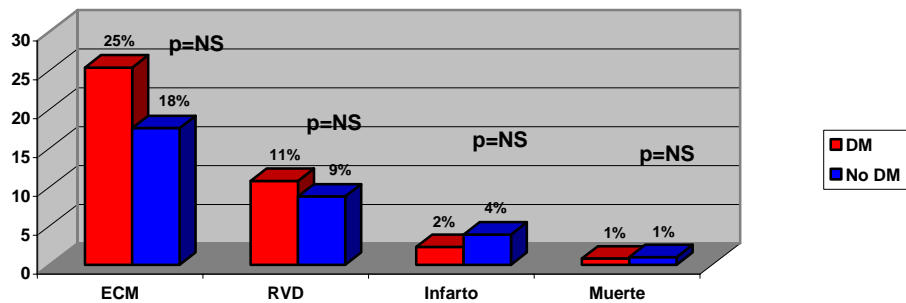
Así, la supervivencia libre de eventos en los pacientes que sólo se revascularizaron con STC, es decir, la probabilidad de estar vivo y asintomático, sin haber presentado angina o infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue significativamente inferior en diabéticos (58,8% frente a no diabéticos 80,2%; $p=0,001$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos y 130 diabéticos. Como se observa en la tabla 16 A del anexo y en el gráfico XXXIX, la evolución clínica de

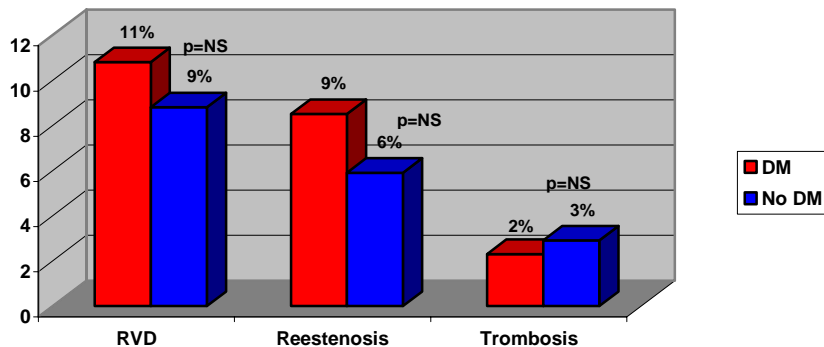
diabéticos y no diabéticos fue similar ya que no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, para ninguna de las variables, en el total del seguimiento. Sin embargo, hubo una tendencia superior en diabéticos en: incidencia total de eventos (25,4% frente a no diabéticos 17,6%; $p=0,158$); angina en el seguimiento (23,1% frente a no diabéticos 17,3%; $p=0,071$); trombosis del STR en el seguimiento (2,3% frente a no diabéticos 2,9%; $p=0,763$; con una incidencia total de 2,6%); reestenosis del STR en el seguimiento (8,5% frente a no diabéticos 5,9%; $p=0,445$; con una incidencia total de 7,4%) y necesidad de una nueva revascularización a la lesión diana (12,3% frente a no diabéticos 9,8%; $p=0,548$; con una incidencia total de 11,2%) y revascularización a otra lesión distinta de nueva formación o por progresión de una placa previa (6,2% frente a no diabéticos 3,9%; $p=0,446$). Gráficos XL y XLI.

GRAFICO XXXIX. EVENTOS SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT RECUBIERTO



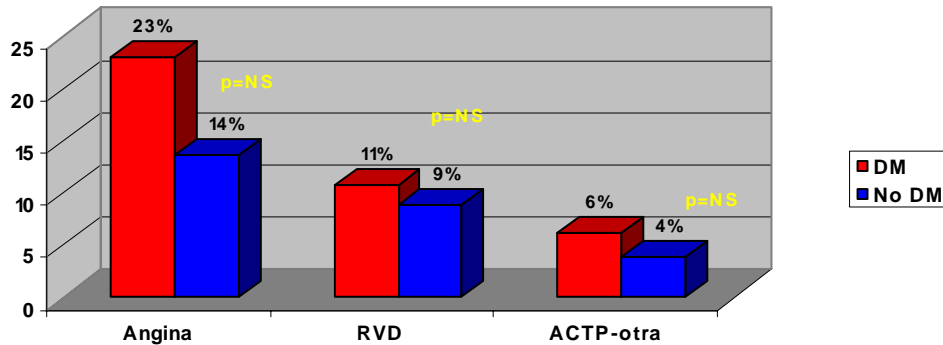
ECM: eventos cardiacos mayores; RLD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

GRAFICO XL. REVASCULARIZACIÓN SEGUIMIENTO SOLO EN PACIENTES TRATADOS CON STR



RLD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

GRAFICO XLI. ANGINA SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT RECUBIERTO



RLD:

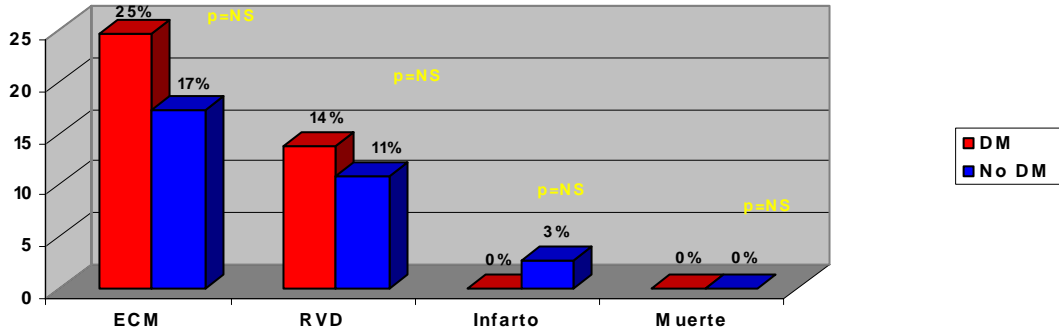
Revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

Hubo dos muertes en el seguimiento de los pacientes tratados con STR, un paciente diabético y otro no diabético, lo que supone una incidencia total de éxitus del 0,9%. La incidencia total de infarto en el seguimiento fue del 3% y la de angina del 19%. Así, la supervivencia libre de eventos en los pacientes que sólo se revascularizaron con STR, es decir, la probabilidad de estar vivo y asintomático sin haber presentado angina, infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue inferior en diabéticos (74,6% frente a no diabéticos 82,4%; $p=0,158$) aunque sin significación estadística.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

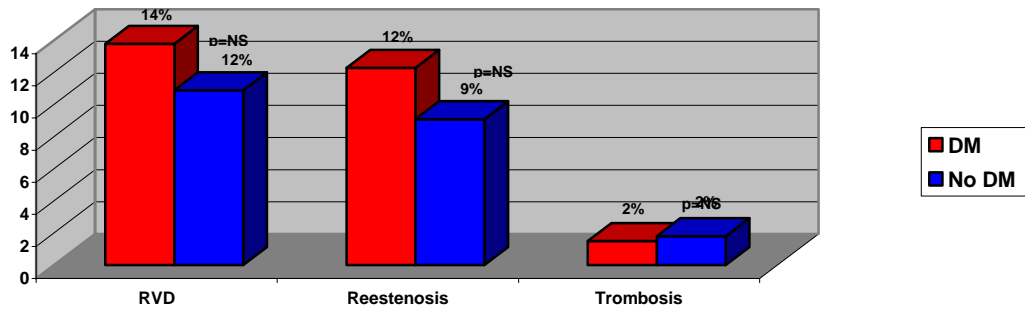
Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos y 65 diabéticos. Como se observa en la tabla 15 A del anexo y en el gráfico XLII, la evolución de diabéticos y no diabéticos es similar ya que no se hallaron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones aunque sí que se observó una mayor tendencia en pacientes diabéticos en: la incidencia de eventos cardiacos (24,6% frente a 17,3% de los no diabéticos; $p=0,241$); angina como síntoma clínico de necesidad de una nueva angioplastia (24,6% frente a 15,5% de los no diabéticos; $p=0,134$); reestenosis total en el seguimiento, con una incidencia total 10,3% (diabéticos 12,3% frente a no diabéticos 9,1%; $p=0,498$) y necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (13,8% frente a 11,8% de los no diabéticos; $p=0,696$; con una incidencia total del 12,6%) así como de otra lesión distinta a la inicial (7,7% frente a 5,5% de los no diabéticos; $p=0,556$). La trombosis total en el seguimiento fue del 1,7% y muy similar en ambos grupos, 1,5% en diabéticos y 1,8% en no diabéticos ($p=0,890$). Gráficos XLII y XLIV.

GRAFICO XLII. EVENTOS SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES TRATADOS CON AMBOS TIPOS DE STENT



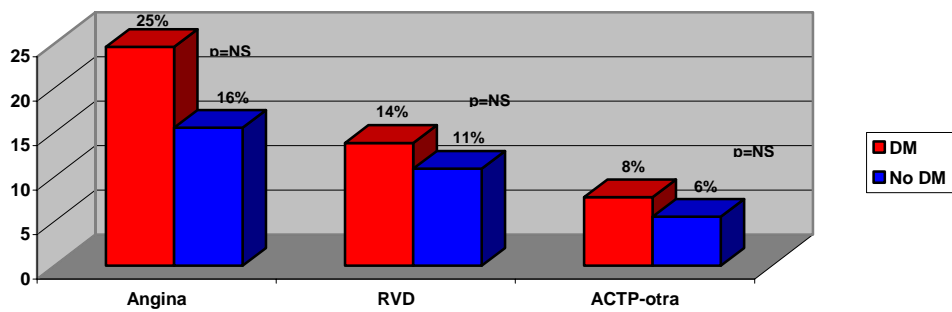
ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

GRAFICO XLIII. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON AMBOS TIPOS DE STENT



RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos.

GRAFICO XLIV. ANGINA SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES TRATADOS CON AMBOS TIPOS DE STENT

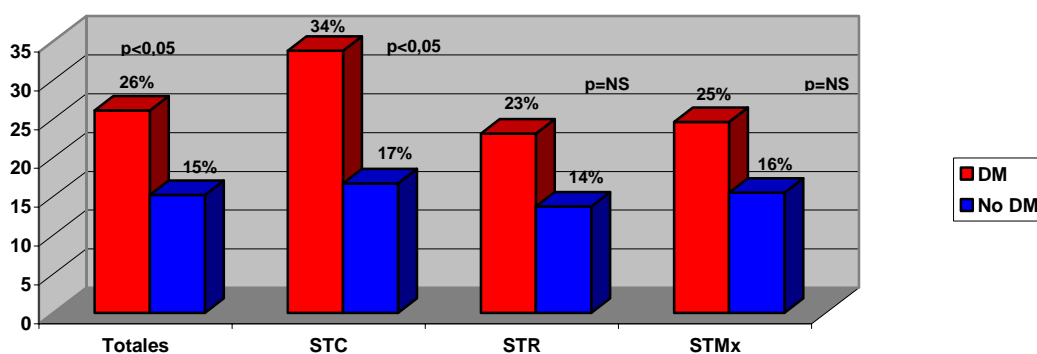


RVD: revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

No hubo éxitos. La incidencia total de infarto agudo de miocardio fue del 1,7% y de la angina del 18,9%. El gráfico XLV muestra la angina total y por grupos de tratamiento.

Así, la supervivencia libre de eventos en los pacientes que se revascularizaron con los dos tipos de dispositivos, es decir, la probabilidad de estar vivo y asintomático sin haber presentado angina, infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue inferior en diabéticos (75,4% frente a no diabéticos 82,7%; $p=0,158$) aunque sin significación estadística.

GRAFICO XLV. ANGINA EN EL SEGUIMIENTO SEGUN EL TIPO DE STENT UTILIZADO



ST

C: stent convencional; STR: stent recubierto; STMx: ambos tipos de dispositivos; DM: diabéticos.

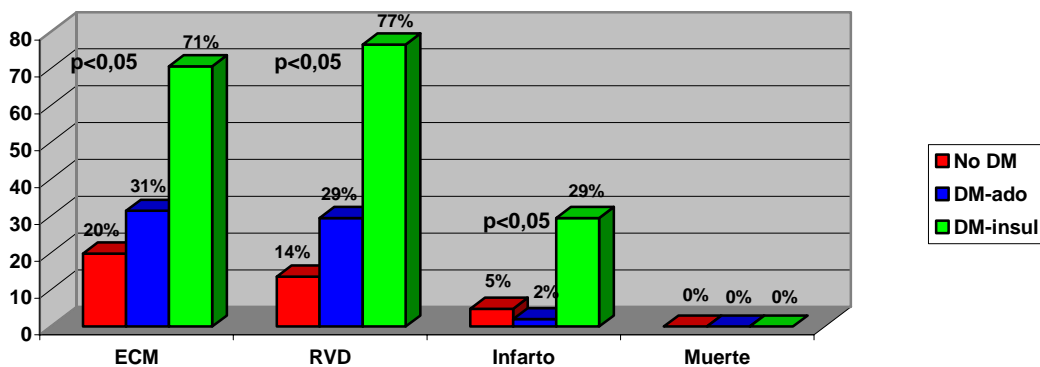
7.1.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SÓLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos, 51 diabéticos-ADO Y 17 diabéticos-INSULINA. Como se observa en la tabla 15 B del anexo y en el gráfico XLVI, los diabéticos en tratamiento con insulina que fueron revascularizados sólo con STC tuvieron una evolución en el seguimiento significativamente peor, con mayor incidencia de: eventos cardiacos totales (70,6% frente a 31,4% DM-ADO y 19,8% de los no diabéticos; $p=0,001$); angina (41,2% frente a 31,4% DM-ADO y 16,7% de los no diabéticos; $p=0,017$); infarto agudo de miocardio (29,4% frente a 2% DM-ADO y 4,8% de los no diabéticos;

p=0,718); reestenosis del STC (70,6% frente a 27,5% DM-ADO y 11,1% de los no diabéticos; p=0,001); y necesidad de reintervenir la lesión tratada (76,5% frente a 29,4% DM-ADO y 14,3% de los no diabéticos; p=0,001).

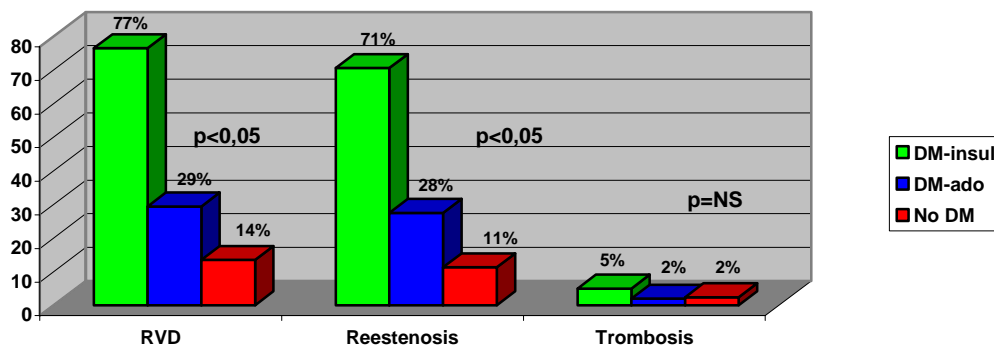
GRAFICO XLVI. EVENTOS SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL Y TIPOS DE DIABETICOS



ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de trombosis del STC, aunque presentó una tendencia superior en el grupo de los no diabéticos, y tampoco las hubo en la necesidad de tratar una lesión distinta a la inicial, aunque con tendencia superior en los diabéticos insulino-dependientes. Gráficos XLVII y XLVIII.

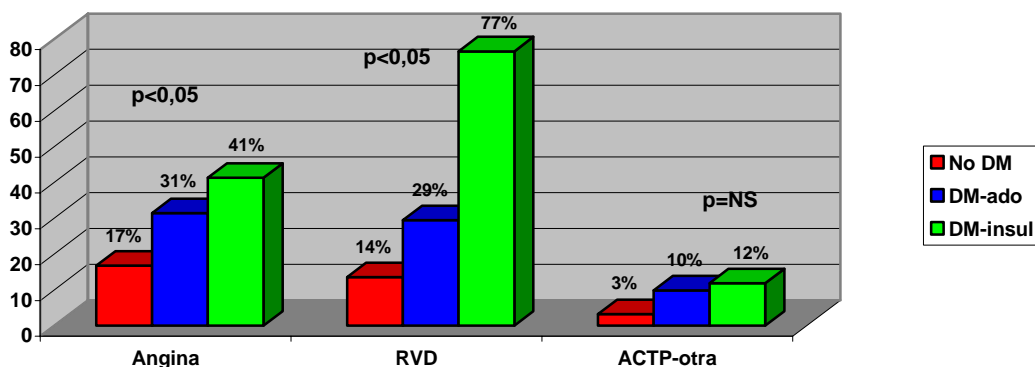
GRAFICO XLVII. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT CONVENCIONAL Y TIPOS DIABETICOS



;RLD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

La incidencia total de muerte, infarto y angina fueron 0%, 6,2% y 22,7% respectivamente. La incidencia total de trombosis y de reestenosis del STC fue del 3,1% y 20,6%, respectivamente. Así, 46 de 194 pacientes (23,7%) precisaron una nueva RLD.

GRAFICO XLVIII. ANGINASEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON STENT CONVENCIONAL Y TIPOS DIABETICOS



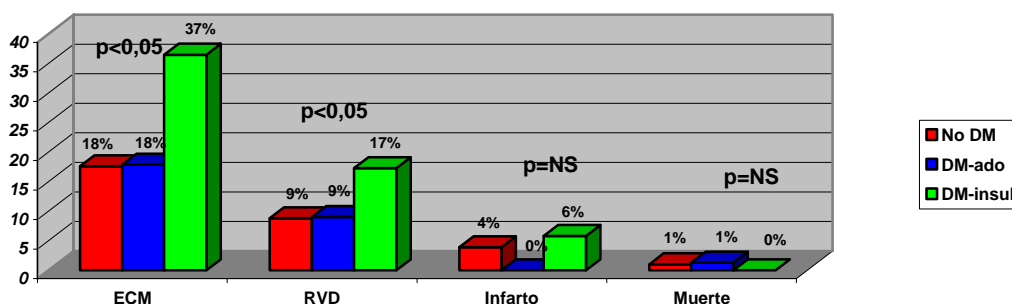
RVD: revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

Así, la supervivencia libre de eventos de los pacientes DM-insulinodependientes que sólo se revascularizaron con STC, es decir, la probabilidad de que un DM-insulino esté vivo y asintomático, sin haber presentado angina, infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue significativamente inferior 29,4% comparado con los DM-ADO (68,6%) y los no diabéticos 80,2% con $p=0,001$.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos, 78 diabéticos-ADO Y 52 diabéticos-INSULINA. Como se observa en la tabla 15 B del anexo y en los gráficos XLIX-LI, en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina hubo una incidencia significativamente superior del evento combinado (muerte, infarto, angina y nueva RLD en el seguimiento) (36,5% en DM-insulina frente a 17,9% en DM-ADO y 17,6% en no diabéticos; $p=0,016$) que analizadas por separado, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, infarto agudo de miocardio, ni nueva reintervención de la lesión diana, por lo que las diferencias se atribuyeron exclusivamente a la mayor incidencia de angina en el seguimiento en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina (30,8% en DM-insulina frente a 17,9% en DM-ADO y 13,7% en no diabéticos; $p=0,037$).

GRAFICO XLIX. EVENTOS SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT RECUBIERTO Y TIPOS DIABETICOS



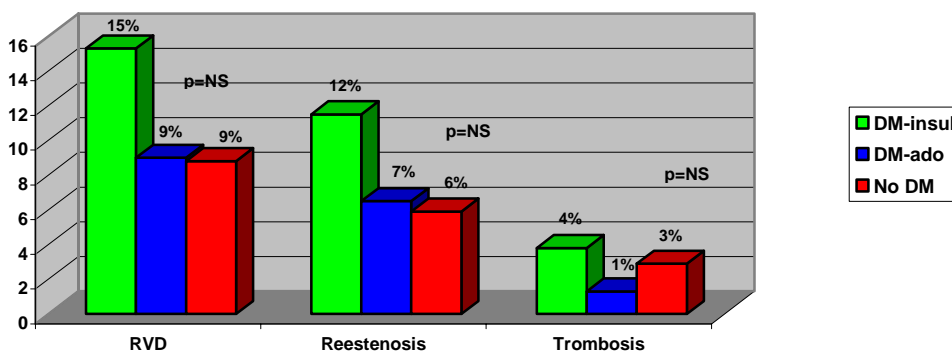
ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

Aunque estos pacientes estuvieron más sintomáticos, no se encontró un mayor número de intervenciones a otra lesión distinta a la tratada inicialmente (5,8% en DM-insulina frente a 6,4% en DM-ADO y 3,9% en no diabéticos; p=0,738).

La incidencia total de trombosis en el seguimiento fue de 2,6% (3,8% en DM-insulina frente a 1,3% en DM-ADO y 2,9% en no diabéticos; p=0,644) y la incidencia total de reestenosis en el seguimiento fue de 7,4% (11,5% en DM-insulina frente a 6,5% en DM-ADO y 5,9% en no diabéticos; p=0,418), ambos con una mayor tendencia en los insulino dependientes.

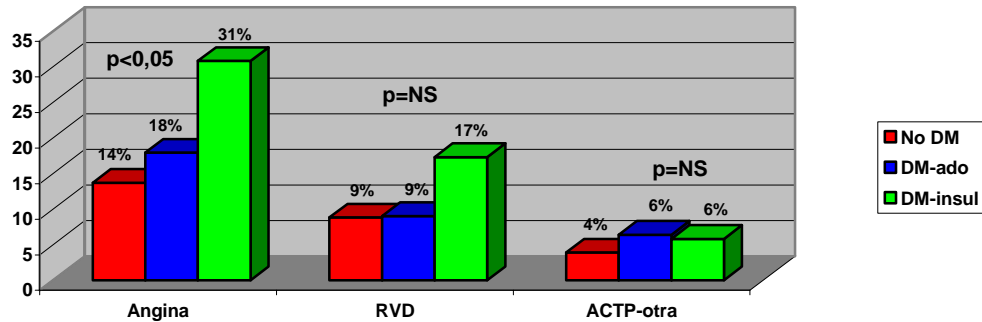
La incidencia total de nueva RLD en el seguimiento fue del 11,2% (17,3% en DM-insulina frente a 9% en DM-ADO y 9,8% en no diabéticos; p=0,281) con una mayor expresión en los DM-insulino aunque sin relevancia estadística.

GRAFICO L. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO SOLO EN PACIENTES TRATADOS CON STENT RECUBIERTO Y TIPOS DIABETES



RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

GRAFICO LI. ANGINA SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS SOLO CON STENT RECUBIERTO Y TIPOS DE DIABETICOS



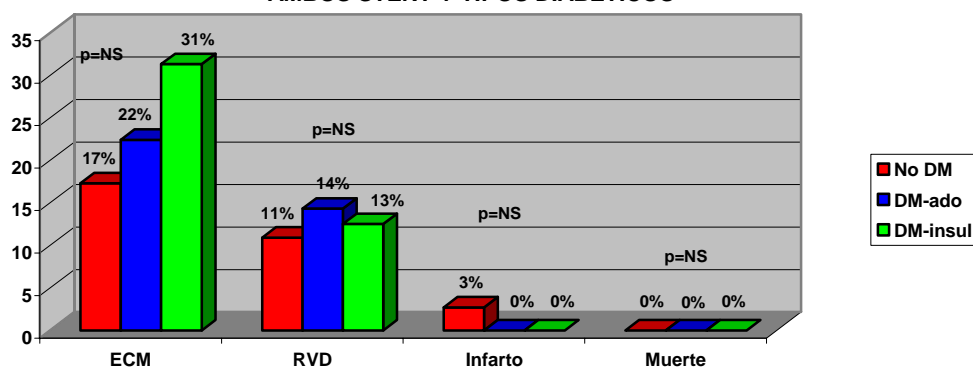
RVD: revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

Así, la supervivencia libre de eventos de los pacientes DM-insulinodependientes que sólo se revascularizaron con STR, es decir, la probabilidad de que un DM-insulino esté vivo y asintomático, sin haber presentado angina, infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue significativamente inferior 63,5% comparado con los DM-ADO (82,1%) y los no diabéticos 82,4% con $p=0,016$.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos, 49 diabéticos-ADO Y 16 diabéticos-INSULINA. Como se observa en la tabla 15 B y en los gráficos LII-LV, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los DM-insulina, DM-ADO y no diabéticos se observa una tendencia superior en diabéticos en tratamiento con insulina en: la incidencia de eventos cardiacos mayores (31,3% frente a 22,4% de DM-ADO y 17,3% de los no diabéticos; $p=0,375$) y en la aparición de angina como motivo de reingreso.

GRAFICO LII. EVENTOS SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON AMBOS STENT Y TIPOS DIABETICOS

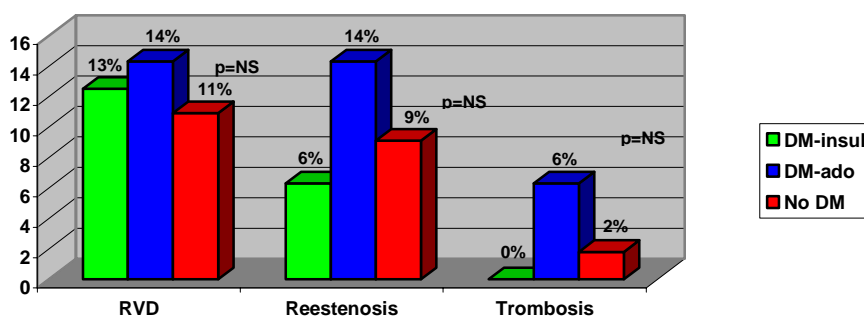


ECM: eventos cardiacos mayores; RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

La incidencia total de trombosis en el seguimiento fue de 1,7% (6,3% en DM-insulina frente a 0% en DM-ADO y 1,8% en no diabéticos; $p=0,245$) con una mayor tendencia en los insulino dependientes y la incidencia total de reestenosis en el seguimiento fue de 10,3% (6,3% en DM-insulina frente a 14,3% en DM-ADO y 9,1% en no diabéticos; $p=0,521$), en este caso la tendencia fue superior para los DM-ADO.

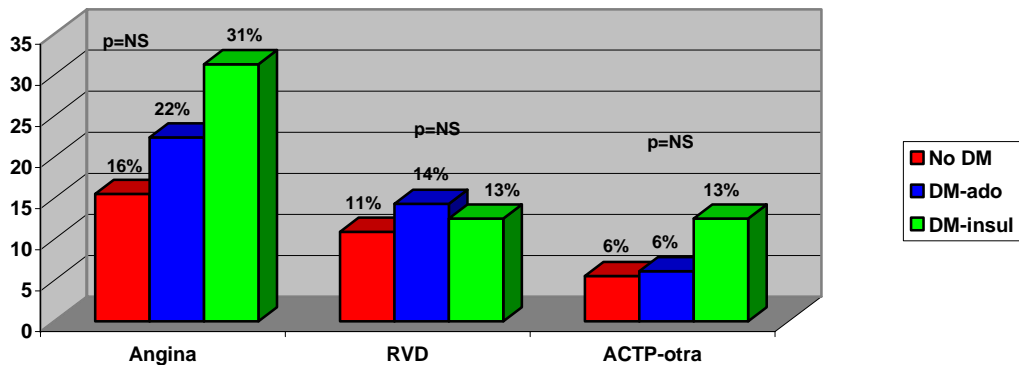
La incidencia total de nueva RLD en el seguimiento fue del 12% (12,5% en DM-insulina frente a 14,3% en DM-ADO y 11,8% en no diabéticos; $p=0,910$) con una mayor expresión en los DM-ADO, debido a una mayor reestenosis intrastent, aunque sin relevancia estadística.

GRAFICO LIII. REVASCULARIZACION SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON AMBOS STENT Y TIPOS DIABETICOS



RVD: revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; Insul: insulina.

GRAFICO LIV. ANGINA SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON LOS DOS STENT Y TIPOS DIABETICOS

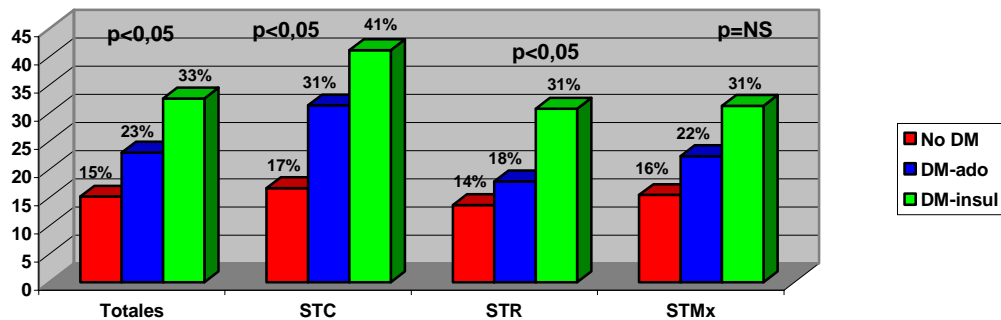


RVD:

revascularización lesión diana; ACTP-otra: angioplastia a otra lesión; DM: diabéticos.

La necesidad de realizar otra revascularización de un segmento no tratado también fue superior en los DM-insulino (12,5% en DM-insulina frente a 6,1% en DM-ADO y 5,5% en no diabéticos; $p=0,554$) aunque sin diferencias significativas puede explicar la mayor proporción de pacientes insulino dependientes con angina.

GRAFICO LV. ANGINA SEGUIMIENTO EN FUNCION DEL STENT IMPLANTADO Y TIPOS DE DIABETICOS



STC:

stent convencional; STR: stent recubierto; STMx: ambos tipos de dispositivos; DM: diabéticos.

Así, la supervivencia libre de eventos de los pacientes DM-insulino dependientes que se revascularizaron con STR y SRC, es decir, la probabilidad de que un DM-insulino esté vivo y asintomático, sin haber presentado angina, infarto agudo de miocardio o nueva RLD, fue inferior (68,8%) comparado con los DM-ADO (77,6%) y los no diabéticos (82,7%) aunque no estadísticamente significativo ($p=0,375$).

7.2. RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO Y MIXTO.

7.2.1. EN DIABETIVOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 18 A del anexo, muestra los eventos en el seguimiento intrahospitalario de diabéticos y no diabéticos según sólo lleven STC, STR o mixto.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC .

Fueron un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos y 68 diabéticos. La evolución clínica en el hospital fue similar entre ambos grupos ya que no se observaron diferencias significativas entre ellos. La incidencia de eventos global fue de 3,1%, con una tendencia superior en el grupo de los no diabéticos (3,2% frente a 2,9% en los diabéticos; $p=0,929$). No hubo ningún éxitus, hubo cinco IAM, un (1,5%) diabético y cuatro (3,2%) no diabéticos y sólo un paciente (diabético) presentó angina con reingreso. Hubo 6 trombosis del STC, lo que supone una incidencia global del 3,1% (diabéticos: 2,9% frente a no diabéticos: 3,2%; $p=0,929$) y ninguna trombosis del STR, por lo que la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD) tuvo tendencia a ser superior en los no diabéticos (3,2% frente a 2,9% en no diabéticos; $p=0,929$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR .

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos y 130 diabéticos, con una incidencia total de eventos del 0,9% y con una incidencia similar en ambos grupos (2% para los no diabéticos y ninguno para los diabéticos; $p=0,109$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en la mortalidad, angina e infarto como forma de presentación del fallo del vaso diana. La trombosis del STR sólo apareció en un paciente no diabético (1%) y en ningún diabético, sin relevancia estadística ($p=0,258$) por lo que la necesidad de una nueva reintervención fue similar en ambos grupos.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Formaron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos y 65 diabéticos, con una incidencia total de eventos del 1,1%, debida exclusivamente a los eventos acontecidos en los no diabéticos. No hubo éxitus ni angina pero presentaron IAM dos pacientes no diabéticos (1,8%) que se correspondieron con dos trombosis, una del STC y otra del STR,

por lo que la tasa de nueva revascularización de la lesión diana fue superior en no diabéticos aunque sin relevancia estadística.

7.2.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 18 B del anexo, muestra los resultados en los tres grupos en función de que hayan sido revascularizados sólo con STC, STR o Mixto.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos, 51 diabéticos-ADO Y 17 diabéticos-INSULINA. Como se observa en la tabla 18 B, la evolución clínica en el hospital fue similar en ambos grupos, sin embargo hubo una tendencia superior en los DM insulina en la incidencia del evento combinado (muerte, infarto agudo de miocardio, angina inestable o fallo del vaso diana) que fue del 5,9% frente a 2% en DM-ADO y 3,2% en no diabéticos; $p=0,718$. Así, en los DM-Insulina no hubo éxitos ni reingreso por angina aunque un paciente reingresó por IAM debido a una trombosis del STC, sin diferencias significativas respecto a los otros grupos (5,9% en DM-Insulina frente a 2% en DM-ADO y 3,2% en no diabéticos; $p=0,718$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos, 78 diabéticos-ADO Y 52 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 18 B, todos los eventos se acumulan en los no diabéticos y dejan a los pacientes diabéticos, tanto en tratamiento con ADO como con Insulina, con incidencia nula para el evento combinado.

Las incidencias de los no diabéticos están comentadas anteriormente.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos, 49 diabéticos-ADO Y 16 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 18 B, sólo presentaron eventos los no diabéticos por lo que la incidencia del evento combinado para los DM-ADO y DM-insulina fue cero.

7.3. RESULTADOS DESDE EL ALTA A UN MES DE SEGUIMIENTO PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO Y MIXTO.

7.3.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS

La tabla 19 A del anexo, muestra los siguientes resultados.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC.

Fueron un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos y 68 diabéticos. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos que fue de un 2,6% en el grupo global, con una tendencia superior en el grupo de los diabéticos (4,4% frente a 1,6% en los no diabéticos; $p=0.236$). No hubo ningún éxito, sólo hubo un IAM (en un diabético) y presentaron angina con reingreso dos pacientes de cada grupo. No hubo trombosis del STC y sólo se observó reestenosis del STC en tres pacientes diabéticos (4,4%) y en ningún paciente no diabéticos por lo que la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD) fue significativamente superior para los diabéticos (4,4% frente a 0% en no diabéticos; $p=0,017$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos y 130 diabéticos, con una incidencia total de eventos del 3% (1% para los no diabéticos y 4,6% para los diabéticos; $p=0,108$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en la mortalidad, angina e infarto como forma de presentación del fallo del vaso diana. La trombosis del STR apareció en un paciente no diabético (1%) y en dos diabéticos (1,5%) sin relevancia estadística ($p=0,709$). No hubo reestenosis del STR y la necesidad de una nueva reintervención fue similar en ambos grupos.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Formaron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos y 65 diabéticos, con una incidencia total de eventos del 0,6% (0% para los no diabéticos y 1,5% en los diabéticos; $p=0,192$). No hubo éxito ni infartos y sólo se contabilizó un ingreso por angina inestable, en un diabético, que se correspondió con una trombosis del stent.

7.3.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos, 51 diabéticos-ADO Y 17 diabéticos-INSULINA y los resultados de la revascularización con los distintos dispositivos se muestran en la tabla 19 B.

Ningún paciente diabético en tratamiento con insulina presentó eventos (muerte, infarto agudo de miocardio, angina inestable o fallo del vaso diana) desde el alta hasta el mes de seguimiento. Sin embargo, 3 pacientes diabéticos en tratamiento con ADO presentaron eventos, 2 de ellos angina con ergometría positiva y el otro infarto agudo de miocardio debidas a reestenosis y trombosis respectivamente. La necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD) fue significativamente superior para los DM-ADO (5,9% frente a los DM-insulina 0% y no diabéticos 0%; $p=0,014$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos, 78 diabéticos-ADO Y 52 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 19 B, hubo mayor tendencia a presentar eventos cardiacos en el grupo de DM-insulina (5,8% frente a 3,8% en los DM-ADO y 1% en los no diabéticos; $p=0,226$) aunque sin diferencias significativas. No hubo reestenosis y solamente se observaron tres trombosis del STR y dos de ellas ocurrieron en diabéticos insulino-dependientes y la tercera en un paciente no diabético. En la necesidad de una nueva revascularización de la lesión tratada no se hallaron diferencias significativas en los tres grupos (3,8% en DM-insulina, 0% en DM-ADO y 1% en no diabéticos; $p=0,153$)

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos, 49 diabéticos-ADO Y 16 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 19 B, sólo presentaron eventos los diabéticos en tratamiento con insulina. Se debió a un ingreso por SCASEST por trombosis del STR que llevó a una nueva revascularización de la lesión tratada. La tasa de nueva RVD en los DM-insulina fue de 6,3%.

7.4. RESULTADOS DESDE UN MES A SEIS MESES DE SEGUIMIENTO PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO Y MIXTO.

7.4.1. EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En la tabla 20 A, se pueden ver los siguientes resultados.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos y 68 diabéticos.

Como se observa en la tabla 20 A del anexo, hubo una incidencia de eventos significativamente superior en los diabéticos (33,8% frente a los no diabéticos 7,9%; $p=0,001$). La angina fue la forma de presentación más frecuente de reingreso por fallo del vaso diana, y además fue significativamente superior en diabéticos (26,5% frente a 7,9% en no diabéticos; $p=0,001$). Cuatro pacientes diabéticos (5,9%) reingresaron con infarto agudo de miocardio por reestenosis del STC frente a ningún no diabético ($p=0,006$). No hubo ninguna trombosis por lo que la reestenosis del STC contribuyó a la única causa de nueva revascularización de la lesión tratada (29,4% en diabéticos frente a 6,3% en no diabéticos; $p=0,001$). También fue significativa en diabéticos la revascularización de otra lesión distinta a la inicial (5,9% en diabéticos frente a 0% en no diabéticos; $p=0,006$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos y 130 diabéticos. Como se observa en la tabla 20 A, la incidencia de eventos a los 6 meses con el STR fue superior para los no diabéticos (11,8% frente a 1,5% en los diabéticos; $p=0,001$). La forma de presentación más frecuente del fallo del vaso diana fue la angina de esfuerzo. Hubo una trombosis del STR (en un no diabético) y 6 reestenosis, cuatro en no diabéticos y dos en diabéticos (3,9% frente a 1,5% respectivamente; $p=0,465$) sin diferencias significativas entre ambos. La necesidad de una nueva RLD fue 1,5% para los diabéticos y del 4,9% para los no diabéticos, sin diferencias significativas. La necesidad de realizar otra angioplastia a una lesión distinta de la original ocurrió sólo en no diabéticos (2,9%).

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos y 65 diabéticos. Como se observa en la tabla 20 A, aunque hubo mayor tendencia a la incidencia de eventos

en los diabéticos, 13,8% frente a 9,1% en no diabéticos, no hubo diferencias significativas ($p=0,329$). Estos eventos correspondieron fundamentalmente a la incidencia de angina de esfuerzo motivada por la reestenosis tanto del STC como del STR. Se detectaron 12 pacientes con reestenosis del STC (6,9%), de los cuales 8 (7,3%) eran no diabéticos y 4 (6,2%) diabéticos, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,777$). En cuanto a la reestenosis del STR, hubo 4 pacientes en el grupo global (2,3%) de los cuales, 2 (1,8%) eran no diabéticos y 2 (3,1%) eran diabéticos, sin relevancia estadística entre ellos ($p=0,590$). No hubo trombosis por lo que la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana fue a expensas de las reestenosis clínicas de ambos dispositivos (7,3% en no diabéticos frente a 9,2% en diabéticos; $p=0,645$). Tampoco se encontró diferencias en la revascularización de otro segmento distinto al tratado inicialmente como se observa en la tabla 12 A.

7.4.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos, 51 diabéticos-ADO Y 17 diabéticos-INSULINA. En la tabla 20 B, la incidencia de eventos fue significativamente superior para los diabéticos en tratamiento con insulina (64,7% frente a 23,5% de DM-ADO y 7,9% de los no diabéticos; $p=0,001$). La angina fue la manifestación clínica principal de fallo del vaso diana y significativamente superior en los DM-insulina (35,3% frente a 23,5% en DM-ADO y 7,9% en no diabéticos; $p=0,001$). La presentación clínica como infarto agudo de miocardio ocurrió solamente en insulino dependientes (23,5%) con relevancia estadística ($p=0,001$). No hubo trombosis del STC para ningún grupo, por lo que la necesidad de requerir nueva revascularización por fallo del vaso diana se debió totalmente a la reestenosis del STC y fue significativamente superior en DM-insulina (58,8% frente a 17,6% en DM-ADO y 6,3% en no diabéticos; $p=0,001$). La necesidad de una nueva angioplastia a otro segmento ocurrió sólo en diabéticos y fue similar en DM-insulina y DM-ADO (5,9%) con diferencias significativas respecto a los no diabéticos (0%) y $p=0,023$.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos, 78 diabéticos-ADO Y 52 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 20 B, hubo una incidencia significativamente superior de eventos cardiacos en el grupo de no diabéticos (11,8% frente a 0% en los DM-ADO y 3,8% en los DM-insulina; $p=0,003$) aunque sin diferencias significativas. La reestenosis de los DM-insulina ocurrió en la misma proporción que los no diabéticos (3,8% y 3,9% respectivamente) y no hubo reestenosis en el grupo de DM-ADO ($p=0,256$) y no hubo trombosis en ningún diabético. La necesidad de nueva RLD fue superior para los no diabéticos aunque sin diferencias significativas (4,9% frente a 3,8 en DM-insulina y 0% en DM-ADO; $p=0,151$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos, 49 diabéticos-ADO Y 16 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 20 B, hubo una mayor tendencia en la incidencia de eventos en los DM-ADO aunque sin diferencia significativas en el análisis de los tres grupos (16,3% frente a 6,3 en DM-insulina y 9,1% en no diabéticos; $p=0,330$). No hubo éxitus ni infartos por lo que la angina fue la manifestación clínica exclusiva de la necesidad de nueva revascularización. No hubo trombosis y se contabilizaron 12 casos (6,9%) de reestenosis del STC, ninguno de ellos en diabéticos-insulina, 4 casos (8,2%) en DM-ADO y 8 casos (7,3%) en no diabéticos aunque sin significación estadística ($p=0,527$). Se contabilizaron 4 casos (2,3%) de reestenosis del STR, sin diferencias significativas en los tres grupos como puede observarse en la tabla 12 B. Tampoco hubo diferencias, en la necesidad de nueva revascularización de la lesión culpable ni en la revascularización de otro segmento no tratado previamente. La RLD fue de 6,3% en DM-Insulina, 10,2% en DM-ADO y 7,3% en no diabéticos, sin diferencias significativas ($p=0,791$).

7.5. RESULTADOS DESDE LOS SEIS MESES DEL IMPLANTE A UN AÑO DE SEGUIMIENTO PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON STENT CONVENCIONAL, RECUBIERTO Y MIXTO.

7.5.1 EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

La tabla 21 A, muestra los resultados en ambos grupos tras la revascularización con los dos tipos de dispositivos.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos y 68 diabético. Hubo una mayor tendencia en la incidencia de eventos en los diabéticos (13,2% frente a 7,1% en no diabéticos; $p=0,163$). No hubo éxitus ni infartos por lo que la angina fue la manifestación clínica exclusiva de la necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada previamente. No hubo trombosis y se detectó una reestenosis total para el STC del 8,2%, siendo para diabéticos del 13,2% y para los no diabéticos del 5,6%, sin diferencias estadísticamente significativas ya que $p=0,064$ pero existe una mayor tendencia de reestenosis clínica en los diabéticos. Estas cifras de reestenosis del STC son superponibles con la necesidad de una nueva RLD. La necesidad de una revascularización de otro territorio ocurrió sólo en diabéticos con una incidencia de 2,9% frente al 0% de los no diabéticos; $p=0,05$.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos y 130 diabéticos. La incidencia de eventos entre los 6 y 12 meses fue superior de forma significativa para los diabéticos (18,5% frente a 4,9% en los no diabéticos; $p=0,002$). La forma clínica de presentación más frecuente de la necesidad de revascularización, tanto del fallo del vaso diana como de otro territorio, fue la angina de esfuerzo, que además, se observó con más frecuencia en los diabéticos (17,7% frente a 4,9% en los no diabéticos; $p=0,003$). Sólo un paciente, reingresó con infarto agudo de miocardio que se correspondió con la única trombosis detectada del STR. Sin embargo, la incidencia total de reestenosis del STR fue del 4,3% (4,6% en diabéticos y 3,9% en no diabéticos; $p=0,796$).

La necesidad de nueva RLD total fue del 4,8%, ligeramente superior en diabéticos (5,4%) respecto a los no diabéticos (4%) aunque sin diferencias significativas ($p=0,614$). Si que hubo diferencias en la necesidad de realizar una angioplastia a un vaso o segmento arterial distinto al tratado inicialmente, que fue superior para los diabéticos (4,6% frente a 0% de los no diabéticos; $p=0,028$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos y 65 diabéticos. En la tabla 13 A, se muestra, aunque sin diferencias significativas en ninguna de las comparaciones entre diabéticos y no diabéticos, una mayor tendencia en pacientes

diabéticos en: la incidencia de eventos cardiacos (13,8% frente a 7,3% de los no diabéticos; $p=0,156$); angina como síntoma clínico de nueva angioplastia (13,8% frente a 6,4% de los no diabéticos; $p=0,097$) y necesidad de tratamiento de otra lesión distinta a la inicial (6,2% frente a 1,8% de los no diabéticos; $p=0,128$).

Así, se observó una mayor tendencia en pacientes no diabéticos tanto en la incidencia de reestenosis, del STR y del STC (en ambos casos, 1,8% frente a 1,5% en diabéticos; $p=0,890$), como en la realización de una segunda angioplastia de la lesión culpable (RLD) (3,6% frente a 3,1% de diabéticos; $p=0,844$).

7.5.2. EN TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STC

Constituyeron este grupo un total de 194 pacientes, 126 no diabéticos, 51 diabéticos-ADO Y 17 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 21 B, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre no diabéticos, DM-ADO y DM-insulina se observa una tendencia superior en diabéticos en tratamiento con insulina en: la incidencia de eventos (17,6% frente a 11% de DM-ADO y 7,1% de los no diabéticos; $p=0,291$), en la aparición de angina como motivo de reingreso (23,5% frente a 13,7% de DM-ADO y 7,1% de los no diabéticos; $p=0,153$); en la incidencia de reestenosis clínica del STC y por lo tanto en la necesidad de una reintervención de la lesión tratada (17,6% frente a 11,8% de DM-ADO y 5,6% de los no diabéticos; $p=0,134$) y por último de una mayor necesidad de revascularizar otra lesión no tratada inicialmente, debido a progresión de la placa o a formación de nueva lesión (5,9% frente a 2% de DM-ADO y 0% de los no diabéticos; $p=0,059$).

PACIENTES REVASCULARIZADOS SOLO CON STR

Constituyeron este grupo un total de 232 pacientes, 102 no diabéticos, 78 diabéticos-ADO Y 52 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 21 B, hubo una incidencia significativamente superior de eventos cardiacos en el grupo de los diabéticos con insulina (26,9% frente a 12,8% en los DM-ADO y 4,9% en los no diabéticos; $p=0,001$). La angina predominó como manifestación clínica de reingreso y además fue superior en los DM-insulino (25% frente a 12,8% en los DM-ADO y 4,9% en los no diabéticos; $p=0,001$). La reestenosis del STR de los DM-insulina

fue mayor (7,7% frente a 2,6% en los DM-ADO y 3,9% en los no diabéticos; $p=0,358$) aunque sin significación estadística. Hubo tan sólo una trombosis que se dio en un diabético-ADO y que debutó como angina inestable. La necesidad de una nueva revascularización tanto de la lesión diana (7,7% en DM-insulina, 3,8% en DM-ADO y 4% en los no diabéticos; $p=0,539$) como a una nueva localización (3,8% frente a 5,1% en los DM-ADO y 0% en los no diabéticos; $p=0,081$), fue superior en los DM-insulina aunque sin relevancia estadística.

PACIENTES REVASCULARIZADOS CON STC Y STR (MIXTO)

Constituyeron este grupo un total de 175 pacientes, 110 no diabéticos, 49 diabéticos-ADO Y 16 diabéticos-INSULINA.

Como se observa en la tabla 21 B, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre no diabéticos, DM-ADO y DM-insulina se observa una tendencia superior en diabéticos en tratamiento con insulina en: la incidencia de eventos cardiacos mayores (25% frente a 10,2% de DM-ADO y 7,3% de los no diabéticos; $p=0,081$) y en la aparición de angina como motivo de reingreso (25% frente a 10,2% de DM-ADO y 6,4% de los no diabéticos; $p=0,051$). No hubo trombosis en ningún grupo y tampoco hubo reestenosis del STC y STR en el grupo de los DM-insulina por lo que no precisaron nueva revascularización de la lesión diana (0% frente a 4,1% de DM-ADO y 3,6% de los no diabéticos; $p=0,724$) aunque sí requirieron una angioplastia de una lesión en otra localización (12,5% frente a 4,1% de DM-ADO y 1,8% de los no diabéticos; $p=0,086$), ambas sin significación estadística.

GRFICO LVI. TASA RLD EN DIABETICOS EN FUNCION TIPO STENT

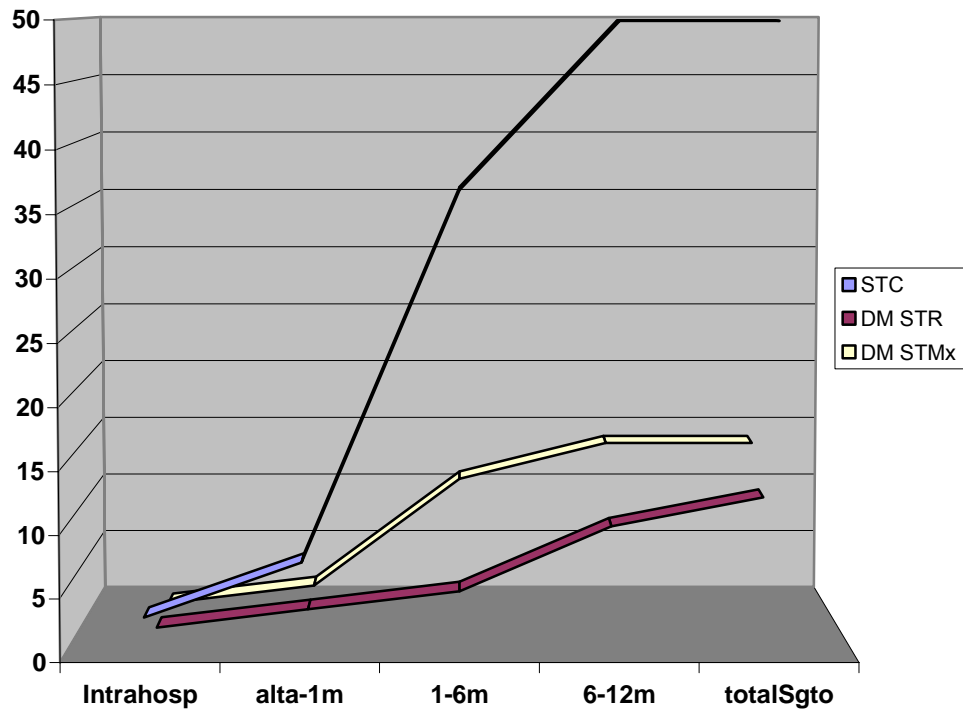
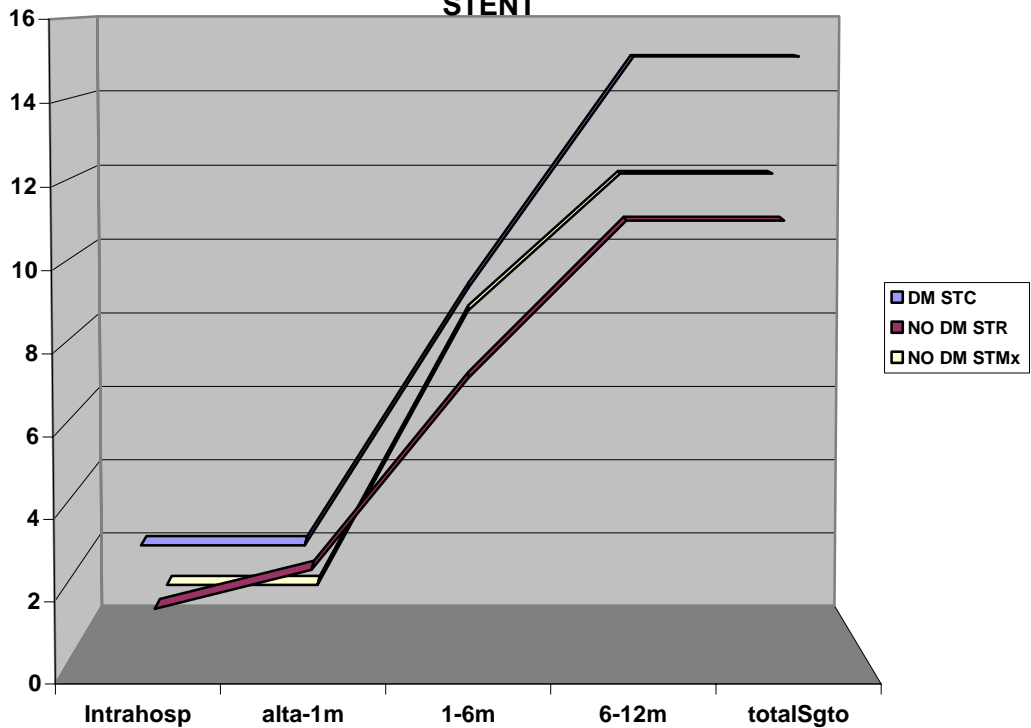


GRAFICO LVII. TASA RLD EN NO DIABETICOS EN FUNCION TIPO STENT



Intrahosp: intrahospitalario; Alta-1m: período alta hasta un mes. 1-6m: período 1mes hasta 6 meses; 6-12m: período desde 6 a 12 meses; TotalSgto: total seguimiento; DM; diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; INSL: insulina. RLD: revascularización lesión diana.

8. REVASCULARIZACION COMPLETA E INCOMPLETA.

8.1 DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En la tabla 22 A se muestran los resultados en el seguimiento de diabéticos y no diabéticos en función que se haya realizado una revascularización completa. No hay diferencias significativas en la tasa de revascularización de la lesión diana ni en el evento clínico combinado en función del tipo de revascularización, completa e incompleta.

8.2. TIPOS DE DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

Realizar una revascularización completa o no en los diabéticos-ADO y diabéticos-insulina, no afectó en los resultados del seguimiento ya que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reestenosis clínica ni en el evento combinado, tal y como se observa en la tabla 22 B del anexo.

9. FACTORES PREDICTORES DE NUEVA REVASCULARIZACION DE LA LESION DIANA Y MALA EVOLUCION CLINICA EN PACIENTES DIABETICOS.

Se realizó el **análisis univariado**, en los pacientes diabéticos y con todas las variables recogidas en las tablas de la 1 a la 10, es decir, todas las variables que hacen referencia a:

--Las características clínicas basales: sexo; edad; diagnóstico de DM; tipo de DM; antecedentes personales como: HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, infarto previo, ACTP o cirugía cardíaca previa; motivo de ingreso: SCASEST de alto riesgo o no, SCACEST, angor estable o angina silente; tratamiento: betabloqueantes, IECAS, ARAII, diuréticos, antagonistas del calcio, NTG, AAS y clopidogrel; función renal; función sistólica del ventrículo izquierdo (FVI); utilización de inhibidores de la GPIIb/IIIa;

Se dividió: el sexo en hombre y mujer; la edad en grupos dos grupos (≥ 70 años y < 70 años); la FVI además del valor medio se dividió en dos grupos (≥ 50 y < 50); la creatinina sérica, además del valor medio se dividió también en dos grupos de comparación ($\geq 1,2$ mg/dl y $< 1,2$ mg/dl)

-Las características angiográficas basales: localización de las lesiones tanto la arteria principal como en el segmento correspondiente; tipo y morfología de las lesiones: complejas

B2-C, simples A-B1, irregular, excéntrica, calcificada, larga, reestenótica, oclusiva y trombótica. Así como el tipo de stent (STC o STR) implantado en la lesión.

-Las características del procedimiento : Implante directo de stent o necesidad de predilatación previa, diámetro de referencia medio, longitud media de la lesión, severidad de la lesión expresada en DLM y porcentaje de estenosis, longitud total media tratada con stent, solapamiento (dos o más stent implantados en aposición), diámetro y longitud media del stent utilizado, presión de implante y éxito angiográfico.

Se dividió en grupos de comparación: el diámetro de referencia (en tres grupos: $\leq 2,8$ - $3,2 \geq$); longitud de la lesión (≤ 18 y > 18 mm) y (< 24 y ≥ 24 mm); longitud total tratada con stent (≤ 18 y > 18 mm) y (< 24 y ≥ 24 mm);

Las variables que salieron significativas (p<0,05) en este análisis fueron:

Para “**Nueva revascularización lesión diana (RLD) en el Seguimiento**” han salido todas estas variables:

Diabetes y tipo (ADO/Insulina), Revascularización DA, Revascularización DA media, Revascularización CX proximal, B2C (lesión compleja), Tipo de Stent por paciente (con sus grupos Convencional, Recubierto y Mixto), ACTP a mamaria interna, Presión media de implante, Diámetro Luminal Mínimo, Calcio, tratamiento con NTG, número de STC por paciente y número de STR por paciente.

Para “**El evento combinado de (muerte, SCA con/sin elevación ST o nueva RVD)**” han salido todas estas variables:

Diabetes y tipo (ADO/Insulina), Revascularización DA, Revascularización DA proximal, Revascularización TCI, Revascularización CX media, Tipo de Stent paciente (con sus grupos Convencional, Recubierto y Mixto),

Solapamiento, tratamiento con tirofibán, longitud.lesión nativa>24mm, longitud.total.stentada, Presión media de implante, Creatinina>1,2 mg/dl, tratamiento con NTG, número de STC por paciente y número de STR por paciente.

9.1. PREDICTORES DE NUEVA REVASCULARIZACION LESION DIANA

El **análisis multivariante** mostró como predictores de la necesidad de una nueva reintervención de la lesión tratada: la diabetes en tratamiento con insulina (OR: 2,25; IC 95%: 1,3-4,0; p=0,006), calcio moderado severo de la lesión (OR: 3,52; IC 95%: 1,9-6,4;

p<0.001) y la elección del stent convencional en la revascularización de la lesión (OR: 1,31; IC 95%: 1.1-1,6; p=0,006).

Tabla X. Análisis multivariado para revascularización lesión diana

	p	HR	95% IC para HR	
			Inferior	Superior
Diabetes-Insulina	0.006	2.248	1.262	4.005
Calcio	<0.001	3.522	1.925	6.446
Stent Convencional	0.006	1.310	1.081	1.588

9.2. PREDICTORES DE MALA EVOLUCION DEL EVENTO COMBINADO

En el **análisis multivariante**, los predictores de mala evolución clínica en cuanto al evento combinado formado por muerte, síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST y nueva revascularización de la lesión diana, fueron: **diabetes mellitus en tratamiento con insulina** (HR: 2,32, IC 95%: 1,43-3,78; p=0.006), **implantación de stent convencional** (OR:1,22, IC 95%: 1,02-1,47; p=0.033), **la insuficiencia renal con creatinina superior a 1,2 mg/dl** (HR: 1,92. IC 95%:1,05-3,50) p=0.034), y **SCASEST-alto riesgo (tirofiban)** también demostró se predictor de eventos adversos en el seguimiento (HR: 1,81. IC 95%:1,11-2,95) p=0.018)

Tabla XI. Análisis multivariado para Eventos Cardiacos Mayores

	p	HR	95% IC para HR	
			Inferior	Superior
Diabetes-Insulina	0.001	2.322	1.426	3.783
SCASEST	0.018	1.807	1.106	2.951
Creatinina>1.2 mg/dl	0.034	1.921	1.052	3.508
Stent Convencional	0.033	1.222	1.016	1.471

CAPITULO VII

DISCUSION

VII. DISCUSION.....	225
1. REVASCULARIZACION CORONARIA EN DM Y NO DM.....	226
2. COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS DE STENT CONVENCIONAL Y RECUBIERTO.	231
2.1. Stent liberador de fármacos: comparación con estudios clínicos.....	236
2.1.1. Estudios aleatorizados con stent liberador de rapamicina.....	236
2.1.2. Estudios aleatorizados con stent liberador de paclitaxel.....	238
2.2. Stent liberador de fármacos en el «mundo real»: comparación con otros estudios observacionales y registros.....	239
2.3. Seguimiento a largo plazo.....	243
3. DIABETICOS Y TIPOS.....	245
3.1. Estudios en diabéticos con stent convencional.....	251
3.2. Estudios en diabéticos con stent recubierto.....	257
3.2.1. Estudios clínicos con stent recubierto en diabéticos.....	258
3.2.2. Estudios observacionales y resgistros con stent recubierto en diabéticos.....	261
4. SEGURIDAD DE LOS STENT LIBERADORES DE FARMACOS: TROMBOSIS DEL STENT.....	263
5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.....	270

VII. DISCUSION

1. REVASCULARIZACION CORONARIA EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

En nuestro estudio obtuvimos una tasa de revascularización de la lesión diana, para el grupo total de pacientes y tratados con ambos tipos de stent, de un 15%. Si consideramos por separado la RLD en función del tipo de stent encontramos una RLD del 24% para el STC y del 10% para el STR. Estas diferencias se magnifican aún más si las comparamos en los pacientes diabéticos. Así, la RLD en los diabéticos con STC fue del 38% y en los diabéticos con STR del 11%. Todavía se pueden magnificar más si las realizamos en el grupo de pacientes insulino dependientes, donde la RLD con STC fue del 71% y con STR con 12%. Como referencia, en los no diabéticos la RLD con STC fue del 14% y con STR del 9%. Hay que matizar que no todas las reestenosis angiográficas se manifiestan clínicamente y que sólo aquellas sintomáticas o con criterios de isquemia en pruebas funcionales precisan nuevos procedimientos de revascularización de la lesión diana, lo que supone más de la mitad de las reestenosis angiográficas. Teniendo esto en cuenta, nuestras cifras son similares a las presentadas por la literatura^{18,19,23,24,43,44}, donde la reestenosis en la población general^{45,167,169,170,171,172}, definida como la documentación angiográfica en el seguimiento de una estenosis > 50% en el segmento tratado y/o en los 5 mm adyacentes, ocurre al menos en el 20% con *stent* convencional y en torno a un 10-12% con el stent recubierto^{173,175,176,177,178}. Sin embargo, hay dos factores importantes discutibles: En primer lugar, estas cifras aportadas por la literatura no incluyen lesiones de alto riesgo, donde la tasa de reestenosis puede alcanzar hasta el 50-60%, y además, y en segundo lugar, son referidas a la población general sometida a un intervencionismo coronario donde aproximadamente el 25% son pacientes diabéticos, lo que implica un perfil más favorable. En nuestro estudio, se han incluido todo tipo de lesiones con un alto porcentaje de lesiones complejas y alto riesgo reestenótico, y además, los pacientes incluidos tienen enfermedad multivaso y casi el 50% son diabéticos, lo que convierte a nuestro estudio en un escenario con un riesgo de reestenosis mucho mayor y donde la cifra esperada de reestenosis angiográfica y por lo tanto de RLD sería superior a la aportada por la literatura para la población general.

Antes de comparar nuestros resultados con otros estudios concretos realizados con stent convencional y recubierto vamos a realizar un análisis crítico general de los mismos en relación a los conocimientos científicos actuales. El hecho de ser un registro donde se han incluido pacientes consecutivos con enfermedad coronaria multivaso, diabéticos y no diabéticos de la práctica clínica habitual, significa que no existe ningún criterio de exclusión clínico o angiográfico a diferencia de lo que ocurre con los ensayos clínicos, donde la no

inclusión de casos complejos favorece los resultados obtenidos. Por otro lado, en los estudios realizados sólo con STC (en la época donde no existía el dispositivo recubierto de fármaco) o sólo con STR (ensayos clínicos de seguridad y efectividad) se implanta de forma indiscriminada STC o STR a una serie consecutiva de pacientes y lesiones, en nuestro estudio prima un importante sesgo de selección del stent, STC/STR que está condicionado por los puntos siguientes: En primer lugar, por la localización y morfología de la lesión, y en base a la evidencia científica del momento. El período de reclutamiento coincidió con la expansión de este dispositivo en la práctica clínica, sin existir, ni antes ni ahora, unos criterios definidos para el implante del STR. Actualmente coexisten en el arsenal terapéutico ambos tipos de stent y su elección es a criterio del operador, aunque los resultados para los distintos tipos de lesiones están avalados, por los ensayos clínicos para lesiones de complejidad leve-moderada (criterios “on label” para la FDA) y por los registros para lesiones más complejas (criterios “off label” para la FDA). En segundo lugar, la elección del STC o STR estuvo condicionada, en un primer momento, por la disponibilidad del dispositivo, no había ni número ni medidas necesarias de endoprótesis para las diferentes situaciones de la práctica clínica. En tercer lugar, el elevado coste del STR hacía seleccionar aún más la lesión a tratar y, por último y en cuarto lugar, la complejidad de la lesión en cuanto a la angulación excesiva, calcificación severa y la tortuosidad del vaso fueron factores predisponentes de no utilización del STR ya que las primeras plataformas no gozaban de buena navegabilidad. También influyó el contexto clínico, ya que en un primer momento, se evitaban los STR en pacientes con infarto agudo de miocardio o en lesiones de alto contenido trombótico documentado angiográficamente, así como en pacientes con depresión severa de la FVI. En base a lo expuesto, podemos realizar un análisis crítico de nuestros resultados en tres apartados: en primer lugar, para el fallo de la lesión tratada, es decir, necesidad de realizar una nueva revascularización de la lesión diana. En segundo lugar, para la incidencia de Eventos Cardíacos Mayores (ECM) que es el evento clínico combinado formado por la incidencia de muerte, síndrome coronario agudo (infarto y/o angina inestable) y nueva revascularización de la lesión diana y por último, y en tercer lugar, se valora la calidad de vida, en diabéticos y no diabéticos, en base a la aparición de angina durante el seguimiento y tras revascularización percutánea utilizando ambos dispositivos.

1) Revascularización de la lesión diana. Resultados globales y resultados en diabéticos y no diabéticos en nuestro estudio.

La nueva revascularización de la lesión diana ocurrió en el grupo global en un 15%. Esta tasa fue significativamente superior para diabéticos frente a no diabéticos (19,3 frente a 12%; $p=0,022$), de tal manera, que el riesgo relativo (RR) de nueva RLD asociado a los

diabéticos fue de 1,670; IC 95%, 1,074 – 2,599; $p=0,022$. Si bien es cierto, que aunque este grupo de pacientes presentaron un peor perfil clínico (más mujeres, más edad, mayor proporción de hipertensos e hipercolesterolémicos, más insuficiencia cardiaca previa y ACTP previa), como ocurre en otros estudios^{325,30,29,32,37}, el perfil angiográfico fue similar en ambos grupos ya que no hubo diferencias significativas en cuanto a la localización de las lesiones ni en la complejidad de las mismas, mostrando proporciones similares de lesiones tipo B2C. De igual manera que no hubo diferencias en la proporción de STR implantado en diabéticos y no diabéticos (48,5% frente a 51,5%; $p=0,4$). Aunque la elección del stent la realizó el operador en función de la lesión es cierto que nuestros resultados generales distan a los esperados en la revascularización sólo con STR y sólo con STC. Si analizamos los dos componentes que contribuyen a la RLD, es decir, el peso de la reestenosis clínica y de la trombosis, éstas fueron del 12,5% y 2,5%, respectivamente y sólo en el primer caso hubo diferencias significativas para DM y no DM. Así, la incidencia de reestenosis clínica, fue significativamente superior para los diabéticos (17,2% frente a 8,9%; $p=0,002$) sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de trombosis en ambos grupos (2,3% frente a 2,7%; $p=0,772$). Podríamos decir entonces que esta diferencia de RLD entre diabéticos y no diabéticos fue debida a una mayor reestenosis clínica acontecida en los diabéticos, debido principalmente a la reestenosis clínica del STC (38,2% en diabéticos frente a 11,1% en no diabéticos; $p=0,001$) ya que no se encontraron diferencias significativas en la reestenosis clínica del STR para ambos grupos (8,5% frente a 5,9% en no diabéticos; $p=0,445$). Luego a pesar de optimizar la utilización del STC y STR en el paciente diabético, tuvieron mayor RLD a expensas de una mayor reestenosis del STC.

En cuanto al período principal de aparición de esta reestenosis hay que destacar que entre el primer y sexto mes, la incidencia de reestenosis para DM y no DM fue del 9,6% y 5,7% ($p=0,086$) respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos, ni para el STC (7,7 frente a 4%; $p=0,064$) ni para el STR (1,9 frente a 1,7%; $p=0,895$), aunque hubo una mayor tendencia de reestenosis del STC en diabéticos en este período. Sin embargo, entre los 6 y 12 meses, esta tasa se incrementó un 7,6% más en los DM y un 3,4% más en los no DM ($p=0,276$) atribuyendo al STC una reestenosis del 4% y 2,4% en DM y no DM, respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos, y para el STR, de 3,6% y 1%, respectivamente y sin diferencias significativas. De tal forma que la incidencia total de reestenosis del STC fue significativamente superior para los diabéticos (10,3 frente a 4,2% en no diabéticos; $p=0,001$) y no se apreciaron diferencias significativas en la reestenosis del STR (6,9 frente a 4,7%; $p=0,609$) entre DM y no DM respectivamente.

En definitiva, la reestenosis clínica global fue significativamente superior en diabéticos, (17,2% frente a 8,9% en no diabéticos; $p=0,002$) y como acabamos de ver, por la reestenosis del STC. Todo ello demuestra que a pesar de haber seleccionado un STC para

aquellas lesiones con un supuesto menor riesgo de reestenosis, la evolución de los pacientes diabéticos está influenciada negativamente por el fallo de este dispositivo, mientras que la evolución de los diabéticos tratados con STR fue similar a los no diabéticos. Así, el RR de precisar una nueva RLD de un diabético revascularizado con STC fue de 4,210; IC 95%, 2,210 – 8,020; $p < 0,001$. El STR se comportó como factor protector de nueva RLD en los diabéticos, con un RR de 0,393; IC 95%, 0,205 – 0,753; $p = 0,004$.

2) Eventos cardiacos mayores (muerte, ingreso por angina inestable e infarto y nueva RLD) en nuestro estudio.

La incidencia global de ECM en nuestro estudio fue del 23,1%, con una incidencia significativamente superior en diabéticos (29,2% frente a 18,4%; $p = 0,002$). El riesgo (RR) de sufrir ECM de los diabéticos frente a los no diabéticos fue de 1,830; IC 95%, 1,250 – 2,679; $p = 0,002$. Estas cifras son similares a las reportadas por otros estudios^{36,37,38,39}, y algo superiores comparadas a otros estudios que tienen un menor tiempo de seguimiento^{168,171,172,186} o que no consideran el ingreso por angina inestable como factor del evento combinado^{166,187,188,195}. De cualquier forma, no se encontraron diferencias significativas en el pronóstico de ambos grupos de nuestro estudio, lo mismo que ocurre en estos estudios de la literatura de tal forma que, en nuestro estudio, la mortalidad fue del 0,4% y 0,3%, $p = \text{NS}$, para diabéticos y no diabéticos respectivamente y el infarto del 3,4% y 4,1% ($p = \text{NS}$) para DM y no DM. Luego, el pronóstico fue similar en los dos grupos. La gravedad de la patología al ingreso, mayor prevalencia del SCASEST y superior en diabéticos y el SCACEST más frecuente en no diabéticos, no contribuyó a un peor pronóstico en el seguimiento. El infarto no fatal fue la manifestación clínica por excelencia de la trombosis del stent. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de trombosis del STC y STR para DM y no DM a lo largo del seguimiento, aunque fue ligeramente superior la trombosis para el STR (1,5 en DM frente a 1,7% en no DM; $p = 0,943$) que la del STC (0,8 en DM frente a 0,9% en no DM; $p = 0,811$). Esto mismo se observa en publicaciones recientes referidas a la trombosis del STR²¹¹⁻²¹³. En cuanto a la distribución en el tiempo de estas trombosis, en la fase hospitalaria, aunque sin diferencias significativas fue superior la trombosis en los no DM (2,1 frente a 0,8% en DM; $p = 0,190$) a expensas de una mayor trombosis del STC. Hay que destacar que no hubo más trombosis del STC a lo largo del seguimiento en ninguno de los dos grupos y que el STC sólo mostró trombosis aguda o subaguda, en ningún caso, más allá de la semana del implante. Sin embargo, el STR mostró una distribución de la trombosis a lo largo de todo el seguimiento, con mayor incidencia de trombosis aguda y subaguda y menor de trombosis tardía y muy tardía, de tal forma que la tasa de presentación de trombosis del STR intrahospitalaria fue del 0,3%, a un mes (desde el alta) del 0,8%, desde el mes a los 6 meses del 0,2%, de los 6 a 12 meses del 0,2% y por

encima de los 12 meses la incidencia fue el 0,2%, sin diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos. Existen varios estudios que muestran una tasa fija anual de trombosis tardía^{171,169,187}. La mayor trombosis del STR ha sido observada en varios estudios publicados recientemente²¹¹⁻²¹⁴, aunque existe un metanálisis (presentado por Camenzing en el congreso ESC-06) donde el pronóstico del STR parece peor (más muerte e infarto) que el STC aunque se pone en entredicho la validez de este metanálisis por referirse exclusivamente a datos publicados de los estudios randomizados que incluye y no a la información total de cada uno de ellos. Metanálisis posteriores realizados con los principales estudios del STR no muestran diferencias significativas en pronóstico (muerte e infarto) aunque sí existe una incidencia superior de trombosis tardía. No hay que olvidar que algunas reestenosis del STC asocian una cierta incidencia de infarto y muerte, aunque la balanza de muerte/infarto del STC y STR parece estar equilibrada.

Entonces, la mayor incidencia de ECM en los diabéticos se debió exclusivamente a una mayor RLD fruto de una mayor reestenosis que como hemos visto en el apartado anterior, atribuible a los pacientes diabéticos revascularizados con STC. Así, el riesgo (RR) de que un paciente diabético presente ECM tras implante de STC fue de 2,086; IC 95%, 1,166 – 3,730; p=0,012. El riesgo (RR) de presentar ECM asociado al STR en un diabético fue de 0,688; IC 95%, 0,403 – 1,175; P=0,170.

3) Angina y calidad de vida en nuestro estudio.

En nuestro estudio y en todos los realizados con STR y STC, la principal aportación de la nueva generación de los stents es la mejora en la calidad de vida por una disminución de la necesidad de revascularizar la lesión diana. No han conseguido mejorar el pronóstico, incluso actualmente se vive un estado de confusión y alerta por si pudieran empeorarlo por la incidencia de trombosis tardía. En nuestro estudio, la angina en el seguimiento tuvo una incidencia global del 19,9% con una proporción significativamente superior en diabéticos (26,1 frente a 15,2%; p=0,001). De tal forma que el riesgo (RR) de que un diabético presente angina en el seguimiento frente a un no diabético fue del 1,980; IC 95%, 1,323 – 2,963; p=0,001.

Estos pacientes presentaron angina como debut de una reestenosis clínica o bien como manifestación clínica de una lesión significativa funcionalmente distinta a la tratada en un principio y que corresponde a la progresión de una lesión existente o a la formación de una nueva lesión. La necesidad de precisar una nueva angioplastia a otra lesión no fue estadísticamente significativa entre diabéticos y no diabéticos (7,6 frente 4,4%; p=0,093) por lo que la diferencia de calidad de vida en ambos grupos se debió exclusivamente a la necesidad de nueva RLD, que como hemos visto está relacionada con una mayor incidencia de reestenosis clínica debido a los pacientes diabéticos revascularizados con STC. Luego,

la revascularización de los pacientes diabéticos con STC empeora la calidad de vida por la aparición de mayor angina en el seguimiento. Los pacientes tratados sólo con STR no mostraron diferencias significativas ni en la RLD ni en la necesidad de una angioplastia a otra lesión. El riesgo de que un diabético presente angina en el seguimiento tras ser revascularizado con STR fue de 0,723; IC 95%, 0,416 – 1,257; p=0,250, mientras que cuando se revascularizó con STC el RR fue 1,656; IC 95%, 0,907 – 3,021; p=0,099.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son superponibles a los de otros registros^{296,297,298,348,173} y también a los estudios aleatorizados existentes^{43,44,170,187}, como vamos a ver a continuación. Dado que el objetivo principal de nuestro estudio es la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD), vamos a tomar este parámetro de comparación con diferentes estudios. También hay que destacar, que la introducción del STR es muy reciente y que la mayoría de estudios realizados se han orientado a demostrar su seguridad y su eficacia, primero frente al STC y en distintos contextos clínicos y angiográficos y, posteriormente, frente a otros STR con distinto fármaco antiproliferativo. Como se ha citado anteriormente, la utilización del STR no es del 100% y en la mayoría de los hospitales su utilización se encuentra entre el 40%-60%. En nuestro hospital, el 40-45% de los stent implantados anualmente son liberadores de fármaco. Obviamente, esto significa una selección de la lesión y del paciente. Apenas hay datos en la literatura, donde se analice la evolución clínica de los pacientes que han sido revascularizados de acuerdo a esta selección dispositivo/lesión en la práctica clínica habitual y mucho menos en pacientes y lesiones complejas como son los diabéticos con enfermedad multivaso. Aunque de entrada, la diabetes es un factor predictor de reestenosis en el STC, como demuestran varios estudios^{27,28,32,33} y hace pensar en la utilización del STR en este tipo de pacientes, es bien sabido que sólo determinados subgrupos tienen mayor riesgo reestenótico^{34,37,325,326}.

2. COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS DE STENT CONVENCIONAL Y RECUBIERTO.

Recordar que nuestro estudio es una cohorte donde se han incluido pacientes con enfermedad coronaria multivaso, diabéticos y no diabéticos, de la práctica clínica habitual, sin ningún criterio de exclusión clínico o angiográfico, a los que se ha implantado un STC o un STR a criterio del operador, según las características clínicas del paciente y angiográficas de la lesión y, por supuesto, teniendo en cuenta la evidencia científica del momento en cuanto a los STR.

Como hemos comentado anteriormente, la mayoría de los estudios comparan los resultados de los pacientes diabéticos y no diabéticos en base a estar revascularizados sólo con STC o sólo con STR, implantados de forma consecutiva sin optimizar uno u otro dispositivo de acuerdo con las características clínicas o angiográficas. En el apartado 1 hemos mostrado los resultados tras la revascularización con ambos dispositivos conjuntamente, es decir, la evolución de los diabéticos revascularizados con STC y STR, optimizados según los factores citados en el apartado 1, y la hemos comparado con la evolución de los no diabéticos tratados de la misma forma. Sin embargo, para que nuestros resultados sean comparables a los de otros estudios hemos dividido nuestros pacientes en tres grupos: aquellos que sólo fueron revascularizados con STC, sólo con STR y los que llevan implantado ambos tipos de dispositivo en lesiones distintas del árbol coronario. De esta forma, obtenemos grupos homogéneos por tipo de stent implantado aunque, con una diferencia, los STR que se implantaron en nuestro estudio fueron asignados a lesiones con mayor probabilidad de reestenosis, mientras que los STC se derivaron, en principio, para lesiones con menor riesgo de reestenosis o bien para aquellas extremadamente complejas en las que no pudiera navegar un STR. Aunque hagamos esta división no hay que olvidar que nuestro estudio compara los resultados de DM y no DM revascularizados con el arsenal terapéutico actual, y nos referiremos a ellos comparándolos con los resultados de cada subgrupo. En un primer lugar, se expone el análisis crítico y comparativo de nuestros resultados, organizado de igual forma que en el apartado anterior: por Revascularización de la Lesión Diana, Eventos Cardíacos Mayores y calidad de vida, mediante la existencia o no de angina en el seguimiento. Posteriormente se comparan nuestros resultados con los estudios más importantes y representativos de la literatura, tanto para el STC como para el STR.

Para el total del seguimiento, nuestro estudio mostró en el grupo tratado sólo con STR, formado por 232 pacientes con 130 diabéticos (56%), una tasa de RLD del 9,9% (10,8% en diabéticos y 8,8% en no DM; $p=0,548$) con una supervivencia libre de eventos del 78%, es decir, la incidencia de ECM fue del 22% (25,4 en DM frente a 17,6% en no DM; $p=0,158$). En cuanto a la angina en el seguimiento fue de 19% (23,1% en DM frente a 13,7% en no DM; $p=0,071$). No hubo diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos en la RLD, ni ECM ni calidad de vida a lo largo de todo el seguimiento, lo que significa que la revascularización con STR del paciente diabético con enfermedad multivaso neutralizó el exceso de RLD y angina, haciendo que su evolución fuera similar a la de los no diabéticos. Sin embargo, si nos centramos en el grupo tratado sólo con STC, formado por 194 pacientes con 68 diabéticos (35%), el RLD global para el seguimiento fue del 23,7%, con una incidencia de RLD significativamente superior para los diabéticos (38,2% frente a 15% en no diabéticos; $p=0,001$) con una supervivencia libre de eventos del 72,7%. Esta alta

incidencia de reestenosis en los pacientes diabéticos^{27,28,32,33} también ha sido observada por otros investigadores^{34,37,325,326}. La incidencia de ECM fue del 27,3%, y fue significativamente superior para los diabéticos (41,2% frente a 19,8% en no diabéticos; $p=0,001$) al igual que han demostrado otros estudios realizados con STC^{5,6,27,28,32,33,34,37}. En cuanto a la incidencia de angina ésta fue del 22,7%, también con una incidencia significativamente superior para diabéticos (33,8% frente a 16,7% en no diabéticos; $p=0,006$). Luego para el grupo tratado sólo con STC, los diabéticos presentaron mayor RLD, mayor tasa de ECM y peor calidad de vida de vida por la mayor tasa de angina en el seguimiento. La cifra global de RLD es similar a la reportada por unos estudios^{27,28,32,33}, incluso inferior a la de otros^{5,6,34,35,36}, además hay que tener en cuenta que nuestra cohorte está formada por casi la mitad de diabéticos. Resulta llamativa la alta incidencia de RLD en el grupo de los diabéticos, más del doble de la aportada para los no diabéticos, a pesar de haber existido un sesgo de selección de este dispositivo. Hay que recordar que al principio del período de inclusión, pudieran haberse implantado más STC en lesiones con alto riesgo de reestenosis, por la poca disponibilidad del STR. Estos resultados confirman que la diabetes es un potente activador de proliferación neointimal que hace que la reestenosis sea más agresiva y que conlleve, por lo tanto, a una mayor necesidad de RLD que oscurece la evolución de estos pacientes.

En lo que se refiere al grupo Mixto de nuestro estudio, formado por 175 pacientes, 65 diabéticos (37%), donde se seleccionó STR y STC en el mismo paciente, arrojó un RLD global del 12,6%, sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos (13,8% frente a 11,8%; $p=0,696$). Llama la atención en este grupo que el stent convencional no asoció tasas de reestenosis tan altas como en el grupo tratado sólo con este tipo de stent, lo que puede significar que este grupo represente la verdadera optimización del STC y STR, con una buena relación riesgo lesión/efectividad stent. La supervivencia libre de eventos fue del 80% al final del seguimiento, es decir, la incidencia de ECM fue del 20% sin diferencias significativas entre ambos grupos (24,6 frente a 17,3%; $p=0,241$). En cuanto a la calidad de vida representada por la tasa de angina, esta fue del 18,9% sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos (24,6% frente a 15,5%; $p=0,134$). Los resultados en este grupo fueron similares para todos los pacientes, es decir, que al igual que ocurría con la revascularización sólo con STR, el exceso de eventos de los diabéticos se vió amortiguado por la elección del stent, de tal manera que no hubo diferencias significativas entre la RLD del grupo mixto y la RLD del grupo tratado sólo STR ($p=0,31$). Los ECM fueron similares en los tres grupos de tratamiento y la incidencia de angina presentó cifras similares a las del STR e inferiores a las del STC, pero lo más relevante fue que a pesar de unos resultados ligeramente más

desfavorables que para el STR no hubo diferencias significativas para diabéticos y no diabéticos.

Si consideramos todos los pacientes de nuestro estudio, tanto los tratados con STR como con STC, y los analizamos por grupo de diabéticos y no diabéticos, cabría esperar unos resultados similares a los presentados para el grupo mixto. Y así fue, los valores globales de RLD, ECM y angina fueron similares a los del grupo mixto, sin embargo, los diabéticos mostraron peor evolución y con cifras significativamente superiores de RLD, ECM y angina con respecto a los no diabéticos. Se obtuvo una RLD global del 15%, significativamente superior en diabéticos (19,3% frente a 12% de no diabéticos; $p=0,022$) con una supervivencia libre de eventos al final del seguimiento del 76,9%, lo que significa que hubo una incidencia de ECM del 23,1%, también superior en diabéticos (29,2% frente a 18,4%; $p=0,002$). La incidencia de angina fue 19,9%, también superior en diabéticos (26,1% frente a 15,2%; $p=0,001$). Resulta llamativo que los resultados obtenidos para el grupo en general, y comparando diabéticos y no diabéticos con ambos dispositivos, aunque fueron mejores que los presentados para la revascularización exclusiva con STC, la utilización del STR en el 48,5% de los diabéticos no fue suficiente para neutralizar el exceso de nuevas revascularizaciones, eventos y episodios de angina que acontecieron en los diabéticos tratados con STC, luego, la mala evolución de los pacientes diabéticos, en nuestro estudio, se podría explicar por el exceso de eventos asociado al STC.

Indudablemente, el grupo de pacientes tratados sólo con STR obtuvo mejores resultados en el seguimiento, sin diferencias en cuanto al diagnóstico de diabetes. Le siguió el grupo de pacientes tratados con STR y STC, que aunque las cifras de los parámetros analizados fueron ligeramente superiores, no hubo diferencias entre diabéticos y no diabéticos. Desgraciadamente, los resultados del grupo mixto no se trasladaron al grupo general, donde los diabéticos tuvieron peor evolución, por la mayor incidencia del RLD del grupo tratado sólo con STC.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio para el STR son similares a los aportados por la literatura. A continuación vamos a mostrar de una forma rápida los principales estudios con STR para posteriormente hacer una comparación con nuestros resultados.

Existen muchos más estudios comparativos con STR que con STC en la mayoría de los contextos clínicos y angiográficos. Es cierto que los datos de que disponemos con los stents convencionales no pueden compararse globalmente con los que tenemos hoy día con STR. Además, salvo los estudios BENESTENT y STRESS, publicados en 1994, el resto fue publicado entre los años 1998 y 2000, lo que no impidió que, en la mayoría de los casos, los

stents convencionales se estuvieran ya utilizando de forma sistemática en la práctica habitual ²⁸⁹ .

Si comparamos los datos de la fase inicial, entre los estudios BENESTENT y STRESS se incluyó a 923 pacientes. En la actualidad, en estudios aleatorizados con sirolimus y paclitaxel, han incluido aproximadamente a unos 3.826, frente a los 923 de los iniciales *stents* convencionales. Además, estas cifras son anteriores al TAXUS IV, TAXUS V y VI, así como otros estudios realizados recientemente con otros fármacos como ENDEAVOR (zotarólimus), JUPITER (tacrólimus), FUTURE y SPIRIT (everolimus)...etc. Pero no sólo el número de los estudios es diferente, sino también sus características basales. Ya que las lesiones de los estudios BENESTENT y STRESS eran ≥ 3 mm y de 15 mm de longitud, similares a las del TAXUS I y II (3-3,5 y ≤ 12 mm, respectivamente), algo más fáciles que en el RAVEL (2,5-3,5 mm con un *stent* de 18 mm) pero no comparables con las lesiones del E-SIRIUS (2,5-3,5 y 15-30 mm), el C-SIRIUS (hasta 32 mm de longitud), ni TAXUS IV (2,5-3,5 y hasta 28 mm) ni por supuesto TAXUS VI (2,5-3,75mm y 18-40 mm).

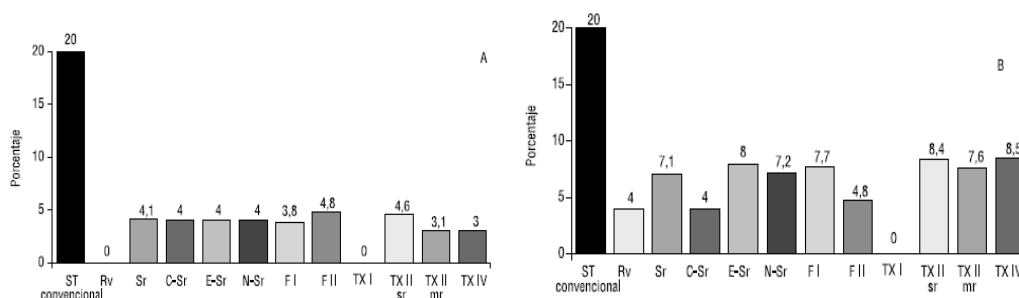
La aparición y el desarrollo de los *stents* fármacoactivos haN revolucionado la cardiología intervencionista. A la vista de los resultados de los principales estudios aleatorizados con *stent* recubierto de rapamicina^{186,43} y de paclitaxel^{169,44,290,170} parece que estos *stents* presentan una gran eficacia que va ligada a una gran seguridad.

Se han publicado estudios aleatorizados con sirolimus, como el RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS y registros como el RESEARCH, E-CHYPHER y WISDOM. Con paclitaxel en polímero se han publicado los estudios TAXUS I, II, IV y VI, ASPECT con paclitaxel encapsulado sin polímero y registros como el T-RESEARCH. También hay numerosas publicaciones de diferentes centros con distintas lesiones tratadas: troncos, bifurcaciones, puentes de safena, reestenosis intra-*stent*, oclusiones totales, multivaso, vasos pequeños , vasos > 36 mm e infarto agudo de miocardio (IAM).

A continuación se muestra un gráfico que compara los principales estudios realizados con STR frente a STC, en lo que se refiere a eventos cardiacos y revascularización de la lesión diana. Como se puede observar, existe una reducción drástica en ambos parámetros, y como veremos también se puede apreciar en nuestro estudio para los pacientes que recibieron STR.

Eventos Cardíacos Mayores (ECM)

Revascularización Lesión Diana (RLD)



Eficacia comparativa entre *stent* (ST) convencional y diferentes estudios aleatorizados con STR (*stent* liberador de fármaco). Valores clínicos. A: revascularización de la lesión tratada (RLT). B: eventos cardíacos mayores. C-Sr: C-SIRIUS; E-Sr: E-SIRIUS; F I: FUTURE I; F II: FUTURE II; N-Sr: NEW SIRIUS; Rv: RAVEL; Sr: SIRIUS; TX I: TAXUS I; TX II sr: TAXUS II slow release; TX II mr: TAXUS II moderate release; TX IV: TAXUS IV.

Es evidente, que los STR de sirolimus y paclitaxel con polímero producen una significativa menor proliferación neointimal, reestenosis angiográfica, RLD y eventos isquémicos mayores, y una mayor supervivencia libre de eventos que los *stents* convencionales. A pesar del menor número de pacientes estudiados hasta el momento, con everolimus y paclitaxel encapsulado sin polímero, así como tacrólimus y zotarólimus (ABT-578) se obtienen unos resultados semejantes a los dos anteriormente citados.

2.1. STENT RECUBIERTO DE FARMACOS: COMPARACION DE NUESTROS RESULTADOS CON ESTUDIOS CLINICOS CON STR-RAPAMICINA Y PACLITAXEL.

En el siguiente apartado vamos a comparar los resultados de nuestro estudio con otros estudios que han evaluado el STR frente al STC, en diferentes contextos angiográficos.

2.1.1. ESTUDIOS ALEATORIZADOS CON STENT LIBERADOR DE RAPAMICINA.

El estudio RAVEL186 fue el primero aleatorizado con STR e incluyó a 238 pacientes con lesiones *de novo*, no complejas, donde 120 pacientes recibieron STR con rapamicina. A los 9 meses de seguimiento no hubo reestenosis del STR. Sin embargo, un 27% de pacientes del grupo control desarrollaron reestenosis. Los resultados de nuestro estudio, en el grupo tratado sólo con STR, distan mucho a los del RAVEL, precisamente por la complejidad de los pacientes y lesiones. Sin embargo, la tasa de reestenosis del STC fue algo superior, aunque hay que tener en cuenta que la reestenosis angiográfica magnifica la verdadera reestenosis clínica o RLD, por lo que ambas cifras podrían ser similares.

En el estudio SIRIUS americano⁴³, incluyó a más de 1.000 pacientes, con lesiones más complejas que en el Ravel y menos que las incluidas en nuestro estudio. Mostró resultados muy similares a los nuestros en el grupo tratado con STR. Así, la incidencia de reestenosis para el STR fue del 9% y para el STC del 36%. Si observamos, presenta la misma tasa de RLD para el STR que nuestro estudio sin embargo la RLD para el STC fue superior, probablemente debido a que en este estudio no hubo sesgo de selección de dispositivo como ocurre en el nuestro. En algún subgrupo de pacientes, como los diabéticos, la RLD fue del 18%. En nuestro estudio la RLD observada para los pacientes diabéticos tratados con STR fue del 10,8%.

El estudio SIRIUS europeo¹⁸⁷, ha sido el último de los estudios aleatorizados con rapamicina, con 350 pacientes y lesiones también complejas (vasos de 2,25-3,5 mm, lesiones de 8-33 mm, reestenosis, safenas, troncos proximales, oclusiones completas y lesiones bifurcadas) y de nuevo la reducción de reestenosis fue muy significativa, aportando una RLD del 43% en el grupo control (STC) y una RLD del 7% en el grupo de rapamicina con una supervivencia libre de eventos a los 6 meses del 92%. Como se puede observar la tasa RLD del STC fue muy superior a la nuestra mientras que la RLD del STR fue inferior.

Hay que tener en cuenta que tanto en este estudio como en los dos anteriores sólo se utilizó STR con rapamicina (cypher) y que según los estudios realizados con ecografía intravascular es uno de los STR que presenta menor pérdida luminal tardía y por lo tanto menor reestenosis. Esto significa que la superior RLD de nuestro estudio pudiera deberse a la diversidad de STR utilizados de mayor pérdida tardía luminal que los liberadores de rapamicina. Según un estudio²⁹¹ y por medio de análisis con ecografía intravascular, se puede observar que, la *pérdida tardía de luz* varía entre 0,85 y 1 mm para los *stents* convencionales, mientras que no llega a 0,20 mm con la familia limus (sirolimus) y a 0,40 mm con el paclitaxel. Sin embargo, al comparar la reestenosis, entendida como > 50%, las cifras son muy parecidas para ambas familias, en torno al 22% para los *stents* convencionales y por debajo del 9% en los STR. En las lesiones más favorables, similares a las incluidas en los estudios BENESTENT y STRESS, los valores de la reestenosis son todavía más bajos, con un 0% tanto en el RAVEL como en el FUTURE I y II y TAXUS I. Esto hizo concebir inicialmente el sueño perseguido de reestenosis cero²⁹², pero en las lesiones más similares a las encontradas en la práctica habitual, el porcentaje ascienden al 8%, muy similar a los hallados en nuestro estudio. Es importante señalar esta diferencia entre los valores de proliferación neointimal y la reestenosis final. Todo parece apuntar a que mientras no se alcanza un determinado valor de proliferación intimal, la reestenosis angiográfica no se produce. Por ello, a pesar de una mayor capacidad de inhibición con sirolimus y everolimus, al final, la reestenosis angiográfica es semejante.

Además, los estudios realizados con rapamicina o sirolimus, se magnifica su eficacia en cuanto a que se compara con un STC (stent Velocity, Cordis) que presenta una plataforma con mayor tendencia a la reestenosis (struck gruesos). Es bien conocido, que el grosor de los struck de la plataforma influye negativamente en la proliferación neointimal^{293, 294}. Esto podría ser una explicación a las altas tasas de reestenosis del STC observadas en estos estudios y que fueron superiores a las nuestras. En nuestro estudio, aunque en un principio se utilizaron prácticamente STR de rapamicina o paclitaxel posteriormente se utilizaron otros stent disponibles en el mercado como el Endeavor, Janus, Costar, Xience... algunos de ellos con mayor pérdida luminal tardía incluso cerca de la presentada por el STC. En cuanto al STC, utilizamos plataformas más desarrolladas que la del stent velocity, incluso, plataformas de cromocobalto, con titanio e incluso con derivados del carbono que hacen que sean menos reestenóticas. Al igual que ha evolucionado el STR, también lo ha hecho el STC, con struck más finos, material menos agresivo a la respuesta intimal y mayor flexibilidad y navegabilidad que ha hecho que sus tasas de reestenosis sean menores a las observadas inicialmente y que podría explicar la menor tasa de reestenosis del STC en nuestro estudio, además, del sesgo de selección del dispositivo en función de la lesión.

2.1.2. ESTUDIOS ALEATORIZADOS CON STR LIBERADOR DE PACLITAXEL.

El TAXUS II, con 558 pacientes con lesiones *de novo*, no complejas, obtuvo unas cifras de reestenosis del 20% en el grupo control y del 7% en el grupo de paclitaxel. También muy similares a las aportadas por nuestro estudio¹⁶⁹.

El ASPECT, con 177 pacientes, obtuvo un 4% de reestenosis frente a un 27% en el grupo control²⁰⁸.

El estudio TAXUS IV, muy parecido al SIRIUS americano, tanto en el tamaño del estudio como en el perfil de los pacientes y tipo de lesiones tratadas, con unos resultados también muy favorables al *stent* cubierto de paclitaxel: el 8 frente al 27% y muy similares a nuestro estudio. En cuanto a los ECM mostró un 20% para el STC y un 3% para el STR¹⁶⁷.

El estudio TAXUS VI, con 448 pacientes y un perfil angiográfico más adverso, con un longitud media de lesión nativa de 20,2 mm y longitud media tratada con stent de 33,4 mm con un 55,6% de lesiones tipo C (AHA/ACC). A los 9 meses de seguimiento la RLD para el grupo tratado con STR (taxol) fue de 9,1%, igual a la observada en nuestro estudio para el grupo tratado con STR, y la RLD para el grupo control (STC) fue del 19,4% ($p=0.0027$; reducción relativa, 53%). Para nuestro estudio la RLD del STC fue del 23%, ligeramente superior. La incidencia de ECM en el taxus VI fue del 16,4% y 22,5% para el STR y STC respectivamente, sin diferencias significativas ($p=0,12$), y similares a las observadas en nuestro estudio (22 y 23% respectivamente) e igualmente sin diferencias significativas¹⁷¹.

En cuanto a la eficacia del STR con rapamicina comparado con el STR recubierto con paclitaxel, se realizó un metanálisis ²⁹⁵ con los primeros estudios publicados con ambos fármacos antiproliferativos. Se identificaron 12 estudios que comparaban el stent recubierto (sirolimus o paclitaxel) con el convencional en pacientes con lesión única de novo menor de 30 mm en vasos de 2,5-3,5 mm. Tiempo seguimiento de 6 a 12 meses. La combinación metálica sólo se realizó para la tasa de revascularización (TLR) ya que fue el único resultado clínico que mostró diferencias significativas en los grupos de comparación. En casi todos, la reestenosis angiográfica y la tasa de eventos cardíacos mayores fueron menores en el grupo con stent recubierto. El metaanálisis mostró una reducción de la tasa de revascularización del 69% (riesgo relativo = 0,31; intervalo de confianza del 95%, 0,19-0,51), sin diferencias significativas para el STR con rapamicina o paclitaxel, aunque fue algo más favorable para el STR con rapamicina (RR=0,21; IC del 95%, 0,13-0,34) que para el STR con paclitaxel (RR=0,43; IC del 95%, 0,24-0,76). La RLD para el STR fue similar para todos ellos, y en torno a un 4%, (E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS II y TAXUS IV) excepto en algunas excepciones con RLD muy bajas como la del RAVEL que fue 0% y la del FIM (estudio piloto del Ravel) que fue del 3,3% y otros casos con un RLD altas como la del ELUTES y del DELIVER I y II (paclitaxel altas dosis) que fue del 10,2%, 11,7% y 8,5%, y la RLD del PRESENT II Y EVIDENT,(tacrolimus) que fue del 31,8% y 27,3%, respectivamente. La RLD para el STC osciló en un rango entre 16 y 22%. Destaca la tasa de RLD más baja que la presentada en nuestro estudio, y esto es debido probablemente al peso de los estudios con inclusión de lesiones únicas favorables cuya tasa de reestenosis fue 0%, como el RAVEL, TAXUS I Y FUTURE, así como en general el perfil angiográfico y clínico más favorable.

Otro metanálisis más reciente, compara la eficacia y seguridad de ambos tipos de STR, rapamicina y sirolimus, sin encontrar diferencias significativas entre ellos²⁰⁹

Hay otros estudios para lesiones complejas con otros tipos de STR más recientes en el mercado como el ENDEAVOR (zotarolimus), XIENCE (Everolimus) Y JANUS (tacrolimus) todos ellos con resultados positivos.

2.2. STENT CUBIERTO DE FARMACOS EN EL «MUNDO REAL»: COMPARACION DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y REGISTROS

Por su eficacia clínica y seguridad demostrada en los estudios clínicos realizados, estos nuevos stents han recibido la aprobación oficial para su uso clínico en prácticamente todo el mundo y su consecuencia son algunos estudios no aleatorizados, como dos registros

españoles 296,297 y el registro RESEARCH 298. Los resultados de estos estudios son comparables a los nuestros como vamos a ver a continuación:

El estudio De la Torre²⁹⁶, incluyó a 100 pacientes (21% diabéticos) en un período de 6 meses, con un seguimiento medio de $8,5 \pm 2$ meses, con una cifra muy elevada (94%) de supervivencia libre de eventos clínicos mayores (muerte, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización) y una tasa de nueva RLD del 3%. No tiene control angiográfico ni tampoco grupo control. Estas cifras son más favorables que las nuestras (RLD del 9% y con una supervivencia libre de eventos del 80% en un seguimiento medio 18 meses). En cuanto a las características de las lesiones tratadas con STR con rapamicina fueron similares a las de nuestro estudio, de la Torre et al incluyó un 34% de lesiones difusas, un 36% en un vaso pequeño, un 20% reestenosis intra-*stent* y un 20% oclusiones. Implantaron $1,6 \pm 0,7$ *stents*/paciente, con un diámetro de $2,74 \pm 0,26$ mm y una longitud media de $21 \pm 8,5$ mm. En nuestro estudio, un 35% eran difusas, un 35% estaban en vasos $<2,8$ mm, 18% eran reestenosis y sólo un 6% oclusiones. Se implantaron 1,6 *stents*/paciente, con un diámetro medio de $2,95 \pm 0,41$ mm (ligeramente superior) y una longitud media de $20 \pm 5,3$ mm (ligeramente inferior). Sin embargo, los pacientes de nuestro estudio presentaban peor perfil clínico, ya que casi la mitad eran diabéticos y todos los pacientes incluidos presentaban enfermedad multivaso lo que hace suponer una mayor agresividad de la enfermedad aterosclerótica. Esta sería una razón de peor evolución clínica de nuestros pacientes. Además, la baja tasa de RLD observada por de la Torre et al, se podría atribuir a que todas las revascularizaciones se realizaron con STR con rapamicina, superior en eficacia al resto de los dispositivos que no liberan este fármaco, como taxus (paclitaxel), endeavor (zotarolimus) y janus (tacrolimus). El xience (everolimus) ha demostrado tasas de pérdida luminal similares al cypher. Otra explicación pudiera ser como refiere el autor, que esta cifra suponga una estimación a la baja de la reestenosis clínica, ya que no incluye los casos que se remiten a cirugía de revascularización tras reestenosis en ocasiones reiteradas o no tratables, ni tampoco a los pacientes que presentan recurrencia de síntomas de angina de pecho pero no son remitidos para recateterización.

También es cierto que al no tener grupo control, no sabemos la RLD de las mismas lesiones para el STC, y si también pudiera estar disminuido.

Posteriormente a este estudio, De la Torre et al.²⁹⁹, compararon los resultados en el seguimiento a 9 meses de 300 pacientes tratados de forma distinta, en 3 períodos consecutivos, mediante STR-rapamicina, STR-paclitaxel y STC, asignando 100 pacientes por cada grupo, con características clínicas y similares a las descritas anteriormente.

La RLD del STR-rapamicina fue del 1%, para el STR-taxol también del 1% y en el grupo de *stents* convencionales del 15%. Las curvas de supervivencia libre de eventos fueron significativamente mejores con los *stents* recubiertos en comparación con el convencional.

Sin duda la tasa de nueva RLD en el seguimiento en ambos grupos de *stents* recubiertos, fueron espectacularmente bajas, reflejando tasas de revascularización inferiores incluso a las reportadas en los estudios aleatorizados con STR^{43,44,167,175,186,187,195} o en la experiencia de otros centros^{201,300,301,302,303}, donde la necesidad de nueva reintervención fue significativamente mayor. Si lo comparamos con nuestro estudio, la diferencia es muy grande, un 1% frente a un 9%.

El estudio de Ruiz-Nodar²⁹⁷, muestra unos resultados muy similares a los nuestros. Es igualmente, prospectivo y observacional con seguimiento clínico, y además incluye seguimiento angiográfico de pacientes tratados con el *stent* Cypher que cumplían criterios de exclusión en los estudios RAVEL y SIRIUS, lo que le hace metodológicamente superior al anterior estudio y al nuestro. Incluyó a 57 pacientes de alto riesgo, donde hay que resaltar el adverso perfil clínico y angiográfico de las lesiones tratadas, de hecho, un 47% eran diabéticos y el 68% presentaba enfermedad multivaso. Las características más frecuentes fueron: longitud excesiva, lesiones ostiales, bifurcaciones y calcificación severa. Estas características clínicas y angiográficas le hacen similar a nuestro estudio. Aunque si bien es cierto, no se incluyeron pacientes con infarto agudo, sólo 4 pacientes (6%) presentaron trombo definido angiográficamente, sólo se incluyó un TCI (1,5%) (que fue no protegido) y además se implantó STC por necesidad técnica. Se utilizó inhibidores de la GPIIb/IIIa en el 39% de los casos y solo se realizó *stent* directo en el 7,3% de las lesiones. Lo que contrasta con nuestro estudio donde se realizó angioplastia a TCI en 58 pacientes (9,6%), había trombo confirmado angiográficamente en el 16% de los casos y se utilizó antiGPIIb/IIIa en un 34%. El *stent* directo fue posible en el 59% de las lesiones. Parece razonable pensar que los pacientes diabéticos son una población que, por su alta tasa de reestenosis en la angioplastia con *stent* convencional, se puede beneficiar de estos nuevos dispositivos. Pero, además de esta población, las lesiones coronarias complejas con una alta tasa de reestenosis, *a priori* con *stents* convencionales, forman otro gran grupo donde el beneficio del *stent* recubierto puede ser mayor.

La tasa de reestenosis angiográfica para esta cohorte especial de pacientes fue baja, del 8%, y muy parecida a la observada en nuestro estudio (9%), y la de eventos clínicos mayores con un seguimiento medio de $8,7 \pm 3,1$ meses fue igual al estudio anterior, un 7% e inferior a la observada en nuestro estudio, que fue del 9,3%. En este estudio, los resultados clínicos, tanto en la fase hospitalaria como, sobre todo, a medio plazo, son realmente positivos, con una muy baja incidencia de eventos cardiovasculares mayores, el 90% estaba libre de eventos cardiovasculares a los 6 meses y el 93,5%, libre de revascularización del vaso diana, si bien hay que destacar, que en nuestro estudio hay un mayor tiempo de seguimiento, lo que pudo contribuir a una tasa acumulada de eventos superior, además no es infrecuente, aunque con muy baja incidencia, encontrar reestenosis tardías (fenómeno de

match up) y/o trombosis tardías, con su respectivo evento más allá de los 6 meses incluso de los 12 meses.

El registro RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital)²⁹⁸, realizado en el Torax Center de Rotterdam, incluyó a todos los pacientes en los que se trataron lesiones *de novo*, de forma no restrictiva, con el *stent* de rapamicina durante un período de 6 meses. Las características de los 508 pacientes incluidos, de las lesiones tratadas, así como el resultado clínico a un año de seguimiento, fueron comparados con una cohorte «histórica» de 450 pacientes tratados con *stent* convencional el período inmediatamente anterior al inicio del registro. Incluyó lesiones complejas como multivaso, vasos pequeños < 2,25 mm, bifurcaciones, longitudes > 48 mm, oclusiones totales, 51 troncos, anginas inestables y infartos agudos. Los pacientes del RESEARCH que recibieron STR tenían una mayor incidencia de enfermedad multivaso y mayor complejidad de lesiones tratadas respecto a los tratados con *stent* convencional. Al año de seguimiento, la cifra acumulada de eventos clínicos mayores fue del 9,7% en el grupo de rapamicina frente al 14,8% en el grupo de *stent* convencional ($p = 0,008$). Este beneficio fue debido exclusivamente a una menor necesidad de repetir la revascularización por reestenosis (3,7 frente a 10,9%, respectivamente; $p < 0,001$). La RLD, tanto del STC como del STR, es muy inferior a nuestro estudio, prácticamente la mitad para ambos dispositivos. La explicación de la menor RLD en cuanto al STR se puede atribuir a la utilización exclusiva del STR de rapamicina e incluso a un mejor perfil clínico y angiográfico de los pacientes. En cuanto a la cifra de RLD del STC, el propio autor del estudio describe que son pacientes con perfil angiográfico más favorable.

El registro T-Research, se realizó posteriormente al Research y se compararon pacientes tratados con STR-paclitaxel con la cohorte histórica de STC, obteniendo similares resultados que para el Research con rapamicina.

En el registro WISDOM con paclitaxel con polímero³⁰⁴, que incluyó un 33% de diabéticos, un 18% de IAM, un 34% en angina inestable, vasos < 2,5 mm en el 12%, lesiones > 30 mm en un 14% o tronco en un 15%. A los 6 meses, la cifra de RLD fue del 3% y la de ECM del 4,3% a los 12 meses, el 94% de los pacientes se encuentra libre de reintervención.

Se ha demostrado que los *stents* con rapamicina y paclitaxel reducen la reestenosis, pero hay poca información en contextos lesionales de alto riesgo que comparen la eficacia de ambos dispositivos. Los grandes estudios realizados hasta hoy con STR-rapamicina y STR-paclitaxel sólo han evaluado lesiones de riesgo reestenótico ligero o moderado excluyendo lesiones > 30 mm, obstrucciones totales, lesiones ostiales, lesiones que precisen *stents* < 2,5 mm o reestenosis intra-*stent*. En este tipo de lesiones la eficacia de los *stents* recubiertos no es del todo bien conocida aunque se han publicado algunas series que sugieren buenos resultados.

Es precisamente en estos tipos de lesiones donde más interesante resultaría la aplicación de los *stents* recubiertos puesto que la reestenosis clínica con los *stents* metálicos no recubiertos en estas lesiones es alta (10-30%). Sin embargo, recientemente se ha publicado un metanálisis²⁰⁹ donde a mayor longitud tratada con stent mayor es la incidencia de trombosis. Hay que recordar que las lesiones de alto riesgo no entran dentro de las normas de la FDA para implante de los STR aunque de entrada sean las que más se beneficien de la disminución de reestenosis.

2.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Los resultados a largo plazo de estos nuevos *stents* no son conocidos. El más largo de los seguimientos publicados es de 2 años³⁰⁵ en una serie clínica y no se observaron nuevos eventos clínicos y el del Ravel, que fue el primer estudio publicado y que cuenta con un seguimiento de 3 años, aunque el perfil favorable de sus lesiones no represente la práctica clínica diaria. Con respecto al seguimiento clínico a largo plazo, en nuestro estudio se realizó un seguimiento de 1,5 años de 607 pacientes (45% diabéticos, 100% multivaso) tratados con STC y STR, 194 (32%) pacientes con STC, 232 (38%) pacientes con STR y 175 (29%) con ambos tipos de stent, con una longitud total de *stent* por paciente de 23 ± 10 mm y el diámetro del *stent*, de $2,90 \pm 0,41$ mm. Mostró una tasa de nueva RLD global del 15% que analizada por grupos fue del 23,7% para los pacientes tratados con STC, 9,5% para los tratados con STR y 12,6% para los tratados con ambos tipos de stent. Hay que destacar la existencia de reestenosis tardías tanto en el STC como en el STR, también observado por otros estudios^{296,189,292}. Para el STC en el período de 6 a 12 meses aparecieron 16 reestenosis (3,4%), para los no diabéticos del 2,4% y para los diabéticos del 6%, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Más allá de los 12 meses no se observó reestenosis del STC. En cuanto al STR, también se produjeron reestenosis entre los 6 y 12 meses, y en algún caso aislado más allá de los 12 meses. Durante el seguimiento se produjo una mortalidad global del 0,3% (que analizado por grupos correspondió a una mortalidad de 0% en el grupo de STC, 0,9% en el grupo de STR y 0% en el grupo mixto), es decir, que los dos casos de muerte ocurrieron exclusivamente en el grupo de STR. Los dos casos fueron revascularización del TCI, el primero se trataba de un paciente con inestabilidad hemodinámica y alta complejidad técnica y ocurrió en las primeras horas tras procedimiento. El segundo caso fue una muerte súbita durante el seguimiento en un paciente con STR a TCI. En cuanto a la incidencia de infarto, la cifra global para la totalidad de los pacientes fue del 3,8% (para el grupo tratado sólo con STC fue del 6,2%, para el grupo de STR del 3% y para el grupo mixto del 1,7%). La mayoría de los casos coincidieron con trombosis del stent (3,1% en el STC, 2,6% en el STR y 1,7% en el mixto). En cuanto a la

angina en el seguimiento, tuvo una incidencia global del 20% que analizado por grupos fue algo superior para los pacientes tratados con STC, así, la incidencia angina en el seguimiento en pacientes con STC fue del 22,7%, en los pacientes con STR y del grupo mixto del 19%. Hay que tener en cuenta que no todos los casos de angina terminaron en nueva RLD, hubo un pequeño porcentaje donde no se realizó intervención coronaria y un 5,8% de angioplastia a otra lesión (5,7% en el grupo de sólo de STC, 5,2% en el de sólo STR y 6,3% en el mixto).

Respecto a la comparación con otros registros de la práctica clínica con *stents* recubiertos que realizan seguimiento a largo plazo:

De la Torre et al.²⁹⁶, realizaron un estudio con seguimiento clínico a largo plazo de los pacientes con STR en lesiones de alto riesgo reestenótico durante un tiempo de seguimiento clínico de $29 \pm 3,2$ meses. Estudió a 200 pacientes (un 22% diabéticos) con implante de STR-rapamicina en lesiones complejas como, oclusiones totales, reestenosis intra-*stent*, difusas y vaso pequeño. La longitud total de *stent* por paciente fue de 29 ± 16 mm y el diámetro del *stent*, de $2,78 \pm 0,27$ mm. Observaron una mortalidad cardiaca del 1%, incidencia de infartos (2%); trombosis (2%) todas tardías a los 3, 7, 26 y 31 meses; una RLD del 2% por reestenosis del segmento tratado a los 3, 5, 14 y 15 meses, y 3% de revascularización de otra lesión. En cuanto a los casos de revascularización del segmento tratado, se trató de casos con múltiples *stents*, o con lesiones muy largas y/o en un vaso pequeño (< 2,5 mm), o de bifurcaciones. Cabe destacar que dos de los casos se observaron tardíamente respecto a lo que es habitual con los *stents* convencionales (a los 14 y 15 meses).

El grupo de Róterdam³⁰⁶, ha comunicado en 508 pacientes tratados con STR una tasa de muerte al año del 3,4%, de infarto no fatal del 3,6% y de revascularización del vaso tratado clínicamente indicada del 3,7%. Las lesiones de nuestro estudio mostraron un perfil angiográfico similar y aunque el seguimiento clínico fue menor, la mortalidad que observamos fue también del 1% (en el STR), igual a la observada por De la Torre et al (1%) aunque inferior en ambos casos que la presentada por el grupo de Róterdam (3,4%). La incidencia de infarto no fatal en nuestro estudio fue del 3%, similar a los estudios previos, aunque la revascularización de la lesión tratada fue cuatro veces superior al estudio De la Torre y más de dos veces al del grupo de Róterdam. La incidencia de trombosis tardía parece resultar algo elevada en nuestro estudio comparado con el De la Torre, pero de este tema nos ocuparemos más adelante

El estudio RAVEL^{186,292}, es el único estudio que aporta un seguimiento realmente largo (3 años), en éste se observó una tasa acumulada de revascularización de la lesión tratada en el grupo de STR del 0,8; 3,5 y 6,3% a los 1, 2 y 3 años respectivamente, y en el grupo de

stents convencionales del 24,1; 24,1 y 25% a los 1, 2, y 3 años. Es evidente que el beneficio persiste claramente con los *stents* recubiertos, pero también es apreciable, como en nuestro estudio, la aparición tardía de algunas reestenosis clínicas. En el intervalo de 1 a 3 años, la tasa de revascularización de la lesión tratada fue del 4,2% en el grupo de STR y del 1,7% en el convencional.

Otros estudios han analizado los resultados a largo plazo de los STR (principalmente rapamicina y paclitaxel) sin observar incidencias significativas de eventos y nuevas revascularizaciones debido a reestenosis tardías/trombosis tardías, así: En el estudio FIM, de Sousa et al.^{307,305}, en el seguimiento a 1 y 2 años, la luz intra-stent permaneció prácticamente igual y no hubo reestenosis tardías. En el seguimiento del TAXUS I, a los 24 meses, los eventos cardíacos mayores siguieron igual que a los 9 meses, con el 3,3 frente al 10% de los *stents* convencionales; la RLD fue del 0% y el volumen de hiperplasia neointimal no cambió (8,3 a los 6 meses y 9,7 a los 12 meses). Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos en el TAXUS II y IV al año, con una supervivencia libre de eventos semejante y con diferencias con los *stents* convencionales que en vez de disminuir se amplían (del 8,8% a los 6 meses al 10,5% a los 12 en el TAXUS II y del 9,3 al 10,7% en el TAXUS IV), en el SIRIUS al año (una reducción de la RLD del 12,5% a los 9 meses y del 15,1% al año) y en el RAVEL, donde la supervivencia libre de RLD es, a los 2 años, del 97,5%, frente al 86,4% de los *stents* convencionales.

Estos y nuestros resultados confirman la posibilidad de un proceso reestenótico más lento con estos *stents* pero, en todo caso, muy poco frecuente.

3. DIABÉTICOS Y SUS TIPOS.

La RLD para los diabéticos insulino dependientes de nuestro estudio fue del 26,7% frente al 15,7% de los DM-ADO y el 12% de los no diabéticos ($p=0,005$). El riesgo (RR) de RLD asociado a DM-insulina en el seguimiento fue de 2,314; IC 95%, 1,350 – 3,967; $p=0,002$. Sin diferencias significativas entre DM-ADO y no DM. Sin embargo, analizando la RLD por grupos de STC y STR, la incidencia de RLD se triplicó en los diabéticos insulino dependientes tratados sólo con STC (70,8% frente a 29,4% en DM-ADO y 14,3% en no DM; $p<0,001$), con un riesgo (RR) de RLD de 12,436; IC 95%, 3,647 – 42,412; $p<0,001$, mientras que se igualó a la de los no diabéticos tratados con STC cuando se revascularizaron sólo con STR (15,4% frente a 7,6% en DM-ADO y 8,8% en no DM; $p=0,281$). El STC en DM con insulina obtuvo tasas prohibitivas de reestenosis y RLD, mientras que el STR igualó los resultados a los no diabéticos tratados con STC, independientemente del tipo de lesión revascularizada. El riesgo (RR) de precisar nueva

RLD un diabético insulino dependiente con ACTP mediante STR fue 0,284; IC 95%, 0,105 – 0,709; p=0,011.

La diabetes mellitus es un potente predictor de reestenosis y complicaciones isquémicas tras el implante de stents coronarios³⁰⁸. Ligeras elevaciones de los valores de glucemia en ayunas 50,³⁰⁹, requerimiento de insulina³¹⁰ o un control subóptimo³¹¹ de la glucemia pueden tener un impacto significativo en el pronóstico clínico.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica, y los pacientes diabéticos presentan una mayor morbimortalidad cardiovascular. 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%)^{312,313,314}. Tras los procedimientos de angioplastia coronaria, la diabetes mellitus no empeora el pronóstico inmediato, 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^{315,26}. De hecho, tras la angioplastia con balón los pacientes diabéticos presentan un mayor incidencia de reestenosis (47-69%) que va unida a un incremento en la morbilidad y la mortalidad tardías^{7,8}. En la lucha por disminuir esta reestenosis se utilizó el STC, aunque existían subgrupos con tasas prohibitivas de reestenosis que parece que han disminuido con la aparición del STR.

Los STR han mostrado su utilidad en la reducción del fenómeno de reestenosis y eventos clínicos. Actualmente, la atención se ha centrado en determinar si estos resultados se podrían mantener en escenarios más complicados^{298,301³¹⁶, 317, 318, 319, 320}. En pacientes diabéticos, los subanálisis de los principales ensayos clínicos con STR también han mostrado reducciones del riesgo de reestenosis y eventos clínicos; por tanto, parecen una buena alternativa para los pacientes diabéticos, si bien se precisan más datos en lesiones más complejas que las evaluadas en los ensayos anteriores y que se observan con frecuencia en pacientes diabéticos.

Hay muy pocos estudios realizados exclusivamente en diabéticos^{45,168}. En nuestro estudio se observa que los pacientes diabéticos tratados sólo con STR, la necesidad de precisar una nueva RLD en el seguimiento fue del 12,3% con un supervivencia libre de eventos del 74,6%. Estos resultados “se igualaron” a los de los no diabéticos ya que no hubo diferencias significativas entre ambos y mostraron una RLD del 9,8% con una supervivencia libre de eventos del 82,4%. Se podría decir que en este grupo, el STR neutralizó las condiciones clínicas y angiográficas adversas de los diabéticos. Sin embargo, si analizamos los diabéticos por grupos de tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) o insulina, los resultados son diferentes.

A continuación realizamos un análisis crítico de los resultados de nuestro estudio para los diabéticos tratados con antidiabéticos orales (ADO) y los tratados con Insulina, comparando los resultados con los no diabéticos, así como con otros estudios de similares características. Se analiza la necesidad de nueva RLD, la incidencia de ECM (expresado como el evento combinado formado por muerte, ingreso por SCA y nueva revascularización de la lesión diana), y la incidencia de angina en el seguimiento como indicador de calidad de vida.

Para un seguimiento total de dos años con una media de seguimiento de un año y medio, nuestro estudio mostró en el grupo tratado sólo con STR, formado por 232 pacientes con 130 diabéticos de los cuales 52 eran insulino dependientes (22% del grupo total), con una tasa de RLD total del 9,9% (8,8% en no DM; 7,6% en ADO y 15,4% en DM-Insulina ; $p=0,281$) con una supervivencia libre de eventos del 78% en el grupo global, y del 82,4%, 78,2% y 69,3% con $p=0,070$, para no diabéticos, DM-ADO y DM-Insulina, respectivamente. No hubo diferencias significativas para los tres grupos ni tomados dos a dos. En nuestro estudio el STR se comporta como un factor protector de nueva RLD en los diabéticos insulino dependientes, con un RR de 0,284; IC 95%, 0,105 – 0,769; $p=0,011$. Estos datos son muy similares a los reportados por otros estudios^{308,296,325}, sin embargo, otros autores obtuvieron una RLD y ECM superior en DM-insulina^{32,34,35,37}. En nuestro estudio, la incidencia de ECM fue del 22% (17,6% en no DM; 21,8% en ADO y 30,7% en DM-Insulina; $p=0,070$), no llegó a alcanzar significación estadística aunque se observa una tendencia a peor evolución en los diabéticos con insulina y lo mismo ocurre con la RLD. Así, obtuvimos que el RR de que un paciente insulino dependiente sufra ECM fue del 0,542; IC 95%, 0,223 – 1,314; $p=0,173$.

En cuanto a la angina en el seguimiento fue del 19% en el grupo total y significativamente superior, es decir, peor calidad de vida, para los insulino dependientes (13,7% en no DM; 17,9% en ADO y 30,8% en DM-Insulina; $p=0,037$). El RR para la angina en el DM-insulina fue de 0,778; IC 95%, 0,309 – 1,955; $p=0,760$. No hubo diferencias significativas entre los tipos de diabéticos según el tratamiento con ADO o insulina y los no diabéticos en la RLD, ni ECM, lo que significa que el STR, neutralizó o al menos amortiguó, el exceso de proliferación intimal tanto en DM con ADO como en tratamiento con insulina. No se observaron diferencias significativas en DM-insulina con respecto a los otros dos grupos, en cuanto a la revascularización de otra lesión distinta a la tratada inicialmente, luego el exceso de angina pudo venir condicionado por la mayor extensión de enfermedad coronaria con lesiones no revascularizables. Hay que recordar que se realizó una revascularización completa en el 31,4% de los DM-insulina, frente al 38,8% de los DM-ADO y el 46,9% de los no DM; $p=0,001$). Otros estudios también presentan mayor proporción de revascularización incompleta en DM-insulino dependientes^{296,297}.

La reestenosis y la trombosis del STR en el seguimiento, aunque fue superior en los insulinodependientes no alcanzaron significación estadística como tampoco lo hizo la incidencia de infarto en el seguimiento. Así, la trombosis del STR en DM-insulina fue de 3,8% frente a 1,3% de los DM-ADO y 2,9% de los no DM; $p=0,644$). El infarto se dió en el 5,8% de los DM-insulina frente al 0% de los DM-ADO y 2,9% de los no DM; $p=0,131$.

En resumen el STR, prácticamente igualó los resultados entre no diabéticos y DM-ADO y no mostró diferencias significativas para los DM-insulina con respecto a estos dos grupos, aunque si tuvieron una tendencia superior de RLD y los ECM. Sin embargo, no consiguió mejorar la calidad de vida en DM-insulino debido a la mayor extensión de enfermedad coronaria de estos pacientes así como mayor proporción de revascularización incompleta por lesiones no revascularizables.

Sin embargo, si nos centramos en el grupo tratado sólo con STC de nuestro estudio, formado por 194 pacientes con 68 diabéticos, de los cuales 17 estaban en tratamiento con insulina (9% del grupo total). La RLD global para el seguimiento fue del 23,7%, con una incidencia de RLD significativamente superior para los diabéticos insulinodependientes y ADO en relación a los no diabéticos (14,3% en no diabéticos frente a 29,4% en DM-ADO con $p=0,032$ y frente a 70,8% en DM-insulino con $p<0,001$) y con una supervivencia libre de eventos global del 72,7% y que fue del 80, 69 y 29% para no DM y DM con ADO e insulina respectivamente. El riesgo (RR) de que un diabético insulinodependiente precise una nueva RLD tras una ACTP con STC fue de 12,436; IC 95%, 3,647 – 42,412; $p<0,001$. Estos resultados están en concordancia con la mayoría de los estudios realizados en DM^{33,34,35,37} con STC^{45,167,168,296}.

La incidencia de ECM fue del 27,3%, y fue significativamente superior para los diabéticos con insulina (19,8% en no diabéticos frente a 31,4% en DM-ADO y 70,6% en DM-insulina; $p=0,001$), como también ocurre en los estudios citados previamente. El riesgo (RR) de que un insulinodependiente sufra un ECM en el seguimiento fue de 4,400; IC 95%, 1,385 – 13,976; $p=0,008$. En cuanto a la incidencia de angina fue del 22,7%, también con una incidencia significativamente superior para diabéticos con ADO e insulina (16,7% en no diabéticos frente a 31,4% en DM-ADO ($p=0,011$) y frente a 41,2% en DM-insulina; $p=0,017$). El riesgo (RR) de que un paciente diabético insulinodependiente tenga angina tras ACTP con STC es de 1,567; IC 95%, 0,524 – 4,680; $p=0,110$. Hay que destacar que este exceso de angina en los tipos de diabéticos no se debió a una mayor revascularización de otra lesión distinta a la inicial ya que no hubo diferencias significativas en este aspecto para los tres grupos. Luego para el grupo tratado sólo con STC en nuestro estudio, los diabéticos tanto en tratamiento con ADO como con Insulina, presentaron mayor RLD, mayor tasa de ECM y peor calidad de vida de vida por la mayor tasa de angina en el seguimiento que los no diabéticos. Hay que resaltar que no hubo ningún éxito en este grupo y que la tasa de infarto

fue significativamente superior en los insulinodependientes con una incidencia del 29,4% frente a 2% y 4,8% en DM ADO y no diabéticos. Este exceso de infarto pudiera ser atribuible a una mayor trombosis del STC en este subgrupo de pacientes (5% frente a 2% en ADO y 3% en no diabéticos) aunque no existieron diferencias significativas o bien a una excesiva mayor RLD (lo que implica mayor reestenosis) en este grupo (70,6% en DM-insulina frente a 27,5% en DM-ADO y 14,3% en no diabéticos; $p=0,001$). Los DM-insulina tuvieron un peor pronóstico por un aumento de la incidencia de infartos en el seguimiento y una peor calidad de vida por un aumento de angina en el seguimiento que se debió principalmente al fallo de la lesión tratada. Otros autores también han observado resultados similares^{5,6,34,35,36}.

¿Una selección del tipo de stent puede influir en un grupo de perfil tan adverso como los DM-insulina? En nuestro estudio, el grupo tratado por los dos tipos de dispositivos, STR y STC en el mismo paciente son los referidos al grupo Mixto, que está formado por 175 pacientes, 65 diabéticos de los cuales 17 eran insulinodependientes. La RLD global del 12,6%, sin diferencias entre no diabéticos y tipos de diabéticos (11% en no DM; 14,3% en DM-ADO y 12,5% en DM-Insulina; $p=0,910$) con una supervivencia libre de eventos global del 80% al final del seguimiento, y de 83%, 78% y 69% para no diabéticos, diabéticos ADO e insulina respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,375$). Es decir, la incidencia de ECM fue del 20% sin diferencias entre los tres grupos (17,3%; 22,4%; 31,3%; $p=0,375$). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad e infarto para los tres grupos. En cuanto a la calidad de vida representada por la tasa de angina, esta fue del 18,9% en el grupo global, sin diferencias para los tres grupos (15,5%; 22,4%; 31,3%; $p=0,406$). Los resultados en este grupo fueron similares para no diabéticos y tipos de diabéticos, aunque con unas cifras de RLD superior a la objetivada en el STR e inferior a la del STC, llama la atención que la RLD de los insulinodependientes es similar a los otros dos grupos incluso ligeramente inferior a los DM-ADO. Los ECM y la incidencia de angina también fueron similares en los tres grupos de tratamiento, con cifras inferiores a las del STR e inferiores a las del STC, pero lo más relevante fue que a pesar de unos resultados ligeramente más desfavorables que para el STR no hubo diferencias significativas para diabéticos y no diabéticos. Quizá este grupo representa la verdadera optimización de ambos tipos de stent.

Si consideramos todos los pacientes de nuestro estudio, tanto los tratados con STR como con STC, y los analizamos por grupo de no diabéticos y tipo de diabéticos, cabría esperar unos resultados similares a los presentados para el grupo mixto. Sin embargo, no ocurrió así y encontramos diferencias significativas tanto para la nueva RLD, como para los ECM y angina en el seguimiento al comparar los DM insulina con los no DM y DM-ADO. Sin embargo, la RLD y los ECM fueron similares en no DM y DM-ADO. En cuanto a la cifra

global de RLD esta fue de 15,5%, ligeramente mayor a la presentada por el grupo mixto, sin embargo, la RLD fue significativamente superior para los DM insulino dependientes que alcanzó un 26,7% frente al 15,7% de lo DM-ADO el 12,5% de los no diabéticos ($p=0,005$). No hubo diferencias significativas entre RLD de DM-ADO y no diabéticos, con $p=0,185$. Sin embargo, el riesgo (RR) de que un diabético insulino dependiente precise una nueva RLD fue de 2,314; IC 95% 1,350 – 3,967; $p=0,002$. En cuanto a la incidencia global de ECM del 23,1%, también superior en insulino dependientes (42% frente a 23% en DM-ADO y 18,4% en no diabéticos; $p=0,001$), con un riesgo (RR) de 2,887; IC 95% , 1,788 – 4,662; $p<0,001$. Tampoco se encontraron diferencias entre los ECM de no diabéticos y DM-ADO ($p=340$). Con la incidencia de infarto ocurrió lo mismo, no se encontraron diferencias significativas entre no diabéticos y diabéticos ADO, pero si entre insulino dependientes con los otros dos. La incidencia global de angina fue 19,9%, también superior en diabéticos insulino dependientes, 32,6% frente a 23% en DM-ADO y 15,2% en no diabéticos; $p=0,001$, aunque en este caso, al comparar los grupos dos a dos encontramos diferencias significativas en todos. El riesgo (RR) de que un diabético en tratamiento con insulina presente angina durante el seguimiento fue de 2,222; IC 95%, 1,343 – 3,677; $p=0,002$. Resulta llamativo, que los resultados obtenidos en RLD y ECM entre no diabéticos y diabéticos ADO no muestran diferencias significativas entre ellos, luego es el exceso de eventos de los insulino dependientes los que marcan la peor evolución no sólo de los DM-insulina sino del grupo total de diabéticos, ya que magnifica la RLD y los ECM por un aumento tanto del infarto como de la RLD.

En resumen, para el grupo general de nuestro estudio, los no diabéticos mostraron una evolución similar a los diabéticos en tratamiento con ADO en lo que se refiere a RLD, ECM, muerte e infarto, sin embargo, los diabéticos insulino dependientes mostraron una peor evolución con una tasa significativamente superior de RLD, ECM e infarto. En cuanto a la calidad de vida, valorada por la angina en el seguimiento fue peor para los DM insulina, aunque también se hallaron diferencias significativas entre DM-ADO y no DM.

Indudablemente, el grupo de pacientes tratados sólo con STR en nuestro estudio, obtuvo mejores resultados en el seguimiento, sin diferencias significativas en el grupo de insulino dependientes. En el extremo opuesto, se encuentran los pacientes tratados con STC que alcanzaron cifras de reestenosis y RLD meteóricas principalmente en insulino dependientes. En un punto intermedio, está el grupo de pacientes tratados con STR y STC, que aunque las cifras de los parámetros analizados fueron ligeramente superiores, no hubo diferencias entre los distintos tipos de diabéticos y no diabéticos. Desgraciadamente, los resultados del grupo mixto no se trasladaron al grupo general, donde

los diabéticos insulino dependientes tuvieron peor evolución, con altísima tasa de reestenosis que produjo una alta tasa de RLD y ECM, probablemente por una mayor proporción de diabéticos tratados con STC a los que se atribuye esta mayor incidencia de reestenosis. Hay que señalar que ni en el grupo general ni en ninguno de los subgrupos de tratamiento con STC, STR o mixto, hubiera mayor incidencia de trombosis entre diabéticos y sus tipos y no diabéticos.

Estas desorbitadas cifras pueden ser explicadas, debido a que en el período inicial del estudio y con los primeros stents, algunos diabéticos recibieron STC ante la imposibilidad de implante de un STR o bien por la disponibilidad del dispositivo. También es cierto que el grupo de los DM-insulina, podrían tener una RLD magnificada por el reducido número de pacientes que integran este grupo. También es cierto que son los pacientes que presentan un peor perfil clínico y angiográfico, por lo que el implante de STC pudo no ser tan electivo sino obligado por las dificultades técnicas.

Existen pocos estudios realizados exclusivamente en DM que comparen el STR con el STC. En la época pre-STR^{27,28,32,33,34}, varios autores demostraron que los DM evolucionan peor que los no DM,^{35,36,37,296} de tal forma que la DM se comporta como un factor predictor tanto de reestenosis^{308,325,326} como de eventos adversos en el seguimiento^{33,34,35,36,37}. Algunos autores demostraron peor evolución en los diabéticos en tratamiento con insulina^{5,6,34,35,36}.

3.1. ESTUDIOS EN DIABETICOS REVASCULARIZADOS CON STENT CONVENCIONAL. COMPARACION CON NUESTROS RESULTADOS.

Los estudios que han comparado la angioplastia con balón frente al implante de *stent* en pacientes diabéticos han mostrado mejores resultados en los segundos^{308,321}, sin embargo, a pesar del *stent*, los pacientes diabéticos siguen teniendo mayor reestenosis que los pacientes no diabéticos^{322,325,326}.

Sin embargo, la influencia de la diabetes mellitus en los resultados tardíos del implante de stents es un aspecto controvertido. Por una parte, algunos estudios han encontrado tasas similares de reestenosis en diabéticos y en no diabéticos tras el implante de stents convencionales^{30,31,323,324}, así como un importante beneficio del uso de stents frente a la angioplastia simple con balón en diabéticos, con menores tasas de reestenosis angiográfica (25% frente al 63%) y de RLD (13 frente al 31%). Por otra parte, en varios trabajos se ha encontrado que tras la implantación de stents la diabetes continúa siendo un importante factor de riesgo para acontecimientos clínicos tardíos y reestenosis.

Como hemos citado anteriormente, en nuestro estudio los pacientes diabéticos que reciben sólo STC, la incidencia de nueva RLD en el seguimiento fue del 38,2% frente a un 15,9% de

los no diabéticos, con una supervivencia libre de eventos en el seguimiento del 58,8% y 80,2% respectivamente. Estas diferencias siguen siendo muy altas cuando observamos la necesidad de RLD en los distintos tipos de diabetes, así la RLD en los diabéticos-ADO y diabéticos-Insulina fue del 29,4% y 70,8%, respectivamente. En cuanto a la mortalidad no se observó ningún éxitus para este grupo pero la incidencia global de infarto fue del 3,8%, con una incidencia del 3,2% para los no diabéticos y del 3,4% para los diabéticos, sin diferencias significativas entre ellos. Cuando consideramos el tipo de diabetes, la mortalidad fue similar pero la incidencia de infarto fue del 9,3% para los DM-insulina, 2,3% para los DM-ADO y 3,2% para los no diabéticos, con diferencias significativas entre diabéticos insulino dependientes con los otros dos grupos, pero sin diferencias entre diabéticos-ADO y no diabéticos.

3.1.1. EVOLUCION CLINICA DE PACIENTES DIABETICOS CON STC Y FACTORES PREDICTORES DESFAVORABLES.

Si comparamos nuestros resultados con otros estudios:

En el estudio de la Torre et al²⁹⁶, el objetivo fue evaluar los resultados clínicos tardíos del implante de *stents convencionales* en pacientes diabéticos, respecto a los no diabéticos, e intentar identificar la existencia de subgrupos de diabéticos con un peor pronóstico en términos de RLD así como las variables predictoras independientes de revascularización de la lesión diana en diabéticos y no diabéticos. Para ello, incluyeron 216 paciente con 74 diabéticos, que fueron seguidos durante $17,6 \pm 10$ meses. Los acontecimientos clínicos evaluados fueron revascularización de la lesión diana, muerte e infarto agudo de miocardio. Los mismos parámetros clínicos que en nuestro estudio.

Se observó que los pacientes diabéticos presentaron una mayor mortalidad cardiovascular (el 6,7 frente al 1,4%; $p = 0,02$), pero la incidencia de infarto fue similar (el 2,7 frente al 3,5%; $p = 0,6$). La mortalidad total y cardiovascular fue mayor en diabéticos que en no diabéticos, al igual que en los estudios tras angioplastia con balón o cirugía coronaria⁹⁻¹⁵. Por el contrario, las tasas de IAM fueron similares para diabéticos y no diabéticos (el 2,7 frente al 3,5%) e inferiores a las encontradas en seguimientos tras angioplastia con balón. A los 2 años, la RLD fue del 18,2% en diabéticos frente al 13,3% en no diabéticos ($p = 0,13$) y la supervivencia libre de acontecimientos clínicos fue del 73,1 frente al 84,7% ($p = 0,09$), respectivamente. En nuestro estudio, la mortalidad fue nula para el grupo de STC tanto en diabéticos como en no diabéticos, sin embargo la incidencia de infarto fue similar a la observada por De la Torre et al. Los predictores de RLD específicos para pacientes diabéticos fueron: la presencia de enfermedad de tres vasos ($p = 0,014$), historia de hipertensión arterial ($p = 0,011$) y una estenosis residual superior al 0% ($p=0,005$), junto al

diámetro del vaso menor de 3 mm ($p < 0,001$). Estos factores permitieron seleccionar de forma independiente a subgrupos de diabéticos con una incidencia de RLD significativamente mayor que los no diabéticos. Nuestro estudio no se centra en la exclusiva evolución de los diabéticos y no diabéticos tratados con STC ni por lo tanto en la búsqueda de factores predictores de mala evolución en este grupo. Sin embargo, estos factores predictores nos pueden orientar a los factores que determinaron el mal pronóstico de los diabéticos, principalmente insulino dependientes, de nuestro estudio. La principal diferencia en nuestro estudio, fue la selección del STC y esto pudo disminuir la incidencia de complicaciones agudas. Sin embargo, la tasa de reestenosis clínica (RLD) en nuestro estudio fue el doble (38,2% frente a 18,2%). Esta importante diferencia puede ser explicada debido a la mayor proporción de enfermedad multivaso en nuestro estudio (que traduce una situación clínica más agresiva), y como expone el autor, es un factor predictor de reestenosis. Por último, el implante en vasos pequeños es el más consistente predictor de reestenosis en diabéticos como se desprende de distintos trabajos previos, en los que la coincidencia de ambas variables se asocia a elevadas tasas de reestenosis angiográfica del 46-55%. Nuestro estudio tiene un 35% de lesiones menores de 2,8mm, lo que pudo influir en una mayor RLD.

En cuanto a las características clínicas basales fueron similares en ambos estudios, y no difieren de los referidos en serie previa^{29,30,32,37,325,326,327}: mayor edad, mayor porcentaje de mujeres y de hipertensión arterial, menor porcentaje de tabaquismo y una menor fracción de eyección y de revascularización completa, angina inestable como principal motivo de ingreso, y la enfermedad coronaria es más extensa. Si bien es cierto que en nuestro estudio los pacientes diabéticos presentaron más prevalencia en antecedentes de infarto previo y cirugía coronaria previa sin embargo no hubo diferencias en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni en la función renal.

Si comparamos nuestros resultados con otros estudios que analizan los diabéticos tratados con STC los hallazgos no son dispares. En el seguimiento del estudio de De la Torre et al, los diabéticos en conjunto presentaron una tasa acumulada de RLD que no difirió significativamente de la de los no diabéticos (el 18,2 frente al 13,3%). En esta misma línea, Van Belle et al.³¹ han comunicado reestenosis angiográfica del 25% en diabéticos y del 27% en no diabéticos a los 6 meses, mientras que Bauters et al.³²³ encontraron idénticas tasas del 26% en ambos grupos. Por el contrario, Carrozza et al.³²⁵ hallaron que la diabetes mellitus era un predictor clínico de reestenosis angiográfica y en el registro del NACI³²⁶ 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. Sin embargo, Kastrati et al.³², sobre vasos nativos, han

identificado la diabetes mellitus como un predictor clínico de reestenosis angiográfica y RLD a los 6 meses y, Elezi et al.³⁴ y Schofer et al.³⁷ han encontrado tasas de reestenosis y acontecimientos clínicos adversos significativamente mayores en diabéticos.

Sin embargo, los resultados discordantes obtenidos por Van Belle et al y Kastrati et al, se podría explicar a que se incluyeron sólo pacientes con enfermedad coronaria monovaso, no encontrando diferencias entre diabéticos y no diabéticos; por el contrario, en el estudio de Kastrati et al la mayoría de pacientes diabéticos (82,2%) tenían enfermedad multivaso, encontrando mayor tasas de reestenosis en pacientes diabéticos.

Está claro que la diabetes mellitus modifica la historia natural de los pacientes con cardiopatía isquémica. Los diabéticos sometidos a revascularización coronaria percutánea presentan unas peores características clínicas y anatómicas que los no diabéticos. Algunos autores han demostrado que la revascularización incompleta empeora el pronóstico durante el seguimiento.

Así, los autores Ruiz et al.²⁹⁷, demostraron una peor evolución en los diabéticos. La frecuencia global de acontecimientos adversos en un año de seguimiento fue mayor en los diabéticos (37%) que en los no diabéticos (24%) ($p = 0,03$), además, presentaban un peor perfil clínico y angiográfico, incluyendo un mayor porcentaje de revascularización incompleta (43 frente al 30%). Tras múltiples análisis llegaron a la conclusión que los diabéticos presentaron más complicaciones en el seguimiento medio de un año (37 frente al 24%; $p = 0,03$), debido fundamentalmente a una mayor mortalidad cardiovascular en los diabéticos con revascularización incompleta (12 frente al 2%) y que además, fue el único factor predictor de complicaciones en el seguimiento y no la diabetes.

En lo que se refiere a nuestro estudio, para el total de los pacientes, la frecuencia global de acontecimientos adversos en el seguimiento también fue mayor en diabéticos (29,2%) que en los no diabéticos (18,4%) con $p < 0,001$, pero si nos centramos exclusivamente en los pacientes tratados sólo con STC, la frecuencia global de eventos fue aún mayor, siendo en diabéticos del (41,2%) frente a no diabéticos (19,8%) con $p < 0,001$. Además hay que tener en cuenta que la angina, sin cambios en el ECG o TnT positiva, no fue incluida como evento cardiaco mayor en el seguimiento de nuestra población por lo que estas cifras podrían ser mayores, ya que un 33,8% de los diabéticos y un 16,7% de los no diabéticos, tratados con STC, reingresaron con angina a lo largo del seguimiento.

En nuestro estudio, los pacientes diabéticos también presentaron peor perfil clínico y angiográfico así como una menor proporción de revascularización completa (36,4% en diabéticos frente a 47% en no diabéticos, $p = 0,009$). Sin embargo, la RLD en el seguimiento de diabéticos con revascularización completa e incompleta no presentaron diferencias significativas que fue del 19,6% y 18,8% respectivamente ($p = 0,860$). En lo que se refiere a los ECM, ninguno de los eventos tomados por separado (muerte, SCASEST, infarto, nueva

RLD) mostraron diferencias significativas para los grupos de diabéticos con revascularización completa o incompleta (tabla 15 del anexo). Podemos decir, que en nuestro estudio, la revascularización incompleta no asoció una peor evolución en los pacientes diabéticos.

3.1.2. PRONOSTICO TRAS ANGIOPLASTIA CON STENT CONVENCIONAL.

Numerosos estudios han investigado el pronóstico de diabéticos revascularizados de forma percutánea con implante de *stents*^{30,31,34,330}, y al igual que un trabajo español³⁶, la diferencia de acontecimientos, entre diabéticos y no diabéticos, se basa en la mortalidad cardiovascular.

Abizaid et al.³³⁰ sólo encuentran la diabetes mellitus insulino dependiente asociada a un peor pronóstico, mientras que la diabetes no insulino dependiente presentaba resultados a corto y largo plazo similares a los no diabéticos. J.alonso et al^{38,39}, encuentran un pronóstico similar entre no diabéticos y diabéticos en tratamiento con ADO). A pesar de su importancia, en ninguno de ellos se estudia la revascularización incompleta como factor predictor de complicaciones. Así, Weintraub et al⁵, en la experiencia del Emory University Hospital en diabéticos con enfermedad multivaso, sólo consiguen una revascularización coronaria completa en el 16% de los pacientes sometidos a revascularización percutánea, frente al 56% del estudio de De la Torre et al, en el que también incluyen a pacientes con enfermedad monovaso .

La revascularización coronaria incompleta es un hecho frecuente en la práctica clínica habitual, ya sea por razones clínicas, tratamiento del vaso responsable o razones anatómicas, oclusiones crónicas. Se señala en la bibliografía que esta estrategia puede no comprometer la supervivencia a largo plazo en pacientes no diabéticos con enfermedad multivaso con buenos vasos distales para cirugía o angioplastia³³¹, pero no disponemos de evidencia que nos oriente al pronóstico de los pacientes diabéticos, con una conocida afectación coronaria más difusa y una mayor progresión de enfermedad aterosclerótica. Bell et al ³³² estudiaron 867 pacientes a los que se les realizó angioplastia convencional sin implante de *stents*, presentando los pacientes con revascularización incompleta una mayor frecuencia de acontecimientos cardiovasculares atribuidos a diferencias en sus características basales y no a una incompleta revascularización en el análisis multivariado. Sin embargo, O'Keefe et al³³³ sí encontraron una peor evolución en los diabéticos que recibieron una revascularización incompleta. Nuevos acercamientos al tratamiento de los diabéticos con enfermedad coronaria como un estricto control metabólico³³⁴, la revascularización híbrida³³⁵, la cirugía mínimamente invasiva pueden traducirse en mejoras pronósticas y subsanar las complicaciones derivadas de una revascularización incompleta.

Asimismo, los nuevos agentes antiplaquetarios anti-IIb-IIIa40, demuestran ejercer un gran efecto beneficioso tras la revascularización percutánea con una importante disminución de complicaciones a largo plazo, especialmente en el grupo de diabéticos.

Los estudios publicados sobre el pronóstico de los pacientes diabéticos han demostrado una mejora pronóstica con la revascularización, ya sea percutánea o quirúrgica. La selección de los pacientes es fundamental para elegir el mejor modo de revascularización en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, como demostró el registro del estudio BARI, donde, a diferencia de los enfermos participantes en el ensayo clínico, los diabéticos con enfermedad multivaso no presentaban un mortalidad distinta de los tratados con cirugía.

En cuanto al pronóstico según el tipo de diabetes, la influencia del tratamiento antidiabético en los resultados a largo plazo de la revascularización coronaria con stents es controvertida. Abizaid et al encontraron un peor pronóstico para pacientes insulino dependientes, con mayor reestenosis angiográfica y acontecimientos clínicos³³⁶. En el estudio de De la Torre et al, como en otros seguimientos, no se encontraron diferencias significativas^{330,337}. Si bien es cierto, que el uso de insulina puede no ser la verdadera causa del mal pronóstico, sino que existen otras variables que pueden explicar los hallazgos atribuidos al tratamiento con insulina. Así, en el estudio de Abizaid et al los pacientes tratados con insulina presentaron con más frecuencia cirugía coronaria previa, enfermedad coronaria multivaso e hipertensión arterial. Además, el grado de control de las concentraciones plasmáticas de glucosa pudiera reflejar verdaderamente la influencia del tratamiento antidiabético, hecho no valorado hasta ahora y que merecería el diseño de nuevos estudios en este sentido.

En nuestro estudio, el perfil clínico y angiográfico general, de los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina fue claramente más desfavorable, así existía mayor proporción de mujeres, HTA, dislipemia, insuficiencia cardiaca, infarto previos e ICP previos. No hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con insuficiencia renal o FE<50%, aunque había menor proporción de fumadores. Los DM-Insulina, en el grupo general, presentaron una RLD en el seguimiento del 26,7% frente a 15,7% de los DM-ADO y 12,5% de los no diabéticos ($p<0,005$). Sin embargo, si nos centramos en los DM tratados sólo con STC, la RLD de los DM-insulina fue del 70,8% frente al 29,4% de los DM-ADO y 14,3% de los no diabéticos ($p<0,001$). Estas cifras resultan aún más escandalosas si las comparamos con los pacientes diabéticos que sólo fueron tratados con STR, así la RLD en DM fue de 12,3%, donde la RLD para los DM-Insulina fue de 15,4% frente a 7,6% en DM-ADO, y 8,8% en no diabéticos, sin diferencias significativas entre ellos ($p= 0,281$).

Según refiere Alonso³³⁸, y en base a los estudios realizados en pacientes diabéticos con revascularización coronaria percutánea mediante STC, antes de que aparecieran todos los estudios con stent liberador de fármaco antiproliferativo, parece razonable indicar

angioplastia en los diabéticos, especialmente no insulino dependientes, con enfermedad preferente de uno o dos vasos que no presentan otro factor favorecedor de reestenosis (como tamaño inferior a 3 mm, lesiones largas o lesiones con estenosis residual)³³⁹ y aquellos pacientes con una incidencia de complicaciones elevadas asociadas a la cirugía. No obstante, muchos de los pacientes a los que atendemos habitualmente no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico dadas las características anatómicas coronarias, y se les realiza revascularización coronaria parcial. La información sobre el pronóstico de los mismos debe derivarse de estudios observacionales, pues generalmente estos pacientes no cumplen los criterios de inclusión de ningún estudio aleatorizado. Se sabe que hay dos situaciones particulares con gran componente proliferativo neointimal, como es el caso de los diabéticos y la reestenosis intra-stent. Con la aparición de los STR, cabe pensar, que el efecto antiproliferativo será semejante en todas las lesiones, y que por lo tanto los pacientes diabéticos tienen una importante disminución de la reestenosis clínica lo que significa una mejora en su calidad de vida ya que precisan menos RLD. En cuanto al pronóstico, parece que el STR no aporta superioridad con respecto al STC. Estos datos son coherentes con los estudios realizados con STR en pacientes diabéticos.

3.2. ESTUDIOS EN DIABETICOS REVASCULARIZADOS CON STENT RECUBIERTO. COMPARACION CON NUESTROS RESULTADOS.

Los stents fármacoactivos han mostrado reducciones importantes en el riesgo de reestenosis^{306,340} y como consecuencia de ello ha surgido un interés creciente por el tratamiento de lesiones coronarias en escenarios complejos. Los subanálisis realizados en pacientes diabéticos procedentes de los grandes ensayos clínicos con STR han indicado importantes reducciones en el riesgo de reestenosis y de nuevas revascularizaciones^{341, 342}. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de STR, los pacientes diabéticos muestran un mayor riesgo de reestenosis que los no diabéticos^{316,317}. La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia han sido implicadas en una variedad de mecanismos moleculares que podrían predisponer a que los diabéticos tengan mayores tasas de reestenosis³⁴³. Además, el pronóstico angiográfico tras el implante de STR podría estar influido por la modalidad de tratamiento de la diabetes.

Está firmemente demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tratados con angioplastia con balón o con implantación de *stents* convencionales (STC) presentan una evolución clínica y angiográfica menos favorable que la obtenida en pacientes no diabéticos. Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de reestenosis y su seguimiento clínico está caracterizado por una mayor incidencia de muerte, infarto de miocardio y reintervenciones. Por tanto, la diabetes en sí misma y la frecuente coexistencia de otros

importantes factores de riesgo etiquetan a estos pacientes como altamente complejos y representan un reto para la cardiología intervencionista moderna. En los últimos años, los stents recubiertos de fármaco activo (STR) han sido utilizados crecientemente en los pacientes diabéticos. Diversos estudios bien diseñados han analizado la evolución de los pacientes diabéticos tratados con STR. De forma consistente, análisis de subgrupos del estudio RAVEL¹⁸⁶, el estudio DIABETES y análisis de subgrupos de los estudios TAXUS II, IV, V y VI y SIRIUS, demostraron la superioridad de los STR frente a los STC en la reducción de la necesidad de revascularización del vaso tratado, aunque no lograron mostrar un claro beneficio sobre la mortalidad de estos pacientes diabéticos durante el tiempo de seguimiento analizado.

3.2.1. ESTUDIOS CLINICOS CON STENT RECUBIERTO EN DIABETICOS.

Al analizar los estudios SIRIUS y TAXUS IV¹⁶⁷, con un 25% de diabéticos, se observa que, aunque las tasas de reestenosis y RLD son superiores a los no diabéticos, las diferencias con los controles siguen siendo espectaculares a favor de los STR, tanto en los tratados con medicación oral como con insulina, como ocurre también en nuestro estudio. Así, en el SIRIUS⁴³, para el grupo total de diabéticos la RLD fue del 7,2% para el STR y del 22,3% para el STC. Si analizamos los diabéticos según el tipo de tratamiento, la RLD para los diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales fue del 4,4% y 23,8%, para el STR y STC respectivamente y la RLD para los diabéticos en tratamiento con insulina fue del 13,9% y 20,8%, para el STR y STC respectivamente. En nuestro estudio, se observaron cifras superiores de RLD, 15,4% para los DM-insulina y 7,6% para los DM-ADO frente a la RLD del STC que fue del 70,8% y 29,4% respectivamente, aunque se mantuvieron las diferencias para los distintos grupos incluso se magnificaron por la alta incidencia de reestenosis en el grupo de los DM-insulina con STC, aunque bien es cierto, que esta magnificación puede estar falseada por el pequeño tamaño de la muestra de DM-insulina con sólo STC. La baja RLD del estudio SIRIUS, con respecto a nuestro estudio, también se puede explicar a que en el SIRIUS todas las lesiones tratadas con STR se hicieron con Cypher (liberador de rapamicina). Este stent tiene demostrada una pérdida luminal tardía muy baja, incluso de las más bajas dentro de los STR, lo que puede justificar una RLD menor en todos los grupos, diabéticos totales, diabéticos-ADO y diabéticos-Insulina. En nuestro estudio, aunque se utilizaron mayoritariamente STR liberadores de rapamicina y paclitaxel, también se utilizaron otros tipos de STR ya disponibles en el mercado y liberadores de tacrólimus o zotarólimus, con una pérdida luminal tardía superior como han demostrado estudios con ecografía intravascular. También es cierto que en el SIRIUS, se excluyeron lesiones de alto riesgo así como síndromes coronarios agudos.

En el TAXUS IV¹⁶⁷, para el grupo total de diabéticos la RLD fue del 5,2% para el STR y del 16% para el STC. Si analizamos los diabéticos según el tipo de tratamiento, la RLD para los diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales fue del 4,8% y 17,4%, para el STR y STC respectivamente y la RLD para los diabéticos en tratamiento con insulina fue del 5,9% y 13%, para el STR y STC respectivamente. La RLD para los diabéticos en general como para los dos subtipos fue inferior a la mostrada en nuestro estudio incluso a la aportada por el estudio SIRIUS. Sorprendentemente, según el TAXUS IV, los resultados en diabéticos tratados con insulina son mejores con paclitaxel que con sirolimus, así como la reestenosis clínica en los diabéticos insulino dependientes, lo que puede deberse al limitado número de pacientes tratados con insulina o a efectos adicionales del paclitaxel poco conocidos hasta el momento. También hay que destacar que la RLD para el STC fue también menor.

En nuestro estudio también se observó una incidencia de reestenosis clínica en STC muy superior a la observada en ambos estudios, y principalmente en el grupo de los diabéticos insulino dependientes, probablemente magnificado por el grupo reducido de estos pacientes, ya que desde que se comercializó el STR, son pocos los pacientes insulino dependientes que reciben un STC a no ser que sea imperativo debido a que no se pudo implantar un STR por la tortuosidad del vaso y difícil navegación del dispositivo. En nuestro estudio 17 pacientes diabéticos en tratamiento con insulina fueron revascularizados sólo con STC y otros 17 pacientes integraron un grupo mixto de revascularización donde se utilizó STR principalmente y en otra lesión un STC a criterio del operador. En este último grupo la RLD en los insulino dependientes fue similar a la de los tratados con medicación oral (ADO).

El estudio DIABETES^{168,45} aleatorizado, prospectivo y multicéntrico incluyó a pacientes diabéticos de alto riesgo para demostrar la eficacia del STR con rapamicina comparado con stent convencional en lesiones de “novo” y arterias coronarias nativas. Los pacientes diabéticos se estratificaron según el tratamiento en DM-ADO y DM-Insulina. Sólo el 1,9% de los DM-ADO, tenían glitazonas. La HbA1c estuvo en torno a 7,3% tanto los tratados con STC como con STR. El objetivo principal fue la pérdida luminal tardía a los 9 meses de seguimiento. El objetivo secundario fueron los eventos clínicos (RLD y eventos mayores). Se randomizaron 160 pacientes diabéticos, 80 pacientes a STR-rapamicina y otros 80 a STC. El 80% de las lesiones eran B2C. Así, el diámetro medio de referencia fue de $2,34\pm 0,6$ mm para el total de pacientes y de $2,24\pm 0,5$ mm para los insulino dependientes frente a $2,39\pm 0,6$ mm para los DM-ADO ($p<0,08$). La longitud de la lesión fue de 15 ± 8 . Se incluyeron oclusiones totales crónicas (13%), pacientes con insuficiencia renal (32%). Además, el 43% de las lesiones medía más de 20 mm y el 65% de los pacientes presentaba enfermedad multivaso. Se excluyeron lesiones en: injerto de safena, derivación de mamaria interna, TCI no protegido, bifurcaciones, FE<25%, tratamiento previo con braquiterapia u otro STR, reestenosis, SCACEST<72h y SCASEST con CK el doble del control. Se utilizaron

inhibidores de la GPIIb/IIIa en el 59% de los pacientes. Hay que destacar que las características clínicas basales y angiográficas de este estudio tienen un perfil de mayor riesgo que los diabéticos de estudios publicados previamente^{168,344}. La longitud media del stent fue de 23 ± 12 mm, se trataron $1,4\pm 0,6$ lesiones por paciente y se implantó $1,6\pm 0,9$ stents por paciente. El solapamiento de stents fue del 17,2% y se implantó stent directo en el 34,4% de las lesiones. Se realizó angioplastia a DA en el 41% de los pacientes. En este contexto, las tasas de reestenosis y de pérdida luminal tardía fueron comparables entre pacientes con diabetes-ADO e Insulina. La pérdida luminal tardía en el segmento tratado fue de $0,47\pm 0,5$ mm para el STC y de $0,06\pm 0,4$ mm para el STR-rapamicina ($p<0,001$). La necesidad de nueva RLD y los eventos cardiacos mayores fueron significativamente menores para el grupo de la rapamicina (31,3% STC frente a 7,3% y 36,3% STC frente a 11,3%, respectivamente, ambas con $p<0,001$). En realidad, la reducción del riesgo fue mayor en los pacientes insulino dependientes debido a un aumento de la tasa de reestenosis en el grupo tratado con *stent* convencional. Los DM-ADO y DM-Insulina mostraron una reducción similar de los parámetros clínicos y angiográficos tras el implante de STR-rapamicina.

Si lo comparamos con nuestro estudio, en lo que se refiere al perfil angiográfico, el diámetro de referencia medio fue superior $2,96\pm 0,41$ mm, y sólo un 35% de las lesiones tenían un diámetro inferior a 2,8 mm. Sin embargo, en el estudio de Sabaté, hay que destacar que aunque el diámetro medio de referencia fue de 2,34 mm, el 60,4% de los stent implantados fueron mayores de 3 mm con un ratio balón-arteria de $1,3\pm 0,3$. El diámetro medio del stent implantado en los pacientes diabéticos de nuestro estudio fue de $2,99\pm 0,43$ mm. Tuvimos un 70% de lesiones tipo B2C y se incluyeron lesiones localizadas en injertos venosos y arteriales, TCI no protegido, bifurcaciones y reestenosis (19%). En cuanto al perfil clínico, incluimos pacientes con SCA con y sin elevación del ST. El comportamiento de la proliferación neointimal en los diabéticos en el estudio de Sabaté nos puede aproximar a lo que ocurre también en nuestro estudio para aquellos pacientes tratados con STR-rapamicina, sin embargo, la RLD que arroja nuestro estudio para los diabéticos es del 10,8% (superior), y si nos fijamos en la RLD de DM-ADO y DM-Insulina es de 7,6% y 15,4% respectivamente ($p=NS$). En el estudio de Sabaté la reducción de parámetros clínicos y angiográficos fue similar para los dos tipos de diabetes (de ahí el efecto neutralizador atribuido a la rapamicina), sin embargo nosotros aunque no encontramos diferencias significativas, para los pacientes tratados sólo con STR, la RLD de DM-Insulina, fue mayor, probablemente por tres motivos: 1) utilización de STR de otras sustancias no tan efectivas como el sirolimus (rapamicina) en la inhibición de la proliferación neointimal, alguno de ellos cercano al STC. 2) nuestro estudio no es randomizado sino un registro, donde no se encuentran unificados los perfiles clínicos y angiográficos en ambos tipos de diabetes y

donde los DM-Insulina tienen unas características más desfavorables, y considerando el grupo general, se han incluido contextos más adversos (SCA, TCI, injertos, reestenosis...) y 3) menor utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa, 37,5% frente a 57%. Por otro lado, desconocemos el control glucémico y HbA1c de nuestros pacientes, para atribuir el exceso de reestenosis clínica a un mal control metabólico.

3.2.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y REGISTROS EN DIABETICOS TRATADOS CON STENT RECUBIERTO. COMPARACION CON NUESTROS RESULTADOS.

Para explorar mejor la efectividad de los *stents* recubiertos en el «mundo real» y en pacientes de alto riesgo, como los diabéticos, debemos dirigirnos a los resultados de los registros^{296,297}. A diferencia de los estudios aleatorizados, los registros presentan casi una total ausencia de criterios de inclusión, con lo que se amplía la población estudiada y ésta se parece más a la de la práctica habitual del día a día. Por otro lado, al ser la inclusión de los pacientes, por lo general, voluntaria puede haber, de forma inherente a todo registro, un sesgo en la inclusión de éstos. Sin embargo, muchas veces, un registro puede ser la única forma de crear evidencia en situaciones clínicas muy adversas, que están normalmente excluidas en los estudios aleatorizados patrocinados por la industria.

Berenguer et al³⁴⁵ han evaluado la utilidad del *stent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones complejas. Se trata de un subanálisis de un registro monocéntrico de lesiones complejas tratadas con *stent* recubierto de rapamicina. Se definió como estenosis compleja a la que presentaba alguna de las siguientes condiciones anatómicas de alto riesgo de reestenosis: localización en tronco común, bifurcaciones, más de 18 mm de longitud, calcificadas, descendente anterior proximal, reestenóticas, oclusiones totales, lesiones ostiales y estenosis en vasos de menos de 2,75 mm. El objetivo primario fue el fracaso del vaso diana al año y los datos angiográficos de reestenosis a los 6 meses entre los pacientes no diabéticos, DM-ADO y DM-Insulina.

Al sexto mes, la pérdida tardía en DMID ($0,35 \pm 0,71$ mm) fue mayor que en ND ($0,096 \pm 0,54$ mm; $p = 0,016$) y DMNID ($0,058 \pm 0,52$ mm; $p = 0,017$), así como la reestenosis (DMID, 16,3%; ND, 6,3%; DMNID, 7,8%; $p = 0,05$, tendencia lineal). Sin embargo, estos hallazgos no se tradujeron en un incremento en la tasa de RLD (el 6,5% en la diabetes-insulina, el 5,8% en la diabetes-ADO y el 3,8% en los no diabéticos; $p = \text{NS}$). Al año, la incidencia de ECM mostró tan sólo una tendencia a ser mayor en DMID (DMID, 17,4%; DMNID, 7,7%; ND, 7,7%; $p = 0,07$, tendencia lineal) y la supervivencia libre de eventos fue inferior en DMID (82,1%) en relación con ND (92,3%; $p = 0,06$) y DMNID (92,3%; $p = \text{NS}$). Los pacientes con DMID mostraron una mayor pérdida tardía y una mayor reestenosis al sexto mes, así como una tendencia hacia una peor evolución clínica al año, debido a una tendencia hacia una

mayor tasa de muerte cardiaca que no estaba en relación con una mayor tasa de infarto en el vaso diana (trombosis del stent) ni con una mayor tasa de reestenosis clínica. De hecho, no se pudo constatar una asociación independiente del tipo de diabetes con el pronóstico, ya que en el análisis multivariable se eliminó la diabetes insulino dependiente como predictor independiente de reestenosis y de ECM y el único predictor independiente de ambos fue el sexo femenino. Este hecho se atribuye a que los pacientes con diabetes en tratamiento con insulina tenían peor perfil clínico y angiográfico, que hace que estos pacientes empeoren (mayor número de muertes) a pesar de recibir un STR, con una tasa de RLD similar a las de los pacientes no diabéticos o con diabetes-ADO.

Si bien es cierto, que aunque la tasa de RLD fue similar para DM-ADO y DM-Insulina la pérdida luminal tardía objetivada por IVUS fue muy superior en los DM tratados con STR- rapamicina por Berenguer et al que los tratados por Sabaté et al en el ensayo clínico DIABETES, a los 6 meses la pérdida tardía en DMID en el registro de Berenguer fue de 0,35 mm mientras que en el ensayo DIABETES fue de 0,06 mm a 9 meses. Puesto que los STR pueden retrasar el proceso de proliferación neointimal, sería posible que a más largo plazo las diferencias fueran incluso mayores. Esta diferencia en la pérdida tardía en la DMID entre ambos estudios se podría explicar por un posible mayor potencial reestenótico de las lesiones del registro, prospectivo no aleatorizado y, por tanto, con diferencias en las características basales clínicas y angiográficas entre los tres grupos de análisis, lo que refleja las características diferenciales que presentan estos enfermos en la vida real. Por ello, no podemos excluir que, globalmente, el peor perfil clínico y angiográfico de los DM-Insulina pueda contribuir a estas diferencias; además, el hecho de haber incluido hasta un 28,8% de diabéticos tratados con dieta entre los DM no insulino dependientes, puede haber contribuido a asemejar su evolución a la de pacientes ND y, al mismo tiempo, a disminuir la gravedad de éstos respecto de los DM-Insulina.

En nuestro estudio, aunque no disponemos de datos de pérdida luminal tardía, ya que no se realizó seguimiento angiográfico, cabe esperar que la media fuera superior a la observada por Berenguer ya que se tradujo en una mayor reestenosis clínica y una mayor RLD. En nuestro estudio, para los pacientes tratados con STR, la RLD fue 15,4% frente a 6,5% de Berenguer en los DM-insulina; Una RLD del 7,6% frente al 5,8% en los DM-ADO y una RLD del 8,8% frente al 3,2% de Berenguer en los no diabéticos. Al igual que este autor, nosotros tampoco encontramos diferencias significativas en los tres grupos.

En el análisis univariable, la diabetes en general no se relacionó con la presencia de ECM (RR = 1,67; IC del 95%, 0,69-4,05; p = NS), pero sí lo hizo la DMID (RR = 2,51; IC del 95%, 0,98-6,41; p = 0,048) y el sexo femenino (RR = 2,98; IC del 95%, 1,22-7,27; p = 0,013). En el análisis multivariable únicamente el sexo femenino se relacionó de forma independiente con un peor pronóstico (*hazard ratio* [HR] = 2,78; IC del 95%, 1,21-6,43; p = 0,016) y no la DM.

En el estudio SIRIUS, los pacientes insulino dependientes no presentaron una mejoría de los parámetros de reestenosis angiográfica cuando se analizaba el *stent* junto con los bordes de éste. No obstante, al analizar sólo el *stent*, que es donde se determina el poder antiproliferativo del fármaco, sí había una reducción significativa de la pérdida luminal tardía y de la tasa de reestenosis. Este «efecto borde» se atribuyó más a problemas técnicos (*geographic miss*) que a ineficacia del fármaco. Otros estudios han encontrado también diferencias. En un subanálisis del estudio SIRIUS, el tratamiento insulínico en comparación con el tratamiento con dieta y/o antidiabéticos orales se relacionó con una mayor incidencia de reestenosis (el 35 frente al 12,3%; $p < 0,001$) y eventos adversos (el 15,8 frente al 6,5%; $p < 0,001$).

Finalmente, en los registros Research y T-Search^{298,348} analizamos los resultados de los 293 pacientes diabéticos incluidos se obtienen datos similares a los del estudio de Berenguer et al. Los pacientes con diabetes ID presentaron una peor evolución (el 27% de eventos adversos cardíacos mayores al año frente al 14,6% en los pacientes con diabetes tipo 2; $p = 0,008$). Sin embargo, en el análisis multivariable, el tratamiento del tronco común y la descendente anterior, la insuficiencia renal y el sexo femenino fueron identificados como predictores independientes de fracaso al año de seguimiento, mientras que la necesidad de insulina perdía la significación estadística.

En nuestro estudio, y tomando la totalidad de los pacientes, tratados con STC y STR, el análisis multivariado si obtuvo como factor independiente de mala evolución la diabetes en tratamiento con insulina, probablemente con el exceso de reestenosis y eventos asociados al STC. No se realizó estudio predictor del tratamiento con insulina sólo para el grupo tratado con STR.

En definitiva, sobre la base de la evidencia actual, los pacientes diabéticos que requieren insulina, dada su mayor comorbilidad, deberían beneficiarse de un tratamiento médico integral más allá del puramente cardiológico, más exquisito, más controlado y probablemente multidisciplinario. Asimismo, desde el punto de vista de la revascularización percutánea deberían poder recibir, casi de forma universal y por defecto, la implantación de un *stent* fármacoactivo.

4. SEGURIDAD DE LOS STENT LIBERADORES DE FARMACOS: TROMBOSIS DEL STENT.

Los resultados a largo plazo de los STR no son bien conocidos. El más largo de los seguimientos comunicados es de 3 años, en el RAVEL, y no parece que se sumen nuevos eventos clínicos debidos al STR. Entre las complicaciones asociadas al STR figuran la

aposición incompleta, aneurismas y la trombosis tardía, esta última es la temida, ya que se asocia con una elevada mortalidad y morbilidad.

Aunque se ha postulado que la aposición incompleta del *stent* en la pared vascular y los aneurismas son problemas asociados a los STR, no parece que sean relevantes desde un punto de vista clínico.

La aposición incompleta no es un hecho infrecuente inicialmente si la medida del *stent* utilizado no es la correcta o la expansión resulta inadecuada. Dado que los STR liberan sustancias antiproliferativas e inmunodepresoras y que con ultrasonidos intracoronarios han podido observarse aposiciones incompletas tardías que no estaban inicialmente, se creyó que un remodelado positivo por debilitamiento de la adventicia podría ser la causa y la trombosis tardía su consecuencia, lo que se ha publicado de manera esporádica en la bibliografía. A pesar de que la incidencia de aposiciones incompletas tardías es mayor con los STR, y aunque parece que va disminuyendo (1,1% en el TAXUS IV frente a 8,5% del TAXUS II y 8,7% del SIRIUS, probablemente por la mejor técnica de liberación), en ningún caso su presencia se ha relacionado con trombosis tardía del *stent* ni con eventos cardíacos mayores³⁴⁶. En nuestro estudio no podemos saber si algunas de las trombosis tardías se debieron a una aposición incompleta ya que no se realiza IVUS sistemático a las trombosis del *stent*.

Con respecto a los aneurismas, dilatación localizada en el lugar del implante con riesgo de rotura, los datos demuestran que, inicialmente, la incidencia es la misma con STR que con stents convencionales, del 0,5-0,7%; asimismo, en el seguimiento, la incidencia es mayor con stents convencionales (1 frente a 0,4%), aunque sin diferencias significativas; y, finalmente, de modo similar a la aposición incompleta, la existencia de aneurismas no se correlaciona con la aparición de trombosis del *stent* ni con eventos cardíacos mayores³⁴⁷. En nuestro estudio no se observó ningún aneurisma en relación con el STR.

La trombosis del STR es la complicación más grave, sin embargo, tanto en los estudios aleatorizados como en los registros, la incidencia de trombosis aguda, subaguda o tardía no es mayor que la de los stents convencionales, que se cifra en el 1-2%³⁴⁸ y puede ser más frecuente en procedimientos realizados en pacientes/lesiones de alto riesgo o procedimientos multivaso. Se define trombosis a la recurrencia de isquemia con documentación angiográfica de oclusión del vaso (flujo TIMI 0-1) o la presencia de un trombo limitante del flujo (TIMI 1-2) en la localización del implante previo del *stent*. Según su aparición temporal, se entiende por trombosis aguda a aquella que aparece dentro de las primeras 24 horas tras procedimiento, sería subaguda si acontece entre las 24 horas y un mes, y tardía, desde un mes a los 6 meses. También se utiliza el término de trombosis muy tardía aquella que aparece después de los 6 meses del implante. A pesar de la optimización de la técnica de implante y el uso de la doble terapia antiplaquetaria consistente en aspirina

y clopidogrel, su incidencia no ha desaparecido. Con respecto a los STC, los STR no han obtenido tasas más elevadas de trombosis en los ensayos clínicos aleatorizados publicados inicialmente^{43,187}, así como tampoco en las publicaciones recientes con pacientes consecutivos del «mundo real»^{349, 350}, a pesar de que inicialmente se postuló que el retardo en la endotelización del segmento recubierto por éste sí podría generar tasas más elevadas de trombosis.

El mecanismo de acción de los STR tiene cierta similitud con el de la braquiterapia. Es bien conocido que los pacientes tratados con braquiterapia intracoronaria tienen un riesgo elevado, hasta de un 10%, de oclusiones trombóticas tardías. Esto se ha atribuido a un retraso en el proceso de neoendotelización postangioplastia y a la aposición incompleta vascular del stent. Ambos procesos son debidos a una eficaz inhibición de la proliferación de la neointima que induce la radiación. Por otro lado, un tratamiento más prolongado con clopidogrel ha minimizado esta complicación tardía de la braquiterapia. Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la administración de clopidogrel 12 meses, pero algunos grupos de trabajo lo están empezando a prescribir de forma indefinida.

En cualquier caso, la trombosis tardía del STR existe. Los pacientes que reciben un STR están expuestos a un riesgo mayor de oclusión trombótica tardía y existen diferentes estudios que así lo confirman. En el estudio de De la Torre²⁹⁶ hubo dos oclusiones en el primer mes del seguimiento, y en el estudio de Ruiz-Nodar²⁹⁷ hubo otras dos oclusiones tardías a los 3 y 7 meses del procedimiento. Otros grupos²⁹⁶ también han comunicado el mismo problema.

Por tanto, parece demostrado que la seguridad de los STR es semejante a la de los *stents* convencionales, sin aumento de la incidencia de trombosis ni de aneurismas con un ligero aumento de la incidencia de aposición incompleta tardía, pero sin ninguna repercusión clínica.

La Food and Drug Administration declaró, en noviembre de 2003 y ratificó recientemente en Diciembre 2006, su seguridad (no incremento de muerte e infarto) y eficacia si se utilizan en las condiciones en las que fueron aprobados en abril de 2003 y que son las indicaciones “on label” de estudios clínicos: selección precisa del tamaño del *stent*; selección apropiada de los pacientes (pacientes con lesiones *de novo* de ≤ 30 mm de longitud y en vasos de 2,5 a 3,5 mm); uso correcto de tratamiento antiplaquetario (3 meses postimplantación como mínimo) y, finalmente, el uso de técnicas adecuadas para la expansión del stent. Para los casos “on label”, la incidencia acumulada de trombosis a los 4 años de seguimiento no difiere de los STC, según el seguimiento de los primeros estudios realizados con STR de rapamicina y paclitaxel^{143,169,171,186} y otros más reciente^{187,188,195}. Otros estudios han demostrado un aumento significativo de trombosis tardía a un año del STR frente al

convencional, sin embargo en el seguimiento a 4 años no hubo diferencias significativas (1,2% frente a 0,6% del STC; $p=0,30209$).

Recientemente han proliferado el número de publicaciones que intentan demostrar si el STR asocia un aumento de la trombosis tardía tras la retirada de la doble antiagregación.

El estudio BASKET-LATE³⁵¹, demuestra que entre los 7 y 18 meses después del implante del STR, la incidencia de infarto no fatal, muerte por todas las causas y trombosis del stent es superior para los STR que para los STC y un meta-análisis de Moreno et al²⁰⁹, donde incluye 10 estudios aleatorizados con STR y STC con un total de 5030 pacientes, demuestra que con una apropiada terapia antiagregante la incidencia de trombosis es similar para ambos dispositivos, aunque el riesgo de trombosis del STR aumenta con la longitud de stent implantado

En Nuestro estudio: como hemos comentado, no tiene sentido hablar de aposición incompleta ya que no se ha realizado estudio con ecografía intracoronaria. No se ha documentado ningún aneurisma, sin embargo, si se observaron trombosis tanto agudas, subagudas, tardías y muy tardías, aunque su incidencia no fue superior a la documentada en otros estudios.

En nuestro estudio la incidencia total de trombosis fue del 2,5% (2,7% en no DM frente a 2,3% en DM; $p=NS$) y tuvo la siguiente distribución:

Trombosis aguda (intrahospitalaria): la trombosis (TS) en el grupo general ocurrió en 9 pacientes (1,5%), 7 pacientes (1,2%) con STC y 2 pacientes con STR (0,3%). Con respecto a la condición diabético, no hubo ninguna TS del STR en este grupo y sólo 2 pacientes diabéticos (0,8%) presentaron TS.

Trombosis subaguda (hasta 1 mes): No hubo ninguna TS del STC. La TS del STR en general fue del 0,8%. Hubo 4 pacientes con TS del STR, principalmente diabéticos en tratamiento con insulina en los que ocurrió en 2 pacientes, (3,5% frente a 0,6% en DM-ADO y 0,3% en no DM; $p=0,012$).

Trombosis tardía (de 1 a 6 meses): no hubo ninguna TS del STC. La TS del STR en general fue del 0,8% debida a la TS en tan sólo un paciente, no diabético, presentó TS del STR (0,3%).

Trombosis muy tardía (6 meses-final seguimiento): Ninguna trombosis del STC y la TS del STR en general fue del 0,2% debida a una sola una trombosis en un DM-ADO (0,3%).

En general la Trombosis en el seguimiento ocurrió en 15 pacientes (2,5% del total), 9 pacientes no DM (2,7%) y 6 diabéticos (2,3%), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Entre los casos más relevantes destacamos:

Un episodio de trombosis tardía correspondió a un caso con resultado inicial no óptimo (flujo TIMI II) y en el que, tras suspender el clopidogrel (6 meses después del procedimiento), se produjo la oclusión; sin embargo, debido a la existencia de circulación colateral, se manifestó como angina inestable y no como infarto. Otro caso, descrito como trombosis tardía y que se manifestó como infarto a los 7 meses, correspondió, dada la imagen angiográfica de la lesión distal al *stent* y el tiempo transcurrido (7 meses), a una complicación de la lesión distal y la consiguiente trombosis retrógrada a la oclusión que afectaría al *stent*.

Otro episodio fue una clara reestenosis clínica en una paciente diabética tratada con insulina con una enfermedad coronaria difusa, multivaso y severa. Se implantaron inicialmente 80 mm de longitud de *stent*. Basándonos en nuestra experiencia previa, creemos que, dadas las características clínicas y anatómicas del caso, de haberse tratado de stents convencionales, la reestenosis habría sido más difusa y severa. No obstante, este caso muestra que la reestenosis puede en algunos casos seguir siendo un problema a pesar de los nuevos avances terapéuticos, eso sí, un problema mucho menos frecuente y más fácilmente abordable (reestenosis focal).

Hay que destacar que algunas trombosis del STC y STR se debieron a abandono precoz del clopidogrel y no a hallazgos angiográficos que explicaran la aparición de trombosis.

Cabe cuestionar si el episodio de muerte súbita fue debido a una trombosis de *stent*. Es una etiología posible, pero no en un mismo grado para los dos casos descritos. En la que ocurrió a los 11 meses resulta menos probable, dadas las características ya descritas (infarto previo con depresión de la FVI), pero esta probabilidad sí que es mayor en la que se produjo a los 2 días, aunque el grado severo y muy difuso de la enfermedad presente podría haber hecho posible un nuevo infarto. Hay muertes súbitas en toda serie de pacientes cardiopatas, y más en las de pacientes con mayor enfermedad coronaria, como es el caso. Si bien es prudente y recomendable contemplar la posibilidad de la trombosis ante una muerte súbita en un paciente revascularizado, el hecho de tener un *stent* recubierto no puede convertirse hoy día en la causa primera de muerte súbita a cualquier altura del seguimiento y en cualquier tipo de paciente; la función ventricular, una escara de infarto previo, un aneurisma ventricular, un nuevo infarto u otras causas siguen siendo importantes factores que se deben tener en cuenta. En relación con el subgrupo de casos tratados sobre oclusiones totales, es posible que alguna trombosis tardía haya pasado desapercibida, pero lo cierto es que 2 de los casos descritos correspondieron a este subgrupo, en el que fueron clínicamente evidentes aun con una excelente colateralidad.

En cuanto a la seguridad, la tasa de trombosis de *stent* fue similar aunque con distinta distribución temporal. La incidencia de trombosis con los stents recubiertos (2%) está dentro de los rangos de aceptabilidad asumiendo que no es una serie general sino una serie

seleccionada de casos con lesiones complejas. En un caso de trombosis aguda de SLT y en otro de tardía con SLR se observó un aspecto común, como fue la existencia de un lecho distal enfermo con flujo no del todo óptimo, además ambos casos fueron procedimientos de *stent* recubierto *intra-stent*. En el caso agudo no se empleó abciximab y en el tardío la trombosis aconteció 3 días después de suspender clopidogrel que había tomado durante 6 meses tras el procedimiento. Este último caso sugiere la recomendación de una terapia combinada aspirina-clopidogrel por períodos superiores a 6 meses en casos de más riesgo (*stents* muy largos o múltiples, reestenosis *intra-stent*...).

Comparación con otros estudios y registros:

Berenguer et al, analizaron la TS en una población de 404 pacientes consecutivos, representativos de la práctica clínica habitual, y revascularizados mediante STC, STR o ambos tipos de *stents*, con el fin de analizar la incidencia de trombosis del *stent*, la morbilidad y la mortalidad asociadas e identificar posibles predictores de aparición de trombosis.

Se observó una incidencia de trombosis angiográfica del 2,23% a los 6 meses de seguimiento. Muy similar a la observada en nuestro estudio (2,5%) con un seguimiento casi tres veces superior. Estas cifras son comparables a las tasas de TS observadas en los diversos estudios publicados mediante la utilización de *stents* convencionales³⁵² o *stents* recubiertos exclusivamente³⁵³ en este tipo de pacientes, y en la era actual de utilización de la doble terapia antiplaquetaria (aspirina y clopidogrel).

Las consecuencias clínicas de la TS en el estudio de Berenguer et al, fueron severas. La mortalidad fue del 22,2% e infarto agudo de miocardio no fatal del 66,6%. Similares a otros estudios publicados a este respecto³⁵⁴ y que son, cuanto menos, sorprendentes, ya que cuando acontece la TS el paciente suele permanecer aún ingresado en el hospital y, a pesar de la pronta restauración del flujo coronario, las consecuencias siguen siendo catastróficas. Nos puede hacer una idea de la trascendencia de este fenómeno aplicado a nuestro estudio, que aunque no está diseñado ni analizado para el estudio exhaustivo de las implicaciones clínicas de la trombosis, la alta incidencia de infarto tras revascularización en determinados grupos (principalmente STC) se atribuye a la trombosis del ST.

En cuanto a los predictores, igual que en los estudios previos con la utilización de *stents* convencionales^{32,34,35,37} o *stents* recubiertos exclusivamente^{296,297}, en el estudio de Berenguer et al, la peor fracción de eyección, indicación por infarto agudo de miocardio, implante de *stents* de menor diámetro, utilización de más *stents* por lesión y más de un *stent* por paciente, y la presencia de disección residual fueron variables asociadas a la aparición de TS. Mención aparte merece el abandono precoz del clopidogrel, que resultó muy significativo en el grupo de pacientes con aparición de TS y que es, además, un factor de riesgo que se repite de forma constante en los estudios publicados recientemente. En

nuestro estudio, si bien es cierto que todos estos predictores pudieron explicar la aparición de trombosis, cabe destacar que el abandono precoz del clopidogrel fue el responsable de una proporción de las trombosis.

De la Torre et al, en uno de sus estudios²⁹⁹ la incidencia de trombosis aguda fue nula y tampoco se observaron casos de trombosis subaguda. Se detectaron 3 casos de trombosis tardías, relacionados con resultado inicial no óptimo con flujo TIMI II, progresión de una lesión distal al stent y longitud excesiva del stent implantado. El mismo autor analizó la TS en el STR con rapamicina y paclitaxel y lo comparó con el STC. Incluyó un total 300 pacientes, 100 en cada grupo: STR con rapamicina, STR con paclitaxel y STC convencional. En el grupo de stents de rapamicina, con un seguimiento de $8,5 \pm 2$ meses, se produjeron 2 (2%) trombosis tardías. En el grupo de stents de taxol se produjeron 2 (2%) trombosis (aguda y subaguda) en el hospital, y en un seguimiento de $9 \pm 2,5$ meses ocurrió 1 muerte no cardíaca (1%). En el grupo de stents convencionales, con un seguimiento de 8 ± 2 meses, hubo 1 trombosis subaguda (1%). Las curvas de supervivencia libre de eventos fueron significativamente mejores con los stents recubiertos ($p < 0,01$ en comparación con el convencional). Con estos resultados se concluyó que la utilización de stents con rapamicina y paclitaxel en lesiones de alto riesgo para reestenosis fue segura.

Varios estudios han demostrado que la incidencia de trombosis del *stent* no está aumentada tras la implantación de un STR en comparación con el STC^{166,186,187,188,209,355}. En la serie de Jiménez Quevedo et al, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo, la incidencia de trombosis del *stent* en el grupo de SRR es del 0% al año de seguimiento, hecho que contrasta con la incidencia de trombosis del *stent* observada en el subanálisis de diabéticos del estudio SES-SMART, en la que alcanza el 3%. Entre los factores que han podido contribuir al incremento de la incidencia de trombosis del *stent* en este estudio se encuentran el corto período de doble antiagregación administrada (2 meses) y la escasa tasa de administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (10%).

En este sentido, los stents liberadores de fármacos han demostrado aportar unos excelentes resultados en importantes ensayos clínicos, aunque en ellos no se han evaluado lesiones de riesgo reestenótico alto, y en registros derivados de la aplicación sistemática de estos stents en la práctica clínica, así como en estudios focalizados en contextos lesionales específicos de mayor riesgo. No obstante, los estudios y los registros publicados refieren unos seguimientos clínicos habitualmente inferiores al año, a excepción de los estudios FIM³⁵⁶ y RAVEL¹⁸⁶, que aportan información a más largo plazo. En este estudio, la incidencia de trombosis aguda fue nula y tampoco se observaron casos de trombosis subaguda. Por el contrario, sí que se observaron trombosis tardías, relacionadas principalmente con resultado angiográfico no óptimo y uno de los casos con un fenómeno de rotura de placa intra- stent

que ha sido propuesto previamente para algún caso de stent no recubierto que mostró oclusión aguda años después de su implante.

La tasa de trombosis documentada del 2% es más alta que la recogida en los ensayos clínicos (< 1%) y algo inferior a la documentada en nuestro estudio (2,5%), pero hay que ubicar estas cifras en el contexto lesional de estos pacientes que constituyen el grupo de más riesgo; de hecho, ambas resultan más comparables con las comunicadas en series grandes de la práctica clínica, como la de un grupo germano-italiano con una tasa total del 1,3% en 2.229 pacientes seguidos durante 9 meses³⁵³. La TS subaguda fue del 0,6% y la tardía del 0,7% y la TS fue del 0,5% para los SR y del 0,8% para los de taxol. Los factores predictores de la tardía fueron la baja fracción de eyección, las bifurcaciones y, especialmente, la interrupción prematura (antes de 3 meses para los SR y de 6 para los de taxol) de la antiagregación combinada. Lo que resulta más llamativo es la elevada proporción de trombosis tardías; en este sentido, se han publicado casos que ocurren, como alguno de los nuestros, de manera realmente tardía (> 1 año)^{357,358,359}. Se puede especular con una potencial cobertura intimal incompleta o una reacción de hipersensibilidad al polímero que faciliten la trombosis tardía, especialmente tras la suspensión del tratamiento antiagregante combinado, pero en ocasiones presentan características que podrían indicar la participación de lesiones marginales al stent que se complican o de lesiones reestenóticas oclusivas. El grupo de Rotterdam ha encontrado una tasa de trombosis tardía con los stents recubiertos del 0,35%²⁹⁸.

Por otra parte, la trombosis tardía (> 1 mes) no es exclusiva de los stents recubiertos, ya que también se ha descrito con stents convencionales sin braquiterapia con una incidencia del 0,6-0,8% en algunas series amplias de finales de la década de los noventa^{360,361}. Lo que es muy excepcional con stents convencionales es encontrar casos con trombosis documentada más allá de los 6 meses, si exceptuamos los que reciben braquiterapia.

5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

En relación con el tratamiento antiagregante, el período de tiempo varía según los estudios y el stent empleado; es de 6 meses en los estudios con STR-rapamicina y de 2-3 meses en los estudios con STR-paclitaxel. En nuestra serie todos los pacientes se trataron durante 12 meses y las guías de práctica clínica de la sociedad Europea de Cardiología, recientemente publicadas, lo recomiendan empíricamente 12 meses, principalmente en casos con reestenosis intra-stent, amplia longitud de stent, múltiples stents, etc. Con las recientes publicaciones de trombosis tardías del STR tras retirada de la doble antiagregación algunos grupos abogan por tratamientos más prolongados incluso indefinidos.

En relación con el tratamiento antiagregante, el período de tratamiento varía según los estudios: 2 meses en el RAVEL, 3 meses en el SIRIUS, 2-4 meses en la experiencia del grupo de Róterdam para reestenosis intra-stent y 6 meses si se trataba de casos con más de 3 stents, más de 36 mm de stent, bifurcaciones o reestenosis intra-stent) amplia longitud de stent, múltiples stents, etc.

Respecto a los inconvenientes de tener que prolongar el tratamiento combinado de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante períodos prolongados, en primer lugar, en lo concerniente a su seguridad, nosotros no hemos observado hemorragias significativas ni reacciones alérgicas o hematológicas; por otra parte, es preciso indicar que más de la mitad de los pacientes revascularizados han presentado previamente cuadros de inestabilización anginosa y sabemos que con o sin revascularización estos pacientes se benefician de un período prolongado (12 meses) de antiagregación combinada. Por otra parte, estudios más recientes demuestran que la antiagregación combinada durante un período de hasta un año comporta la reducción de eventos isquémicos en pacientes sometidos a angioplastia con o sin angina inestable como indicación. Por todo ello, el beneficio aportado por esta combinación terapéutica es doble, sumándose la prevención de la trombosis de *stent* a la reducción de nuevos eventos en lesiones coronarias diferentes.

El papel de la optimización del tratamiento antiplaquetario coadyuvante puede ser crucial en pacientes con diabetes y lesiones en vasos pequeños. Hay pocas dudas sobre el beneficio del pretratamiento con clopidogrel idealmente con una dosis de carga de 600 mg y con la adecuada antelación temporal, mientras que el uso de los fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa puede no ser requerido en todas las situaciones. El abciximab ha mejorado la evolución clínica de los pacientes con síndromes coronarios agudos, particularmente si presentan elevación de los biomarcadores cardíacos y pacientes diabéticos. Además, este tratamiento reduce la reestenosis en los pacientes diabéticos tratados con STC, aunque todavía no conocemos si este efecto beneficioso también será observado en los pacientes tratados con STR.

Los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria requieren, independientemente del procedimiento de intervencionismo percutáneo realizado, un cuidadoso control glucémico y un tratamiento agresivo de todos los demás factores de riesgo, incluidas la hiperlipidemia, la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad. El papel real de la calidad en el control glucémico y de las opciones terapéuticas empleadas para alcanzar este objetivo están siendo evaluadas, bien como estrategias aisladas o bien en combinación con los procedimientos de revascularización (intervencionismo coronario o cirugía), en un importante estudio aleatorizado en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria.

En cuanto a las principales aportaciones que hace nuestro estudio podemos destacar las siguientes:

-En la revascularización del paciente diabético con enfermedad multivaso, el stent liberador de fármaco activo es sin duda alguna el que ofrece mejores resultados en el seguimiento al disminuir la RLD y los ECM, y lo que es más importante aún, iguala la evolución en ambos grupos de pacientes, diabéticos y no diabéticos. Además, neutraliza en gran medida el exceso de eventos en los pacientes insulino dependientes, grupo de peor perfil clínico y angiográfico, y hace que no se encuentren diferencias significativas con respecto a los grupos de DM-ADO y no DM, aunque presentan una tendencia superior a desarrollar eventos.

-La revascularización del paciente diabético con enfermedad multivaso y con stent convencional, a pesar de estar optimizado por el operador, sigue teniendo una evolución desfavorable en diabéticos respecto a no diabéticos, con una RLD de 38,2% frente a 15% ($p=0,001$), respectivamente, y una RLD casi prohibitiva en diabéticos insulino dependientes, con una mayor incidencia de infarto en el seguimiento en este grupo. Tan sólo con una exquisita selección del STC a las lesiones de menor riesgo reestenótico, como puede representar el grupo mixto de nuestro estudio, puede conseguirse una evolución en los diabéticos similar a los no diabéticos. De hecho, no hallamos diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos tanto en la RLD (13,8% frente a 11,8%; $p=0,696$) como en la incidencia de ECM (24,6% frente a 17,3%; $p=0,241$).

-En el seguimiento total de nuestro estudio de 36 meses con una media de 18 meses, no hallamos diferencias significativas en la trombosis del STR y del STC, aunque existe una tendencia superior para el STR. Tampoco la condición de diabetes o diabetes en tratamiento con insulina asoció mayor incidencia de trombosis. Así, la trombosis para el STR fue de 1,5% y 1,7% en diabéticos y no diabéticos respectivamente ($p=0,943$) y la trombosis para el STC fue de 0,8 y 0,9 respectivamente ($p=0,811$). La trombosis total fue del 2,5%, para el STR fue de 1,7% y para el STC del 0,8% ($p=0,194$).

-Con respecto a la revascularización en práctica clínica diaria, utilizando uno u otro stent a criterio del operador, es decir, reservando el STR para aquellas lesiones con mayor riesgo de reestenosis, (en nuestro estudio se implantó la misma proporción de STR en diabéticos y no diabéticos, 48,5% y 51,5% respectivamente) la evolución de los diabéticos fue más desfavorable que la de los no diabéticos, con una mayor revascularización de la lesión diana (19,3% en los diabéticos frente a 12% de los no diabéticos; $p=0,022$), y una mayor tasa de ECM (29,2% frente a 18,4% de no diabéticos; $p=0,002$), así como peor calidad de vida por la existencia de mayor angina en el seguimiento (26,1 frente a 15,2%; $p=0,001$). Todo ello debido fundamentalmente al exceso de reestenosis del STC (38,2% en diabéticos frente a

11,1% en no diabéticos; $p=0,001$) ya que no se encontraron diferencias significativas en la reestenosis del STR para ambos grupos (8,5% diabéticos frente a 5,9% en no diabéticos; $p=0,445$). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de muerte (0,4% en diabéticos frente a 0,3% en no diabéticos, $p=NS$) e infarto (3,4% diabéticos frente a 4,1% no diabéticos; $p=NS$) por lo que la peor evolución de los diabéticos fue a expensas de un mayor número de reintervenciones ya que el pronóstico fue similar en ambos grupos.

Si recordamos nuestra hipótesis inicial, establecíamos una diferencia de RLD de un 10% entre diabéticos y no diabéticos (20% y 10%, respectivamente), en función de la bibliografía existente para estudios con stent convencional o recubierto para ambos grupos de pacientes y en los que no se tuvo en cuenta la optimización stent/lesión. La diferencia de RLD entre diabéticos y no diabéticos de nuestro estudio fue del 7,3%, luego rechazamos la hipótesis nula, lo que significa que la elección STC/STR en función de la lesión mejora la evolución de los diabéticos acercándolos a los no diabéticos, por lo que se podría decir, que aunque la evolución clínica fue peor en diabéticos que en no diabéticos, es mejor a la existente en la literatura.

Los hallazgos de este estudio dejan nuevos interrogantes para seguir investigando en el futuro, con la creación de nuevos estudios con diseños específicos:

- ¿Hay algún tipo específico de STR que pueda mejorar la evolución de los diabéticos principalmente de los diabéticos en tratamiento con insulina?.
- ¿Un estricto control metabólico mejoraría la evolución de este subgrupo de pacientes?
- ¿Se debe abandonar el uso de STC en el diabético, principalmente en el diabético insulino dependiente?

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

CAPITULO VIII. CONCLUSIONES.....	275
----------------------------------	-----

VIII. CONCLUSIONES

1. Hemos confirmado que el uso de stent recubierto, en la revascularización coronaria del paciente diabético con enfermedad multivaso, disminuye en número de revascularizaciones de la lesión diana y mejora la calidad de vida, al disminuir la recurrencia de angina en el seguimiento, igualándola a la de los no diabéticos.

2. La utilización del stent convencional en la revascularización coronaria del paciente diabético con enfermedad multivaso, a pesar de estar optimizado por el operador para las lesiones de menor riesgo reestenótico, asocia una tasa de nueva revascularización de la lesión diana muy superior a la de los no diabéticos, comportándose como un factor de riesgo independiente de precisar nueva revascularización de la lesión tratada y de eventos en el seguimiento.

3. La diabetes insulino dependiente se comporta en la revascularización coronaria del paciente diabético con enfermedad multivaso, con ambos tipos de stent optimizados por el operador, como factor de riesgo independiente de nueva revascularización de la lesión diana y mala evolución clínica a corto, medio y largo plazo.

4. Tan sólo una exquisita optimización del stent convencional en la revascularización del paciente diabético con enfermedad multivaso es capaz de igualar la evolución de diabéticos y no diabéticos, sin encontrar diferencias en la incidencia de nueva revascularización de la lesión tratada, ni en los eventos, ni en la recurrencia de angina en el seguimiento a corto, medio y largo plazo.

CAPITULO IX

ANEXO

IX. ANEXO.....	278
1. Tablas de los perfiles clínico y angiográfico.....	279
2. Tablas de resultados.....	294
2.1. Tablas de resultados globales y por periodos de seguimiento.....	312
2.2. Tablas de resultados, en funcion del tipo de stent, globales y por periodos de seguimiento.....	299
3. Tablas de revascularización completa e incompleta.....	309
4. Tablas de Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza.....	312

I. TABLAS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO

A) Diferenciadas según diabéticos y no diabéticos.

B) Diferenciadas según no diabéticos y tipos de diabetes.

TABLA 1A. Características clínicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	Diabéticos (n=264)	No Diabéticos (n=343)	P
Edad±DE (años)	-	68.73±9.12	67.72±9.99	0.016
Varones	419(69%)	164(62.1%)	255(74.3%)	0.001
HTA	528(87%)	241(91.3%)	287(83.7%)	0.006
Hipercolesterolemia	484(79.7%)	226(85.6%)	258(75.2%)	0.002
Tabaquismo	131(21.6%)	44(16.7%)	87(25.4%)	0.010
Exfumador	83 (13.7%)	53(20.1%)	30(8.7%)	0.001
IAM Previo	193(31.8%)	92(34.8%)	101(29.4%)	0.156
IC Previa	92(15.2%)	56(21.2%)	36(10.5%)	0.001
ACTP previa	95(15.7%)	59(22.3%)	36(10.5%)	0.001
Cirugía cardiaca previa	36(5.9%)	10(4.8%)	26(7.6%)	0.060
SCASEST	339(55.8%)	163(61.7%)	176(51.3%)	0.010
SCASEST Alto Riesgo	203(33.4%)	124(47%)	79(23%)	0.001
Angina Estable	203(3.4%)	82(31.1%)	121(35.3%)	0.275
Isquemia Silente	12(2%)	5(1.9%)	7(2%)	0.897
SCACEST	59(9.7%)	17(6.4%)	42(12.2%)	0.017
-IAM-actp.primaria	26(43.3%)	10(55.6%)	16(38.1%)	0.081
-IAM-rescate	19(31.7%)	6(33.3%)	13(31%)	0.081
-IAM-electiva.precoz	14(23.3%)	1(5.6%)	13(31%)	0.081
-IAM-guiada.isquemia	1(1.7%)	1(5.6%)	0(0%)	0.081

TABLA 1B. Características clínicas de los pacientes no diabéticos y tipo de diabéticos.

	Totales (n=607)	No DM (n=343)	DM- ADO (n=178)	DM- Insulina (n=86)	P
Edad±DE (años)	-	67.72±9.99	69,20±9,33	67,77±8,11	0,002
Varones	419(69%)	255(74.3%)	116(65.2%)	48(55.8%)	0.002
HTA	528(87%)	287(83.7%)	161(90.4%)	80(93%)	0.019
Hipercolesterolemia	484(79.7%)	258(75.2%)	146(82.0%)	80(93%)	0.001
Tabaquismo	131(21.6%)	87(25.4%)	26(14.6%)	18(20.9%)	0.018
Exfumador	83 (13.7%)	30(8.7%)	32(18%)	21(24.4%)	0.001
IAM Previo	193(31.8%)	101(29.4%)	59(30.1%)	33(38.4%)	0.254
IC Previa	92(15.2%)	36(10.5%)	35(19.7%)	21(24.4%)	0.001
ACTP previa	95(15.7%)	36(10.5%)	34(19.1%)	25(29.1%)	0.001
Cirugía previa	36(5.9%)	26(7.6%)	7(3.9%)	3(3.5%)	0.145
SCASEST	339(55.8%)	176(51.3%)	107(60.1%)	56(65.1%)	0.028
SCASEST Alto Riesgo	203(33.4%)	79(23%)	79(44.4%)	45(52.3%)	0.001
Angina Estable	203(3.4%)	121(35.3%)	53(29.8%)	29(33.7%)	0.450
Isquemia Silente	12(2%)	7(2%)	4(2.2%)	1(1.2%)	0.832
SCACEST	59(9.7%)	42(12.2%)	15(8.4%)	2(2.3%)	0.005
- IAM-actp.primaria	26(43.3%)	16(38.1%)	10(62.5%)	0(0%)	0.093
-IAM-rescate	19(31.7%)	13(31%)	5(31.3%)	1(50%)	0.093
-IAM-electiva.precoz	14(23.3%)	13(31%)	0(0%)	1(50%)	0.093
-IAM-guiada.isquemia	1(1.7%)	0(0%)	1(6.3%)	0(0%)	0.093

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST. SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación ST. DM: diabéticos; ADO: anti-diabéticos orales;

TABLA 2A. Características clínicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos

	Total (n=607)	Diabéticos (n=264)	No Diabéticos (n=343)	P
BB	471(77.6%)	236(89.4%)	235(68.5%)	0.001
IECAS	442(72.8%)	233(88.3%)	209(60.9%)	0.001
ARAI	85(14%)	11(4.2%)	74(21.6%)	0.001
Diurético	147(24.2%)	50(18.9%)	97(28.3%)	0.008
AntagonistasCA	111(18.3%)	19(7.2%)	92(26.8%)	0.001
Clopidogrel	607(100%)	264(100%)	343(100%)	-
AAS	607(100%)	264(100%)	343(100%)	-
NTG	287(47.3%)	133(50.4%)	154(44.9%)	0.180
Amiodarona	3(0.5%)	2(0.8%)	1(0.3%)	0.417
Estatinas	471(77.6%)	236(89.4%)	235(68.5%)	0.001
Creatinina(media±DE)	0.97±0.04	0.98±0.24	0.95±0.57	0.289
Creatinina>1,2	61(10%)	33(12.5%)	28(8.2%)	0.078
FVI (media±DE)	54.55±10.55	55.25±10.55	53.78±10.74	0.081
FVI <50%	168(27.7%)	63(23.9%)	105(30.6%)	0.065
Tirofiban	111(18.3%)	56(21.2%)	55(16%)	0.102
Abciximab	96(15.8%)	43(16.3%)	53(15.5%)	0.780
AntiGPIIb/IIIa	207(34.1%)	99(37.5%)	108(31.5%)	0.121

TABLA 2B. Características clínicas de los pacientes no diabéticos y tipo de diabéticos.

	Totales (n=607)	No DM (n=343)	DM- ADO (n=178)	DM- Insulina (n=86)	P
BB	471(77.6%)	235(68.5%)	158(88.8%)	78(90.7%)	0.001
IECAS	442(72.8%)	209(60.9%)	153(86%)	80(93%)	0.001
ARAI	85(14%)	74(21.6%)	7(3.9%)	4(4.7%)	0.001
Diurético	147(24.2%)	97(28.3%)	26(14.6%)	24(27.9%)	0.002
AntagonistasCA	111(18.3%)	92(26.8%)	14(7.9%)	5(5.8%)	0.001
Clopidogrel	607(100%)	343(100%)	178(100%)	86(100%)	-
AAS	607(100%)	343(100%)	178(100%)	86(100%)	-
NTG	287(47.3%)	154(44.9%)	79(44.4%)	54(62.8%)	0.008
Amiodarona	3(0.5%)	1(0.3%)	2(1.1%)	0(0%)	0.342
Estatinas	442(72.8%)	209(60.9%)	153(86%)	80(93%)	0.001
Creatinina(media±DE)	0.97±0.04	0.95±0.57	0.93±0.21	1.08±0.27	0.001
Creatinina>1,2	61(10%)	28(8.2%)	12(6.7%)	21(24.4%)	0.001
FVI (media±DE)	54.55±10.55	53.78±10.74	55.60±10.37	54.52±10.94	0.022
FVI <50%	168(27.7%)	105(30.6%)	38(21.3%)	25(29.1%)	0.077
Tirofiban	111(18.3%)	55(16%)	40(22.5%)	16(18.6%)	0.196
Abciximab	96(15.8%)	53(15.5%)	30(16.9%)	13(15.1%)	0.900
AntiGPIIb/IIIa	207(34.1%)	108(31.5%)	70(39.3%)	29(3.7%)	0.201

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). BB: betabloqueantes; AntagonistasCA: antagonistas del calcio; NTG: nitroglicerina. AAS: ácido acetil salicílico; FVI: función ventricular izquierda; Anti IIb/IIIa: inhibidores de la glicoproteína IIb/III; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

TABLA 3 A. Tipo (ACC/AHA) y localización de las lesiones en diabéticos y no diabéticos.

PACIENTES	Totales (n=607)	DM (n=264)	No DM (n=343)	P
TCI	58(9.6%)	23(8.7%)	35(10.2%)	0.535
DA	393(64.7%)	165(62.5%)	228(66.5%)	0.310
CX	235(38.7%)	98(37.1%)	137(39.9%)	0.479
CD	245(40.4%)	104(39.4%)	141(41.1%)	0.670
Injerto Safena	4(0.7%)	0(0%)	4(1.2%)	0.078
Mamaria	4(0.7%)	1(0.4%)	3(0.9%)	0.454

LESIONES	Totales (n=1063)	DM (n=441)	No DM (n=622)	P
DAp	187(17.6%)	77(17.5%)	110(17.5%)	0.925
DAm	270(25.4%)	112(25.4%)	158(25.4%)	0.998
DAd	6(0.6%)	3(0.7%)	3(0.5%)	0.671
DA total	463(43.6%)	192(43.6%)	271(43.4%)	0.991
CXp	127(11.9%)	55(12.5%)	72(11.6%)	0.657
CXm	105(9.9%)	42(9.5%)	63(10.1%)	0.745
CXd	20(1.9%)	7(1.6%)	13(2.1%)	0.552
CX total	252(23.7%)	104(23.6%)	148(23.8%)	0.936
CDp	92(8.7%)	43(9.8%)	49(7.9%)	0.285
CDm	155(14.6%)	58(13.2%)	97(15.6%)	0.266
CDd	39(3.7%)	23(5.2%)	16(2.6%)	0.024
CD total	286(27%)	124(28.2%)	162(26.1%)	0.452
Injerto safena	3(0.3%)	0(0%)	3(0.5%)	0.144
A-B1	324(30.5%)	125(28.3%)	199(32%)	0.203
B2-C	379(69.5%)	315(71.4%)	424(68.2%)	0.255

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TCI: tronco común izquierdo; DA: descendente anterior; CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; las letras minúsculas "p, m y d" hacen referencia a los segmentos proximal, medio y distal de la arteria. DM: diabéticos;

TABLA 3 B. Tipo (ACC/AHA) y localización de las lesiones en no diabéticos y tipo de diabéticos.

PACIENTES	Totales (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-Insulina (n=86)	p
TCI	58(9.6%)	35(10.2%)	15(8.4%)	8(9.3%)	0.804
DA	393(64.7%)	228(66.5%)	112(62.9%)	53(61.6%)	0.585
CX	235(38.7%)	137(39.9%)	64(36%)	34(39.5%)	0.666
CD	245(40.4%)	141(41.1%)	76(42.7%)	28(32.6%)	0.265
Injerto Safena	4(0.7%)	4(1.2%)	0(0%)	0(0%)	0.212
Mamaria	4(0.7%)	3(0.9%)	0(0%)	1(1.2%)	0.415

LESIONES	Totales (n=1063)	No DM (n=622)	DM-ADO (n=303)	DM-Insulina (n=138)	p
DAp	187(17.6%)	110(17.5%)	53(17.5%)	24(17.4%)	0.995
DAm	270(25.4%)	158(25.4%)	77(25.4%)	35(25.4%)	0.1
DAd	6(0.6%)	3(0.5%)	3(1%)	0(0%)	0.399
DA total	463(43.6%)	271(43.4%)	133(43.9%)	59(42.8%)	0.917
CXp	127(11.9%)	72(11.6%)	35(11.6%)	20(14.5%)	0.614
CXm	105(9.9%)	63(10.1%)	27(8.9%)	15(10.9%)	0.773
CXd	20(1.9%)	13(2.1%)	6(2.0%)	1(0.7%)	0.559
CX total	252(23.7%)	148(23.8%)	68(22.5%)	36(26.1%)	0.782
CDp	92(8.7%)	49(7.9%)	27(8.9%)	16(11.6%)	0.366
CDm	155(14.6%)	97(15.6%)	47(15.5%)	11(8%)	0.062
CDd	39(3.7%)	16(2.6%)	15(5%)	8(5.8%)	0.072
CD total	286(27%)	162(26.1%)	89(29.4%)	35(25.4%)	0.755
Injerto safena	3(0.3%)	3(0.5%)	0(0%)	0(0%)	0.344
A-B1	324(30.5%)	199(32%)	91(30%)	35(25.4%)	0.321
B2-C	379(69.5%)	424(68.2%)	212(70%)	103(74.6%)	0.321

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TCI: tronco común izquierdo; DA: descendente anterior; CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; las letras minúsculas "p, m y d" hacen referencia a los segmentos proximal, medio y distal de la arteria. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

TABLA 4 A. Tipo (ACC/AHA) y localización de las lesiones tratadas en diabéticos y no diabéticos con stent convencional y recubierto.

PACIENTES	STENT CONVENCIONAL			P	STENT RECUBIERTO			P
	Totales (n=203)	DM (n=71)	No DM (n=132)		Totales (n=396)	DM (n=192)	No DM (n=204)	
TCI	1(0.5%)	0(0%)	1(0.8%)	0.462	56(14.1%)	23(12%)	33(16.2%)	0.231
DA	79(38.9%)	23(32.34%)	56(42.4%)	0.162	310(78.3%)	141(73.4%)	169(82.8%)	0.023
CX	101(49.8%)	39(54.9%)	62(47%)	0.279	131(33.1%)	59(30.7%)	72(35.3%)	0.335
CD	117(57.6%)	44(62%)	73(55.3%)	0.359	125(31.6%)	60(31.3%)	65(31.9%)	0.896
InjertoSafena	2(1%)	0(0%)	2(1.5%)	0.297	2(0.5%)	0(0%)	2(1%)	0.169
Mamaria	1(0.5%)	0(0%)	1(0.8%)	0.463	3(0.8%)	1(0.5%)	2(1%)	0.598

LESIONES	STENT CONVENCIONAL			P	STENT RECUBIERTO			P
	Totales (n=488)	DM (n=173)	No DM (n=315)		Totales (n=540)	DM (n=254)	No DM (n=286)	
DAP	31(6.4%)	8(4.6%)	23(7.3%)	0.246	154(28.5%)	67(26.4%)	87(30.4%)	0.299
DAm	69(14.1%)	19(11%)	50(15.9%)	0.138	196(36.3%)	91(35.8%)	105(36.7%)	0.831
DAd	2(0.4%)	1(0.6%)	1(0.3%)	0.666	4(0.7%)	2(0.8%)	2(0.7%)	0.905
DA total	102(20.9%)	28(16.2%)	74(23.5%)	0,057	354(65.5%)	160(63.1%)	104(67.8%)	0.001
CXp	78(16%)	33(19.1%)	45(14.3%)	0.167	41(7.6%)	17(6.7%)	24(8.4%)	0.457
CXm	78(16%)	27(15.6%)	51(16.2%)	0.866	24(4.4%)	15(5.9%)	9(3.1%)	0.121
CXd	12(2.5%)	6(3.5%)	6(1.9%)	0.286	3(0.6%)	1(0.4%)	2(0.7%)	0.633
CX total	168(34.5%)	66(38.2%)	102(32.4%)	0,190	68(12.6%)	33(13%)	35(12.2%)	0.792
CDp	68(13.9%)	25(14.5%)	43(13.7%)	0.807	24(4.4%)	18(7.1%)	6(2.1%)	0.005
CDm	118(24.2%)	39(22.5%)	79(25.1%)	0.531	30(5.6%)	170(6.7%)	13(4.5%)	0.277
CDd	28(5.7%)	15(8.7%)	13(4.1%)	0.040	8(1.5%)	6(2.4%)	2(0.7%)	0.110
CD total	214(43.8%)	79(45.7%)	135(42.9%)	0,549	62(11.5%)	41(16.2%)	21(7.3%)	0.001
safena	2(0.4%)	0(0%)	2(0.6%)	0.294	1(0.2%)	0(0%)	10.3%	0.346
A-B1	217(44.5%)	80(46.2%)	137(43.5%)	0.559	103(19.1%)	44(17.3%)	59(20.6%)	0.329
B2-C	271(55.5%)	93(53.8%)	178(56.5%)	0.559	437(80.9%)	210(82.7%)	227(79.4%)	0.321

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± Desviación estándar (DE). TCI: tronco común izquierdo; DA: descendente anterior; CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; las letras minúsculas "p, m y d" hacen referencia a los segmentos proximal, medio y distal de la arteria. DM: diabéticos.

TABLA 4 B1. Tipo (ACC/AHA) y localización de las lesiones tratadas en no diabéticos y tipos de diabéticos con stent convencional.

STENT CONVENCIONAL					
PACIENTES	Totales (n=203)	No DM (n=132)	DM-ADO (N=54)	DM-Insulina (n=17)	p
TCI	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0(0%)	0.763
DA	79(38.9%)	56(42.4%)	17(31.5%)	6(35.3%)	0.362
CX	101(49.8%)	62(47%)	27(50%)	12(70.6%)	0.186
CD	117(57.6%)	73(55.3%)	34(63%)	10(58.8%)	0.628
Injerto	2(1%)	2(1.5%)	0(0%)	0(0%)	0.581
Mamaria	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0(0%)	0.581

LESIONES	Totales (n=488)	No DM (n=315)	DM-ADO (N=130)	DM-Insulina (n=43)	p
DAp	31(6.4%)	23(7.3%)	4(3.1%)	4(9.3%)	0.178
DAm	69(14.1%)	50(15.9%)	16(12.3%)	3(7.0%)	0.228
DAd	2(0.4%)	1(0.3%)	1(0.8%)	0(0%)	0.721
DA total	102(20.9%)	74(23.5%)	21(16.2%)	7(16.3%)	0.083
CXp	78(16%)	45(14.3%)	23(17.7%)	10(23.3%)	0.266
CXm	78(16%)	51(16.2%)	20(15.4%)	7(16.3%)	0.976
CXd	12(2.5%)	6(1.9%)	5(3.8%)	1(2.3%)	0.484
CX total	168(34.5%)	102(32.4%)	48(36.9%)	18(41.9%)	0.158
CDp	68(13.9%)	43(13.7%)	16(12.3%)	9(20.9%)	0.357
CDm	118(24.2%)	79(25.1%)	34(26.2%)	5(11.6%)	0.128
CDd	28(5.7%)	13(4.1%)	11(8.5%)	4(9.3%)	0.118
CD total	214(43.8%)	135(42.9%)	61(47%)	18(41.8%)	0.158
Injerto	2(0.4%)	2(0.6%)	0(0%)	0(0%)	0.576
A-B1	217(44.5%)	137(43.5%)	58(44.6%)	22(51.2%)	0.637
B2-C	271(55.5%)	178(56.5%)	72(55.4%)	21(48.8%)	0.637

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TCI: tronco común izquierdo; DA: descendente anterior; CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; las letras minúsculas "p, m y d" hacen referencia a los segmentos proximal, medio y distal de la arteria. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

TABLA 4 B2. Tipo (ACC/AHA) y localización de las lesiones tratadas en no diabéticos y tipos de diabéticos con stent recubierto.

STENT RECUBIERTO					
PACIENTES	Totales (n=396)	No DM (n=204)	DM-ADO (n=124)	DM-Insulina (n=68)	p
TCI	56(14.1%)	33(16.2%)	15(12.1%)	8(11.8%)	0.804
DA	310(78.3%)	169(82.8%)	95(76.6%)	46(67.6%)	0.027
CX	131(33.1%)	72(35.3%)	37(29.8%)	22(32.4%)	0.590
CD	125(31.6%)	65(31.9%)	42(33.9%)	18(26.5%)	0.568
Injerto	2(0.5%)	2(1%)	0(0%)	0(0%)	0.388
Mamaria	3(0.8%)	2(1%)	0(0%)	1(1.5%)	0.463

LESIONES	Totales (n=540)	No DM (n=286)	DM-ADO (N=165)	DM-Insulina (n=89)	p
DAP	154(28.5%)	87(30.4%)	49(29.7%)	18(20.2%)	0.163
DAm	196(36.3%)	105(36.7%)	60(36.4%)	31(34.8%)	0.949
DAd	4(0.7%)	2(0.7%)	2(1.2%)	0(0%)	0.557
DA total	354(65.5%)	104(67.8%)	111(67.3%)	49(55%)	0.001
CXp	41(7.6%)	24(8.4%)	9(5.5%)	8(9%)	0.453
CXm	24(4.4%)	9(3.1%)	7(4.2%)	8(9%)	0.065
CXd	3(0.6%)	2(0.7%)	1(0.6%)	0(0%)	0.736
CX total	68(12.6%)	35(12.2%)	17(10.3%)	16(18%)	0.315
CDp	24(4.4%)	6(2.1%)	11(6.7%)	7(7.9%)	0.018
CDm	30(5.6%)	13(4.5%)	11(6.7%)	6(6.7%)	0.554
CDd	8(1.5%)	2(0.7%)	3(1.8%)	3(3.4%)	0.173
CD total	62(11.5%)	21(7.3%)	25(16.4%)	16(18%)	0.001
Injerto	1(0.2%)	10.3%)	0(0%)	0(0%)	0.641
A-B1	103(19.1%)	59(20.6%)	31(18.8%)	13(14.6%)	0.448
B2-C	437(80.9%)	227(79.4%)	134(81.2%)	76(85.4%)	0.448

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). TCI: tronco común izquierdo; DA: descendente anterior; CX: circunfleja; CD: coronaria derecha; las letras minúsculas "p, m y d" hacen referencia a los segmentos proximal, medio y distal de la arteria. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

TABLA 5 A. Características angiográficas de los pacientes diabéticos y no diabéticos

	Total	DM (n=264)	No DM (n=343)	P
Pacientes	607	264	343	-
Vasos Principales enfermos	2.32±0.46	2.36±0.48	2.28±0.45	0.054
Vasos Principales Tratados	1.51±0.57	1.45±0.57	1.57±0.56	0.010
Lesiones totales	2.56±0.71	2.59±0.71	2.53±0.71	0.324
Lesiones tratadas	1063	1.67±0.72	1.80±0.78	0.024
STC/paciente	0.97±1.2	0.87±1.2	1.21±1.2	0.001
STR/paciente	1.11±0.38	1.19±0.98	1.02±1.01	0.047
Balon/paciente	0.05±0.10	0.05±0.20	0.04±0.20	0.650
Grupo solo STC	194(32.3%)	68(25.9%)	126(37.3%)	0.001
Grupo solo STR	232(38.6%)	130(49.4%)	102(30.2%)	0.001
Grupo MIXTO	175(29.1%)	65(24.7%)	110(32.5%)	0.001
Revascularización. completa	257(42.3%)	96(36.4%)	161(46.9%)	0.009

TABLA 5 B. Características angiográficas de lesiones de no diabéticos y tipos diabéticos.

	TOTALES (n=607)	NO DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM- NSULINA (n=86)	P
Pacientes	607	343	178	86	
Vasos Principales Enfermos	2.32±0.46	2.28±0.45	2.34±0.47	2.40±0.49	0.029
Vasos Principales Tratados	1.51±0.57	1.57±0.56	1.47±0.58	1.42±0.56	0.029
Lesiones totales	2.56±0.71	2.53±0.71	2.56±0.68	2.65±0.76	0.029
Lesiones tratadas	1063	1.80±0.78	1.70±0.73	1.60±0.67	0.029
STC/paciente	0.97±1.2	1.21±1.2	0.99±1.12	0.63±1.12	0.029
STR/paciente	1.11±0.38	1.02±1.01	1.14±0.10	1.28±0.94	0.029
Balon/paciente	0.05±0.10	0.04±0.20	0.03±0.18	0.07±0.256	0.029
Grupo solo STC	194(32.3%)	126(37.3%)	51(28.7%)	17(20%)	0.001
Grupo solo STR	232(38.6%)	102(30.2%)	78(43.8%)	52(61.2%)	0.001
Grupo MIXTO	175(29.1%)	110(32.5%)	49(27.5%)	16(18.8%)	0.001
Revascularización. completa	257(42.3%)	161(46.9%)	69(38.8%)	27(31.4%)	0.001

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). STC/paciente: número de STC por paciente; STR/paciente: número de STR por paciente; Balón/paciente: lesiones tratadas con balón por paciente; Grupo solo STC: pacientes tratados sólo STC; Grupo solo STR: pacientes tratados sólo con STR. Grupo MIXTO: pacientes tratados con STC y STR. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

ABLA 6 A. Características angiográficas de lesiones de pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total lesiones (n=1063)	DM (n=441)	No DM (n=622)	P
Lesión B2-C	739(69.5%)	315(71.4%)	424(68.2%)	0.255
Lesión excéntrica	946(89%)	401(90.9%)	545(87.6%)	0.089
Lesión irregular	807(75.9%)	338(76.6%)	469(75.4%)	0.641
Lesión calcio	223(21%)	108(24.5%)	115(18.5%)	0.018
Lesión reestenótica	196(18.4%)	92(20.9%)	104(16.7%)	0.086
Oclusión completa	65(6.1%)	19(4.3%)	46(7.4%)	0.038
Trombo	173(16.3%)	76(17.2%)	97(15.6%)	0.476
Long.lesión nativa (media)	18.49±8.12	18.96±8.28	18.29±8.02	0.18
Long. lesión.nativa (≤18mm)	413(38.9%)	188(42.6%)	225(36.2%)	0.033
Long. lesión.nativa (>18mm)	650(61.1%)	253(57.4%)	397(63.8%)	0.033
Long.lesión.nativa (<24mm)	809(76.1%)	331(75.1%)	478(76.8%)	0.50
Long.lesión.nativa (≥24mm)	254(23.9%)	110(24.9%)	144(23.2%)	0.50
Exito.angiográfico	1053(99.1%)	440(99.8%)	613(98.6%)	0.042

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). DM: diabéticos;

TABLA 6 B. Características angiográficas de lesiones de pacientes diabéticos y tipos diabéticos.

	Total lesiones (n=1063)	No DM (n=622)	DM-ADO (n=303)	DM- Insulina (n=138)	P
Lesión B2-C	739(69.5%)	424(68.2%)	212(70%)	103(74.6%)	0.321
Lesión excéntrica	946(89%)	545(87.6%)	275(90.8%)	126(91.3%)	0.233
Lesión irregular	807(75.9%)	469(75.4%)	225(74.3%)	113(81.9%)	0.198
Lesión larga (>18mm)	291(27.4%)	150(24.1%)	91(30%)	50(36.2%)	0.007
Lesión calcio	223(21%)	115(18.5%)	67(22.1%)	41(29.7%)	0.012
Lesión reestenótica	196(18.4%)	104(16.7%)	64(21.1%)	28(20.3%)	0.225
Oclusión completa	65(6.1%)	46(7.4%)	13(4.3%)	6(4.3%)	0.117
Trombo	173(16.3%)	97(15.6%)	56(18.5%)	20(14.5%)	0.446
Long.lesión nativa (media)	18.49±8.12	18.29±8.02	18.89±8.20	19.13±8.49	0.403
Long. lesión.nativa (≥18mm)	413(38.9%)	225(36.2%)	129(42.6%)	59(42.8%)	0.104
Long. lesión.nativa (<18mm)	650(61.1%)	397(63.8%)	174(57.4%)	79(57.2%)	0.104
Long.lesión.nativa (<24mm)	809(76.1%)	478(76.8%)	226(74.6%)	10(76.1%)5	0.751
Long.lesión.nativa (≥24mm)	254(23.9%)	144(23.2%)	77(25.4%)	33(23.9%)	0.751
Exito.angiográfico	1053(99.1%)	613(98.6%)	303(100%)	137(99.3%)	0.097

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

TABLA 7 A. Características del procedimiento de los pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total lesiones (n=1063)	DM (n=441)	No DM (n=622)	P
Stent directo	629(59.2%)	254(57.7%)	375(60.3%)	0.403
Predilatación	433(40.8%)	186(42.3%)	247(39.7%)	0.403
TIMI-pre(0-1)	81(7.6%)	22(5%)	59(9.5%)	0.006
TIMI-pre(2-3)	982(92.4%)	419(95%)	563(90.5%)	0.006
TIMI-post(0-1)	12(1.1%)	1(0.2%)	11(1.8%)	0.019
TIMI-post(2-3)	1050(98.9%)	439(99.8%)	611(98.2%)	0.019
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	367(34.5%)	162(36.7%)	205(33%)	0.387
Diámetro.Ref (2.8mm-3,2)	456(42.9%)	186(42.2%)	270(43.4%)	0.387
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	240(22.6%)	93(21.1%)	147(23.6%)	0.387
Diámetro.Ref (medio±DE)	2.97±0.41	2.96±0.41	2.98±0.44	0.344
Diámetro.Stent (medio±DE)	2.97±0.43	2.95±0.41	2.99±0.43	0.227
Long.stent (media±DE)	19.40±5.2	19.8±5.33	18.88±5.2	0.362
Long.Stentada (media±DE)	22.90±10.07	22.94±10.07	22.87±11.07	0.91
Long.total.stentada(>18mm)	536(52.1%)	236(55.3%)	300(49.9%)	0.090
Long.total.stentada(≤18mm)	492(47.9%)	191(44.7%)	301(50.1%)	0.090
Long.total.stentada(≥24mm)	363(35.3%)	160(37.5%)	203(33.8%)	0.222
Long.total.stentada(<24mm)	665(64.7%)	267(62.5%)	398(66.2%)	0.222
Solapamientos	229(21.5%)	95(21.5%)	134(21.5%)	1.00
Presión Media Implante	13.75±1.23	13.84±1.46	13.35±1.23	0.001
Diámetro Lumial Mínimo	0.62±0.24	0.65±0.25	0.57±0.24	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.79±6.43	82.88±6.06	81.79±6.63	0.006

TABLA 7 B. Características del procedimiento de diabéticos y tipos de diabéticos.

	TOTALES (n=607)	NO DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-INSULINA (n=86)	P
Stent directo	629(59.2%)	375(60.3%)	180(59.6%)	74(53.6%)	0.349
Predilatación	433(40.8%)	247(39.7%)	122(40.4%)	64(46.4%)	0.349
TIMI-pre(0-1)	81(7.6%)	59(9.5%)	16(5.3%)	6(4.3%)	0.023
TIMI-pre(2-3)	982(92.4%)	563(90.5%)	287(94.7%)	132(95.7%)	0.023
TIMI-post(0-1)	12(1.1%)	11(1.8%)	0(0%)	1(0.7%)	0.052
TIMI-post(2-3)	1050(98.9%)	611(98.2%)	302(100%)	137(99.3%)	0.052
D.Ref (≤2.8mm)	367(34.5%)	205(33%)	98(32.3%)	64(46.4%)	0.035
D.Ref (2.8mm-3,2)	456(42.9%)	270(43.4%)	138(45.5%)	48(34.8%)	0.035
D.Ref (≥3,2mm)	240(22.6%)	147(23.6%)	67(22.1%)	26(18.8%)	0.035
D.Ref (medio±DE)	2.97±0.41	2.98±0.44	2.98±0.40	2.90±0.44	0.186
D.Stent (medio±DE)	2.97±0.43	2.99±0.43	2.97±0.40	2.91±0.44	0.198
Long.stent (media±DE)	19.40±5.2	18.88±5.2	19.55±5.23	19.58±5.55	0.384
Long.Stentada (media±DE)	22.90±10.07	22.87±11.07	22.94±10.13	22.95±9.98	0.994
Long.total.stentada(≥18mm)	536(52.1%)	300(49.9%)	134(45.4%)	57(43.2%)	0.218
Long.total.stentada(<18mm)	492(47.9%)	301(50.1%)	161(54.6%)	75(56.8%)	0.218
Long.total.stentada(≥24mm)	363(35.3%)	203(33.8%)	109(36.9%)	51(38.6%)	0.448
Long.total.stentada(<24mm)	665(64.7%)	398(66.2%)	186(63.1%)	81(61.4%)	0.448
Solapamientos	229(21.5%)	134(21.5%)	70(23.1%)	25(18.1%)	0.498
Presión Media Implante	13.75±1.23	13.35±1.23	13.72±1.15	14.12±1.35	0.001
Diámetro Luminal Mínimo	0.62±0.24	0.57±0.24	0.65±0.26	0.65±0.22	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.79±6.43	81.79±6.63	82.58±6.2	83.54±5.76	0.001

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; Porc.Estenosis: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

TABLA 8 A. Comparación de las características angiográficas y del procedimiento de las lesiones tratadas con stent convencional y recubierto para la población total.

	Total lesiones (n=1060)	STC (n=488)	STR (n=540)	P
Lesión B2-C	708(68.9%)	271(55.5%)	437(80.9%)	0.001
Lesión A-B1	320(31.1%)	217(44.5%)	103(19.1%)	0.001
Lesión excéntrica	921(89.6%)	412(84.4%)	509(94.3%)	0.001
Lesión irregular	785(76.4%)	330(67.6%)	455(84.3%)	0.001
Lesión larga(>18 mm)	288(28%)	96(19.7%)	192(35.6%)	0.001
Lesión calcio	216(20.8%)	82(16.8%)	134(24.8%)	0.005
Lesión. reestenótica	194(18.9%)	105(21.5%)	89(16.5%)	0.039
Oclusión completa	54(5.3%)	39(8%)	15(2.8%)	0.001
Trombo	172(16.7%)	60(12.3%)	112(20.7%)	0.001
Long.lesión nativa (media)	18.69±8.07	18.49±8.17	18.92±8.25	0.393
Long. lesión.nativa (≥18mm)	410(39.9%)	195(40%)	215(39.8%)	0.962
Long. lesión.nativa (>18mm)	618(60.1%)	293(60%)	325(60.2%)	0.962
Long.lesión.nativa (<24mm)	254(24.7%)	123(25.2%)	131(24.3%)	0.726
Long.lesión.nativa (≥24mm)	774(75.3%)	365(74.8%)	409(75.7%)	0.729
Exito.angiográfico	100%	100%	100%	-

	Total lesiones (n=1060)	STC (n=488)	STR (n=540)	P
Stent directo	425(41.4%)	135(27.7%)	290(53.8%)	0.001
Predilatación	602(58.6%)	353(72.3%)	249(46.2%)	0.001
TIMI-pre(0-1)	69(6.7%)	51(10.5%)	18(3.3%)	0.001
TIMI-pre(2-3)	959(93.3%)	437(89.5%)	522(96.7%)	0.001
TIMI-post(0-1)	2(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	0.944
TIMI-post(2-3)	1025(99.8%)	487(99.8%)	538(99.8%)	0.944
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	346(33.7%)	148(30.3%)	198(36.7%)	0.017
Diámetro.Ref (2.8mm-3,2)	444(43.2%)	233(47.7%)	211(39.1%)	0.017
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	238(23.2%)	107(21.9%)	131(24.3%)	0.017
Diámetro.Ref (medio±DE)	2.99±0.12	2.99±0.44	2.98±0.40	0.514
Diámetro.Stent (medio±DE)	2.98±0.11	2.98±0.44	2.97±0.40	0.647
Long.stent (media±DE)	18.83±4.42	18.50±4.82	19.17±5.46	0.724
Long.Stentada (media±DE)	22.88±10.1	23.20±11.1	22.63±10.03	0.395
Long.total.stentada(>18mm)	492(47.7%)	230(47.1%)	262(48.3%)	0.329
Long.total.stentada(≤18mm)	536(52,2%)	258(52.9%)	278(51.5%)	0.729
Long.total.stentada(≥24mm)	363(35.3%)	181(37.1%)	182(3.7%)	0.257
Long.total.stentada(<24mm)	665(64.7%)	307(62.9%)	358(66.3%)	0.257
Solapamientos	229(77.7%)	133(27.3%)	96(17.8%)	0.001
Presión Media Implante	13.71±1.22	13.11±1.12	13.95±1.41	0.001
Diámetro Luminal Mínimo	0.61±0.21	0.64±0.22	0.58±0.25	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	81.97±6.2	81.67±6.9	82.49±5.4	0.036

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; PMI: presión media de implante; DLM:diámetro luminal mínimo; Porc.Estenois: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

TABLA 9.A. Características angiográficas de lesiones tratadas con stent convencional en diabéticos y no diabéticos.

STENT CONVENCIONAL	Total lesiones (488)	DM (n=173)	No DM (n=315)	P
Lesión B2-C	271(55.5%)	93(53.8%)	178(56.5%)	0.559
Lesión A-B1	217(44.5%)	80(46.2%)	137(43.5%)	0.559
Lesión excéntrica	412(84.4%)	145(83.8%)	267(84.8%)	0.783
Lesión irregular	330(67.6%)	116(67.1%)	214(67.9%)	0.842
Lesión calcificada	82(16.8%)	27(15.6%)	55(17.5%)	0.600
L. reestenótica	105(21.5%)	43(24.9%)	62(19.7%)	0.183
Oclusión completa	39(8%)	13(7.5%)	26(8.3%)	0.773
Trombo	60(12.3%)	22(12.7%)	38(12.1%)	0.833
Rotablator	117(24%)	44(25.4%)	73(23.2%)	0.589
Stent directo	135(27.7%)	43(24.9%)	92(29.2%)	0.304
Predilatación	353(72.3%)	130(75.1%)	223(70.8%)	0.304
TIMI-pre(0-1)	51(10.5%)	15(8.7%)	36(36%)	0.341
TIMI-pre(2-3)	437(89.5%)	158(91.3%)	279(88.6%)	0.341
TIMI-post(0-1)	1(0.2%)	0(0%)	1(0.3%)	0.458
TIMI-post(2-3)	487(99.8%)	173(100%)	314(99.7%)	0.458
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	148(30.3%)	51(29.5%)	97(30.8%)	0.805
Diámetro Ref (2.8mm-3,2)	233(47.7%)	86(49.7%)	147(46.7%)	0.805
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	107(21.9%)	36(20.8%)	71(22.5%)	0.805
Diámetro.Ref (medio±DE)	2.99±0.43	2.99±0.43	2.99±0.44	0.665
Diámetro.Stent (medio±DE)	2.97±0.54	2.98±0.44	2.97±0.45	0.745
Long.stent (media±DE)	18.50±4.82	18.45±4.85	18.61±4.98	0.536
Long.Stentada (media±DE)	23.19±10.87	23.13±10.47	23.24±11.45	0.526
Long.total.stentada(<18mm)	230(47.1%)	78(45.1%)	152(48.3%)	0.503
Long.total.stentada (≥18mm)	258(52.9%)	95(54.9%)	163(51.7%)	0.503
Long.total.stentada(≥24mm)	181(37.1%)	67(38.7%)	114(36.2%)	0.579
Long.total.stentada(<24mm)	307(62.9%)	106(61.3%)	201(63.8%)	0.579
Solapamientos	133(27.3%)	51(29.5%)	82(26%)	0.413
Presión Media Implante	13.02±1.01	12.97±1.09	13.19±1.13	0.745
Diámetro Lumial Mínimo	0.58±0.30	0.58±0.38	0.58±0.26	0.553
Porc. Estenosis (media±DE)	81.72±6.87	81.82±6.77	81.59±6.98	0.669
Long.lesión nativa (media)	18.55±8.22	18.77±8.42	18.33±8.03	0.198
Long. lesión.nativa (≥18mm)	195(40%)	70(40.5%)	125(39.7%)	0.866
Long. lesión.nativa (<18mm)	293(60%)	103(59.5%)	190(60.3%)	0.866
Long.lesión.nativa (<24mm)	123(25.2%)	49(28.3%)	74(23.5%)	0.240
Long.lesión.nativa (≥24mm)	365(74.8%)	124(71.7%)	241(76.5%)	0.240
Exito.angiográfico	488(100%)	173(100%)	315(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; PMI: presión media de implante; Porc.Estenosis: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

TABLA 9.B. Características angiográficas de lesiones tratadas con stent convencional en no diabéticos y tipos de diabéticos.

STENT CONVENCIONAL	Total Lesiones (488)	No DM (n=315)	DM-ADO (n=130)	DM-INSULINA (n=43)	P
Lesión B2-C	271(55.5%)	178(56.5%)	72(55.4%)	21(48.8%)	0.637
Lesión A-B1	217(44.5%)	137(43.5%)	58(44.6%)	22(51.2%)	0.637
Lesión excéntrica	412(84.4%)	267(84.8%)	111(85.4%)	34(79.1%)	0.590
Lesión irregular	330(67.6%)	214(67.9%)	83(63.8%)	33(76.7%)	0.287
Lesión larga(>18mm)	96(19.7%)	65(20.6%)	25(19.2%)	6(14%)	0.580
Lesión calcio	82(16.8%)	55(17.5%)	17(13.1%)	10(23.3%)	0.263
L. reestenótica	105(21.5%)	62(19.7%)	34(26.2%)	9(20.9%)	0.318
Oclusión completa	39(8%)	26(8.3%)	9(6.9%)	4(9.3%)	0.847
Trombo	60(12.3%)	38(12.1%)	19(14.6%)	3(7.0%)	0.408
Stent directo	135(27.7%)	92(29.2%)	30(23.1%)	13(30.2%)	0.390
Predilatación	353(72.3%)	223(70.8%)	100(76.9%)	30(69.8%)	0.390
TIMI-pre(0-1)	51(10.5%)	36(36%)	11(8.5%)	4(9.3%)	0.627
TIMI-pre(2-3)	437(89.5%)	279(88.6%)	119(91.5%)	39(90.7%)	0.627
TIMI-post(0-1)	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.759
TIMI-post(2-3)	487(99.8%)	314(99.7%)	130(100%)	43(100%)	0.759
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	148(30.3%)	97(30.8%)	34(26.2%)	17(39.5%)	0.537
Diámetro Ref (2.8mm-3,2)	233(47.7%)	147(46.7%)	72(55.4%)	14(32.6%)	0.537
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	107(21.9%)	71(22.5%)	24(18.5%)	12(27.9%)	0.537
Diámetro.Ref (medio±DE)	2.99±0.43	2.99±0.44	2.98±0.40	3.0±0.51	0.775
Diámetro.Stent (medio±DE)	2.97±0.54	2.97±0.45	2.97±0.40	3.02±0.52	0.795
Long.stent (media±DE)	18.50±4.82	18.61±4.98	18.34±4.70	18.77±5.30	0.832
Long.Stentada (media±DE)	23.19±10.87	23.24±11.45	23.62±10.93	21.63±8.89	0.591
Long.total.stentada(>18mm)	230(47.1%)	152(48.3%)	58(44.6%)	20(46.5%)	0.780
Long.total.stentada(≤18mm)	258(52.9%)	163(51.7%)	72(55.4%)	23(53.5%)	0.780
Long.total.stentada(≥24)	181(37.1%)	114(36.2%)	53(40.8%)	14(32.6%)	0.537
Long.total.stentada(<24)	307(62.9%)	201(63.8%)	77(59.2%)	29(67.4%)	0.537
Solapamientos	133(27.3%)	82(26%)	42(32.3%)	9(20.9%)	0.249
Presión Media Implante	13.02±1.01	13.19±1.13	12.85±1.02	13.35±1.21	0.005
Diámetro Lumial Mínimo	0.58±0.30	0.58±0.26	0.58±0.23	0.59±0.26	0.993
Porc. Estenosis (media±DE)	81.72±687	81.59±6.98	81.58±6.73	82.53±6.94	0.371
Long.lesión nativa (media)	18.55±8.22	18.33±8.03	19.12±8.76	17.73±	7.29
Long. lesión.nativa (≥18mm)	195(40%)	125(39.7%)	55(42.3%)	15(34.9%)	0.680
Long. lesión.nativa (<18mm)	293(60%)	190(60.3%)	75(57.7%)	28(65.1%)	0.680
Long.lesión.nativa (<24mm)	123(25.2%)	74(23.5%)	39(30%)	10(23.3%)	0.339
Long.lesión.nativa (≥24mm)	365(74.8%)	241(76.5%)	91(70%)	33(76.7%)	0.339
Exito.angiográfico	488(100%)	315(100%)	130(100%)	43(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; PMI: presión media de implante; Porc.Estenois: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales;

TABLA 10.A. Características angiográficas de lesiones tratadas con stent recubierto en no diabéticos y no diabéticos.

STENT RECUBIERTO	Total lesiones (n=540)	No DM (n=286)	DM (n=254)	P
Lesión B2-C	437(80.9%)	227(79.4%)	210(82.7%)	0.329
Lesión A-B1	103(19.1%)	59(20.6%)	44(17.3%)	0.329
Lesión excéntrica	509(94.3%)	264(92.3%)	245(96.5%)	0.039
Lesión irregular	455(84.3%)	241(84.3%)	214(84.3%)	0.997
Lesión larga(>18mm)	192(35.6%)	84(29.4%)	108(42.5%)	0.001
Lesión calcio	134(24.8%)	55(19.2%)	79(31.1%)	0.001
L. reestenótica	89(16.5%)	41(14.3%)	48(18.9%)	0.154
Oclusión completa	15(2.8%)	11(3.8%)	4(1.6%)	0.109
Trombo	112(20.7%)	59(20.6%)	53(20.9%)	0.946
Rotablator	93(17.2%)	50(17.5%)	43(16.9%)	0.965
Stent directo	290(53.8%)	150(52.4%)	140(55.3%)	0.502
Predilatación	249(46.2%)	136(47.6%)	113(44.7%)	0.502
TIMI-pre(0-1)	18(3.3%)	14(4.9%)	4(1.6%)	0.032
TIMI-pre(2-3)	522(96.7%)	272(95.1%)	250(98.4%)	0.032
TIMI-post(0-1)	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0.346
TIMI-post(2-3)	538(99.8%)	285(99.7%)	253(100%)	0.346
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	198(36.7%)	94(32.9%)	104(40.9%)	0.130
Diámetro Ref (2.8mm-3,2)	211(39.1%)	116(40.6%)	95(37.4%)	0.130
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	131(24.3%)	76(26.6%)	55(21.7%)	0.130
Diámetro.Ref (medio±DE)	3.01±0.40	3.01±0.40	2.94±0.39	0.038
Diámetro.Stent (medio±DE)	3.00±0.41	3.00±0.41	2.93±0.39	0.058
Long.stent (media±DE)	19.17±5.46	19.17±5.46	19.68±5.58	0.281
Long.Stentada (media±DE)	22.63±10.03	22.47±10.68	22.82±9.80	0.690
Long.total.stentada(≥18mm)	262(48.3%)	149(52.1%)	113(44.5%)	0.077
Long.total.stentada(<18mm)	278(51.5%)	137(47.9%)	141(55.5%)	0.077
Long.total.stentada(≥24mm)	182(33.7%)	89(31.1%)	93(36.6%)	0.178
Long.total.stentada(<24mm)	358(66.3%)	197(68.9%)	161(63.4%)	0.178
Solapamientos	96(17.8%)	52(18.2%)	44(17.3%)	0.794
Presión Media Implante	14.01±1.31	13.52±1.30	14.43±1.38	0.001
Diámetro Luminal Mínimo	0.66±0.20	0.58±0.19	0.69±0.22	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.54±5.32	81.64±5.52	83.45±5.24	0.001
Long.lesión nativa (media)	18.86±8.29	18.56±8.19	19.33±8.31	0.280
Long. lesión.nativa (<18mm)	215(39.8%)	99(34.6%)	116(45.7%)	0.009
Long. lesión.nativa (≥18mm)	325(60.2%)	187(65.4%)	138(54.3%)	0.009
Long.lesión.nativa (<24mm)	131(24.3%)	70(24.5%)	61(24%)	0.901
Long.lesión.nativa (≥24mm)	409(75.7%)	216(75.5%)	193(76%)	0.901
Exito.angiográfico	540(100%)	286(100%)	254(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; PMI: presión media de implante; DLM:diámetro luminal mínimo; Porc.Estenosis: porcentaje de estenosis. DM: diabéticos.

TABLA 10.B. Características angiográficas de lesiones tratadas con stent recubierto en no diabéticos y tipos de diabéticos.

STENT RECUBIERTO	TOTALES (n=540)	NO DM (n=286)	DM-ADO (n=165)	DM-NSULINA (n=89)	P
Lesión B2-C	437(80.9%)	227(79.4%)	134(81.2%)	76(85.4%)	0.448
Lesión A-B1	103(19.1%)	59(20.6%)	31(18.8%)	13(14.6%)	0.448
Lesión excéntrica	509(94.3%)	264(92.3%)	158(95.8%)	87(97.8%)	0.095
Lesión irregular	455(84.3%)	241(84.3%)	139(84.2%)	75(84.3%)	1.0
Lesión larga(>18mm)	192(35.6%)	84(29.4%)	65(39.4%)	43(48.3%)	0.002
Lesión calcio	134(24.8%)	55(19.2%)	49(29.7%)	30(33.7%)	0.005
L. reestenótica	89(16.5%)	41(14.3%)	30(18.2%)	18(20.2%)	0.331
Oclusión completa	15(2.8%)	11(3.8%)	3(1.8%)	1(1.1%)	0.263
Trombo	112(20.7%)	59(20.6%)	36(21.8%)	17(19.1%)	0.876
Rotablator	93(17.2%)	50(17.5%)	29(17.6%)	14(15.7%)	0.920
Stent directo	290(53.8%)	150(52.4%)	90(54.9%)	50(56.2%)	0.783
Predilatación	249(46.2%)	136(47.6%)	74(45.1%)	39(43.8%)	0.783
TIMI-pre(0-1)	18(3.3%)	14(4.9%)	3(1.8%)	1(1.1%)	0.096
TIMI-pre(2-3)	522(96.7%)	272(95.1%)	162(98.2%)	88(98.9%)	0.096
TIMI-post(0-1)	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.642
TIMI-post(2-3)	538(99.8%)	285(99.7%)	164(100%)	89(100%)	0.642
Diámetro.Ref (≤2.8mm)	198(36.7%)	94(32.9%)	60(36.4%)	44(49.4%)	0.047
Diámetro Ref (2.8mm-3,2)	211(39.1%)	116(40.6%)	63(38.2%)	32(36%)	0.047
Diámetro.Ref (≥3,2mm)	131(24.3%)	76(26.6%)	42(25.5%)	13(14.6%)	0.047
Diámetro.Ref (medio±DE)	3.01±0.40	3.01±0.40	2.98±0.39	2.86±0.38	0.006
Diámetro.Stent (medio±DE)	3.00±0.41	3.00±0.41	2.97±0.39	2.86±0.38	0.018
Long.stent (media±DE)	19.17±5.46	19.17±5.46	19.53±5.56	19.97±5.65	0.466
Long.Stentada (media±DE)	22.63±10.03	22.47±10.68	22.40±9.45	23.60±10.45	0.625
Long.total.stentada(>18mm)	262(48.5%)	149(52.1%)	76(46.1%)	37(41.6%)	0.167
Long.total.stentada(≤18mm)	278(51.5%)	137(47.9%)	89(53.9%)	52(58.4%)	0.167
Long.total.stentada(≥24)	182(33.7%)	89(31.1%)	56(33.9%)	37(41.6%)	0.190
Long.total.stentada(<24)	358(66.3%)	197(68.9%)	109(66.1%)	52(58.4%)	0.190
Solapamientos	96(17.8%)	52(18.2%)	28(17%)	16(18%)	0.947
Presión Media Implante	14.01±1.31	13.52±1.30	14.40±1.45	14.49±1.25	0.001
Diámetro Luminal Mínimo	0.66±0.20	0.58±0.19	0.70±0.24	0.68±0.19	0.001
Porc. Estenosis (media±DE)	82.54±5.32	81.64±5.52	83.25±5.43	83.81±4.89	0.001
Long.lesión nativa (media)	18.86±8.29	18.56±8.19	18.93±7.85	20.07±9.10	0.322
Long. lesión.nativa (≥18mm)	215(39.8%)	99(34.6%)	73(44.2%)	43(48.3%)	0.027
Long. lesión.nativa (<18mm)	325(60.2%)	187(65.4%)	92(55.8%)	46(51.7%)	0.027
Long.lesión.nativa (<24mm)	131(24.3%)	70(24.5%)	38(23%)	23(25.8%)	0.876
Long.lesión.nativa (≥24mm)	409(75.7%)	216(75.5%)	127(77%)	66(74.2%)	0.876
Exito.angiográfico	540(100%)	286(100%)	165(100%)	89(100%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias ± desviación estándar (DE). TIMI-pre(0-1): flujo coronario TIMI 0-1preangioplastia; TIMI-post(0-1): flujo coronario TIMI 0-1 postangioplastia; D.Ref: diámetro de referencia; Long.Stent: longitud stent utilizado; PMI: presión media de implante; Porc.Esténosis: porcentaje de estenosis.

II. TABLAS DE RESULTADOS GLOBALES Y POR PERIODOS DE SEGUIMIENTO.

A) Diferenciadas según diabéticos y no diabéticos.

B) Diferenciadas según no diabéticos y tipos de diabetes.

TABLA 11 A. Resultados globales en el seguimiento de diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Libre Eventos	140(23.1%)	63(18.4%)	77(29.2%)	0.002
Eventos	467(76.9%)	280(81.6%)	187(70.8%)	0.002
Mortalidad hospital	2(0.3%)	1(0.3%)	1(0.4%)	0.852
Angina	121(19.9%)	52(15.2%)	69(26.1%)	0.001
IAM	23(3.8%)	14(4.1%)	9(3.4%)	0.667
Trombosis total	15(2.5%)	9(2.7%)	6(2.3%)	0.772
Trombosis STC	5(0.8%)	3(0.9%)	2(0.8%)	0.811
Trombosis STR	10(1.7%)	6(1.7%)	4(1.5%)	0.943
Reestenosis total	75(12.5%)	30(8.9%)	45(17.2%)	0.002
Reestenosis STC	41(6.8%)	14(4.2%)	27(10.3%)	0.001
Reestenosis STR	34(5.7%)	16(4.7%)	18(6.9%)	0.609
Nueva RLD	90(15%)	39(12%)	51(19.3%)	0.022
ACTP-LRESrestenos	5(0.8%)	4(1.2%)	1(0.4%)	0.287
ACTP-otra lesión	35(5.8%)	15(4.4%)	20(7.6%)	0.093

TABLA 11 B. Resultados globales en el seguimiento de no diabéticos y tipo de diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-NSULINA (n=86)	P
Libre Eventos	140(23.1%)	63(18.4%)	41(23%)	36(41.9%)	0.001
Eventos	467(76.9%)	280(81.6%)	137(77%)	50(58.1%)	0.001
Mortalidad hospital	2(0.3%)	1(0.3%)	1(0.6%)	0(0%)	0.744
Angina	121(19.9%)	52(15.2%)	41(23%)	28(32.6%)	0.001
IAM	23(3.8%)	11(3.2%)	4(2.3%)	8(9.3%)	0.002
Trombosis total	15(2.5%)	9(2.7%)	2(1.1%)	4(4.7%)	0.213
Trombosis STC	5(0.8%)	3(0.9%)	1(0.6%)	1(1.2%)	0.628
Trombosis STR	10(1.7%)	6(1.8%)	1(0.6%)	3(3.5%)	0.230
Reestenosis total	75(12.5%)	30(8.9%)	26(14.7%)	19(22.4%)	0.002
Reestenosis STC	41(6.8%)	14(4.2%)	15(8.5%)	12(14.2%)	0.001
Reestenosis STR	34(5.7%)	16(4.7%)	11(6.2%)	7(8.2%)	0.819
Nueva RLD	90(15%)	39(12%)	28(15.7%)	23(26.7%)	0.005
ACTP-LRESrestenos	5(0.8%)	4(1.2%)	1(0.6%)	0(0%)	0.508
ACTP-otra lesión	35(5.8%)	15(4.4%)	13(7.3%)	7(8.1%)	0.236

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización vaso diana. DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales. ACTP-LRESrestenos: ACTP a reestenosis de reestenosis; STC y STR: stent convencional y recubierto.

TABLA 12 A. Resultados intrahospitalarios de diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Result angiográfico óptimo	602(99.2%)	339(98.8%)	263(99.6%)	0.287
Eventos.Hospital	10(1.6%)	8(2.3%)	2(0.8%)	0.131
Libre Eventos Hospital	597(98.4%)	335(97.7%)	262(99.2%)	0.131
Mortalidad.hospital	1(0.2%)	0(0.3%)	1(0%)	0.380
Angina	2(0.3%)	1(0.3%)	1(0.4%)	0.852
IAM	8(1.3%)	7(2%)	1(0.4%)	0.075
Trombosis total	9(1.5%)	7(2.1%)	2(0.8%)	0.190
Trombosis STC	7(1.2%)	5(1.5%)	2(0.8%)	0.423
Trombosis STR	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0.214
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	9(1.5%)	7(2%)	2(0.8%)	0.195
Cirugía cardiaca	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0.214
Complicac .Hemorragicas	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

TABLA 12 B. Resultados intrahospitalarios de pacientes no diabéticos y tipo de diabéticos.

	TOTALES (n=607)	NO DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-INSULINA (n=86)	P
Result angiográfico óptimo	602(99.2%)	339(98.8%)	178(100%)	85(98.8%)	0.351
Eventos Hospital	10(1.6%)	8(2.3%)	1(0.6%)	1(1.2%)	0.299
Libre Eventos Hospital	597(98.4%)	335(97.7%)	177(99.4%)	85(98.8%)	0.299
Mortalidad.hospital	1(0.2%)	0(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.680
Angina	2(0.3%)	1(0.3%)	1(0.6%)	0(0%)	0.744
IAM	8(1.3%)	7(2%)	0(0%)	1(1.2%)	0.152
Trombosis total	9(1.5%)	8(2.1%)	1(0.6%)	1(1.2%)	0.230
Trombosis STC	7(1.2%)	5(1.5%)	1(0.6%)	1(1.2%)	0.662
Trombosis STR	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0(0%)	0.462
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	9(1.5%)	7(2%)	1(0.6%)	1(1.2%)	0.401
Cirugía cardiaca	2(0.3%)	2(0.6%)	0(0%)	0(0%)	0.462
Complicac .Hemorragicas	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial y sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

TABLA 13 A. Resultados desde el alta a un mes de pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Libre Eventos	594(97.9%)	340(99.1%)	254(96.2%)	0.014
Eventos	13(2.1%)	3(0.9%)	10(3.8%)	0.014
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	9(1.5%)	2(0.6%)	7(2.7%)	0.037
IAM	4(0.7%)	1(0.3%)	3(1.1%)	0.202
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	5(0.8%)	1(0.3%)	4(1.5%)	0.098
Reestenosis STC	2(0.3%)	0(0%)	2(0.8%)	0.106
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	7(1.2%)	1(0.3%)	6(2.3%)	0.023
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	2(0.3%)	0(0%)	2(0.8%)	0.106

TABLA 13 B. Resultados desde el alta a un mes de pacientes no diabéticos y tipo de diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM- ADO (n=178)	DM-INSULINA (n=86)	P
Libre Eventos	594(97.9%)	340(99.1%)	172(96.6%)	82(95.3%)	0.039
Eventos	13(2.1%)	3(0.9%)	6(3.4%)	4(4.7%)	0.039
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	9(1.5%)	2(0.6%)	5(2.8%)	2(2.3%)	0.107
IAM	4(0.7%)	1(0.3%)	1(0.6%)	2(2.3%)	0.112
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	5(0.8%)	1(0.3%)	1(0.6%)	3(3.5%)	0.012
Reestenosis STC	2(0.3%)	0(0%)	2(1.1%)	0(0%)	0.089
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	7(1.2%)	1(0.3%)	3(1.7%)	3(3.5%)	0.034
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	2(0.3%)	0(0%)	2(1.1%)	0(0%)	0.089

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial y sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

TABLA 14 A. Resultados en el intervalo de 1 a 6 meses de pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Libre Eventos	66(10.9%)	32(9.3%)	34(12.9%)	0.164
Eventos	541(89.1%)	311(90.7%)	230(87.1%)	0.164
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	59(9.7%)	30(8.7%)	29(11%)	0.356
IAM	6(1%)	2(0.6%)	4(1.5%)	0.250
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0.380
Reestenosis total	51(8.4%)	23(6.7%)	28(10.6%)	0.086
Reestenosis STC	40(6.6%)	17(5%)	23(8.7%)	0.064
Reestenosis STR	11(1.8%)	6(1.7%)	5(1.9%)	0.895
Nueva RLD	50(8.2%)	22(6.4%)	28(10.6%)	0.063
Cirugía cardíaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-REestenosis	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0.380
ACTP-otra lesión	12(2%)	6(1.7%)	6(2.3%)	0.646

TABLA 14 B. Resultados intervalo de 1 a 6 meses de pacientes no diabéticos y tipo diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-INSULINA (n=86)	P
Libre Eventos	66(10.9%)	32(9.3%)	20(11.2%)	14(16.3%)	0.177
Eventos	541(89.1%)	311(90.7%)	158(88.8%)	72(83.7%)	0.177
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	59(9.7%)	30(8.7%)	20(11.2%)	9(10.5%)	0.640
IAM	6(1%)	2(0.6%)	0(0%)	4(4.7%)	0.001
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.923
Reestenosis total	51(8.4%)	23(6.7%)	14(7.9%)	14(16.3%)	0.011
Reestenosis STC	40(6.6%)	17(5%)	13(7.3%)	10(11.6%)	0.075
Reestenosis STR	11(1.8%)	6(1.7%)	1(0.6%)	4(4.7%)	0.065
Nueva RLD	50(8.2%)	22(6.4%)	14(7.9%)	14(16.3%)	0.012
Cirugía cardíaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-REestenosis	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0.680
ACTP-otra lesión	12(2%)	6(1.7%)	5(2.8%)	1(1.2%)	0.600

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial y sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo de miocardio; Nueva RLD: nueva revascularización del vaso diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

TABLA 15 A. Resultados en el intervalo de 6 a 12 meses de pacientes diabéticos y no diabéticos

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM (n=264)	P
Libre Eventos	65(10.7%)	23(6.7%)	42(15.9%)	0.001
Eventos	542(89.3%)	320(93.3%)	222(84.1%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	62(10.2%)	21(6.1%)	41(15.5%)	0.001
IAM	3(0.5%)	2(0.6%)	1(0.4%)	0.722
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	0(0%)	1(0.4)	0.254
Reestenosis total	32(6.2%)	15(4.4%)	17(9.8%)	0.276
Reestenosis STC	15(3.4%)	8(2.4%)	7(6%)	0.065
Reestenosis STR	17(2.8%)	7(2%)	10(3.8%)	0.196
Nueva RLD	33(5.4%)	15(4.4%)	18(6.8%)	0.191
ACTP-LRESrestenos	4(0.7%)	3(0.9%)	1(0.4%)	0.410
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	15(2.5%)	3(0.9%)	12(4.5%)	0.004

TABLA 15 B. Resultados en el intervalo de 6 a 12 meses en no diabéticos y tipo de diabéticos.

	Total (n=607)	No DM (n=343)	DM-ADO (n=178)	DM-INSULINA (n=86)	P
Eventos	65(10.7%)	23(6.7%)	21(11.8%)	21(24.4%)	0.001
Libre Eventos	542(89.3%)	320(93.3%)	157(88.2%)	65(75.6%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	62(10.2%)	21(6.1%)	21(11.8%)	20(23.3%)	0.001
IAM	3(0.5%)	2(0.6%)	0(0%)	0(0%)	0.423
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.2%)	0(0%)	1(0.6%)	0(0%)	0.923
Reestenosis total	32(6.2%)	15(4.4%)	10(9%)	7(10.6%)	0.165
Reestenosis STC	15(3.4%)	8(2.4%)	6(6.8%)	1(3.6%)	0.130
Reestenosis STR	17(2.8%)	7(2%)	4(2.2%)	6(7%)	0.040
Nueva RLD	33(5.4%)	15(4.4%)	11(6.2%)	7(8.1%)	0.342
ACTP-LRESrestenos	4(0.7%)	3(0.9%)	1(0.6%)	0(0%)	-
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	15(2.5%)	3(0.9%)	7(3.9%)	5(5.8%)	0.010

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). Resultado angiográfico óptimo: éxito angiográfico inicial sin eventos en el hospital; IAM: infarto agudo miocárdico; Nueva RLD: nueva revascularización vaso diana; ACTP-LRESrestenos: ACTP reestenosis de reestenosis; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales; STC y STR: stent convencional y recubierto.

III. TABLAS DE RESULTADOS, EN FUNCION DEL TIPO DE STENT, GLOBALES Y POR PERIODOS DE SEGUIMIENTO.

A) Diferenciadas según diabéticos y no diabéticos.

B) Diferenciadas según no diabéticos y tipos de diabetes.

TABLA 16 A. Resultados globales para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en diabéticos y no diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM (n=68)	P
Eventos	53(27.3%)	25(19.8%)	28(41.2%)	0.001
Libre Eventos	141(72.7%)	101(80.2%)	40(58.8%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	44(22.7%)	21(16.7%)	23(33.8%)	0.006
IAM	12(6.2%)	6(4.8%)	6(8.8%)	0.262
Trombosis STC	5(2.6%)	3(2.4%)	2(2.9%)	0.828
Reestenosis STC	40(20.8%)	14(11.3%)	26(38.2%)	0.001
Nueva RLD	45(23.2%)	17(13.5%)	28(40%)	0.001
ACTP-otra lesión	11(5.7%)	4(3.2%)	7(10.3%)	0.041

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM (n=130)	P
Eventos	51(22%)	18(17.6%)	33(25.4%)	0.158
Libre Eventos	181(78%)	84(82.4%)	97(74.6%)	0.158
Mortalidad hospital	2(0.9%)	1(1%)	1(0.8%)	0.863
Angina	44(19%)	14(13.7%)	30(23.1%)	0.071
IAM	7(3%)	4(3.9%)	3(2.3%)	0.476
Trombosis STR	6(2.6%)	3(2.9%)	3(2.3%)	0.763
Reestenosis STR	17(7.4%)	6(5.9%)	11(8.5%)	0.445
Nueva RLD	23(9.9%)	9(8.8%)	14(10.8%)	0.548
ACTP-otra lesión	12(5.2%)	4(3.9%)	8(6.2%)	0.446

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM (n=65)	P
Eventos	35(20%)	19(17.3%)	16(24.6%)	0.241
Libre Eventos	140(80%)	91(82.7%)	49(75.4%)	0.241
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	33(18.9%)	17(15.5%)	16(24.6%)	0.134
IAM	3(1.7%)	3(2.7%)	0(0%)	0.179
trombosis total	3(1.7%)	2(1.8%)	1(1.5%)	0.890
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	2(1.2%)	1(1%)	1(1.6%)	0.738
Reestenosis total	18(10.3%)	10(9.1%)	8(12.3%)	0.498
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	17(10.2%)	10(9.8%)	7(10.9%)	0.815
Nueva RLD	22(12.6%)	13(11.8%)	9(13.8%)	0.696
ACTP-otra lesión	11(6.3%)	6(5.5%)	5(7.7%)	0.556

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 16 B. Resultados globales para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en no diabéticos y tipo de diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM-ADO (n=51)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	53(27.3%)	25(19.8%)	16(31.4%)	12(70.6%)	0.001
Libre Eventos	141(72.7%)	101(80.2%)	35(68.6%)	5(29.4%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	44(22.7%)	21(16.7%)	16(31.4%)	7(41.2%)	0.017
IAM	12(6.2%)	6(4.8%)	1(2%)	5(29.4%)	0.001
Trombosis STC	6(2.6%)	4(2.4%)	1(2%)	1(5.9%)	0.664
Reestenosis STC	40(20.8%)	14(11.3%)	14(27.5%)	12(70.6%)	0.001
Nueva RLD	46(23.7%)	18(13.5%)	15(27.5%)	13(70.8%)	00.001
ACTP-otra lesión	11(5.7%)	4(3.2%)	5(9.8%)	2(11.8%)	0.118

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM-ADO (n=78)	DM-NSULINO (n=52)	P
Eventos	51(22%)	18(17.6%)	17(21.8%)	16(30.7%)	0.070
Libre Eventos	181(78%)	84(82.4%)	66(78.2%)	36(69.3%)	0.070
Mortalidad hospital	2(0.9%)	1(1%)	1(1.3%)	0(0%)	0.730
Angina	44(19%)	14(13.7%)	14(17.9%)	16(30.8%)	0.037
IAM	7(3%)	4(3.9%)	0(0%)	3(5.8%)	0.131
Trombosis STR	6(2.6%)	3(2.9%)	1(1.3%)	2(3.8%)	0.636
Reestenosis STR	17(7.4%)	6(5.9%)	5(6.5%)	6(11.5%)	0.418
Nueva RLD	23(9.9%)	9(8.8%)	6(7.6%)	8(15.3%)	0.281
ACTP-otra lesión	12(5.2%)	4(3.9%)	5(6.4%)	3(5.8%)	0.738

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM-ADO (n=48)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	35(20%)	19(17.3%)	11(22.4%)	5(31.3%)	0.375
Libre Eventos	140(80%)	91(82.7%)	38(77.6%)	11(68.8%)	0.375
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	33(18.9%)	17(15.5%)	11(22.4%)	5(31.3%)	0.240
IAM	3(1.7%)	3(2.7%)	0(0%)	0(0%)	0.406
trombosis total	3(1.7%)	2(1.8%)	0(0%)	1(6.3%)	0.245
Trombosis STC	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	2(1.2%)	1(1%)	0(0%)	1(6.3%)	0.132
Reestenosis total	18(10.3%)	10(9.1%)	7(14.3%)	1(6.3%)	0.521
Reestenosis STC	1(0.6%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	17(10.2%)	10(9.8%)	6(12.5%)	1(6.3%)	0.754
Nueva RLD	22(12.6%)	13(11.8%)	7(14.3%)	2(12.5%)	0.910
ACTP-otra lesión	11(6.3%)	6(5.5%)	3(6.1%)	2(12.5%)	0.554

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 17 A. Trombosis y reestenosis de las lesiones según el tipo de stent en diabéticos y no diabéticos

LESIONES				
	Total (n=1063)	DM (n=441)	No DM (n=622)	p
Trombosis Seguimiento	19(1.8%)	8(1.9%)	11(1.8%)	0.960
Reestenosis Seguimiento	141(13.7%)	83(19.4%)	58(9.7%)	0.001
RLD	171(16.1%)	92(20.9%)	79(12.7%)	0.001
Solapamientos	229(21.5%)	95(21.5%)	134(21.5%)	1.0

LESIONES CON STC				
	Total (n=488)	DM (n=173)	No DM (n=315)	P
Trombosis Seguimiento	10(2.0%)	3(1.7%)	7(2.2%)	0.716
Reestenosis Seguimiento	90(18.4%)	56(32.4%)	34(10.8%)	0.001
RLD	100(21.3%)	59(32.9%)	41(14.9%)	0.001
Solapamientos	133(27.3%)	51(29.5%)	82(26%)	0.413

LESIONES CON STR				
	Total (n=540)	DM (n=254)	No DM (n=286)	P
Trombosis Seguimiento	9(1.7%)	5(1.9%)	4(1.4%)	0.606
Reestenosis Seguimiento	56(10.4%)	29(11.5%)	27(9.4%)	0.460
RLD	65(12%)	34(13.4%)	31(10.8%)	0.364
Solapamientos	96(17.8%)	44(17.3%)	52(18.2%)	0.794

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). RLD: revascularización lesión diana. STC: stent convencional; STR: stent recubierto; DM: diabéticos.

TABLA 17 B. Trombosis y reestenosis de las lesiones según el tipo de stent en diabéticos y no diabéticos

TOTAL LESIONES					
	Total (n=1063)	No DM (n=622)	DM-ADO (n=303)	DM-Insulina (n=138)	p
Trombosis Seguimiento	19(1.8%)	11(1.8%)	2(0.7%)	6(4.5%)	0.023
Reestenosis Seguimiento	141(13.7%)	58(9.7%)	46(15.6%)	37(28%)	0.001
RLD	171(16.1%)	79(12.7%)	49(16.2%)	43(31.2%)	0.001
Solapamientos	229(21.5%)	134(21.5%)	70(23.1%)	25(18.1%)	0.498

LESIONES CON STC					
	Total (n=488)	No DM (n=315)	DM-ADO (n=130)	DM-Insulina (n=43)	P
Trombosis Seguimiento	10(2.0%)	7(2.2%)	1(0.8%)	2(4.7%)	0.278
Reestenosis Seguimiento	90(18.4%)	34(10.8%)	28(21.5%)	28(65.1%)	0.001
RLD	100(21.3%)	41(14.9%)	29(22.3%)	28(65.1%)	0.001
Solapamientos	133(27.3%)	82(26%)	42(32.3%)	9(20.9%)	0.249

LESIONES CON STR					
	Total (n=540)	No DM (n=286)	DM-ADO (n=165)	DM-Insulina (n=89)	P
Trombosis Seguimiento	9(1.7%)	4(1.4%)	1(0.6%)	4(4.5%)	0.061
Reestenosis Seguimiento	56(10.4%)	27(9.4%)	17(10.3%)	9(10.1%)	0.761
RLD	65(12%)	31(10.8%)	20(12.1%)	14(15.7%)	0.464
Solapamientos	96(17.8%)	52(18.2%)	28(17%)	16(18%)	0.947

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). RLD: revascularización lesión diálica; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales.

TABLA 18 A. Resultados intrahospitalarios para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en diabéticos y no diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM (n=68)	P
Libre Eventos	6(3.1%)	4(3.2%)	2(2.9%)	0.929
Eventos	188(96.9%)	122(96.8%)	66(97.1%)	0.929
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	1(0.5%)	0(0%)	1(1.5%)	0.172
IAM	5(2.6%)	4(3.2%)	1(1.5%)	0.475
Trombosis STC	6(3.1%)	4(3.2%)	2(2.9%)	0.929
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	6(3.1%)	4(3.2%)	2(2.9%)	0.929
Cirugía cardiaca	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0.461

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM (n=130)	P
Libre Eventos	2(0.9%)	2(2%)	0(0%)	0.109
Eventos	230(99.1%)	100(98%)	130(100%)	0.109
Mortalidad hospital	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
Angina	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
IAM	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
Trombosis STR	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM (n=65)	P
Libre Eventos	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0.274
Eventos	173(98.9%)	108(98.2%)	65(100%)	0.274
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
IAM	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0.274
trombosis total	2(1.2%)	2(1.8%)	0(0%)	0.274
Trombosis STC	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0.441
Trombosis STR	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0.441
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0.274
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto; Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 18 B. Resultados intrahospitalarios para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en no diabéticos y tipo de diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM-ADO (n=51)	DM-INSULINA (n=17)	P
Libre Eventos	6(3.1%)	4(3.2%)	1(2.0%)	1(5.9%)	0.718
Eventos	188(96.9%)	122(96.8%)	50(98%)	16(94.1%)	0.718
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	1(0.5%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	0.244
IAM	5(2.6%)	4(3.2%)	0(0%)	1(5.9%)	0.322
Trombosis STC	6(3.1%)	4(3.2%)	1(2%)	1(5.9%)	0.718
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	6(3.1%)	4(3.2%)	1(2%)	1(5.9%)	0.718
Cirugía cardiaca	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0(0%)	0.762

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM-ADO (n=78)	DM-INSULINA (n=52)	P
Libre Eventos	2(0.9%)	2(2%)	0(0%)	0(0%)	0.276
Eventos	230(99.1%)	100(98%)	78(100%)	52(100%)	0.276
Mortalidad hospital	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.527
Angina	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.527
IAM	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.527
Trombosis STR	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.257
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.527
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM-ADO (n=48)	DM-INSULINA (n=17)	P
Libre Eventos	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0(0%)	0.550
Eventos	173(98.9%)	108(98.2%)	49(100%)	16(100%)	0.550
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
IAM	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0(0%)	0.550
Trombosis total	2(1.2%)	2(1.8%)	0(0%)	0(0%)	0.550
Trombosis STC	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0.743
Trombosis STR	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0.743
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	2(1.1%)	2(1.8%)	0(0%)	0(0%)	0.550
Cirugía cardiaca	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana. DM: diabéticos. ADO: antidiabéticos orales. No hubo complicaciones hemorrágicas en ningún grupo;

TABLA 19 A. Resultados desde el alta a un mes para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en diabéticos y no diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM (n=68)	P
Eventos	5(2.6%)	2(1.6%)	3(4.4%)	0.236
Libre Eventos	189(97.4%)	124(98.4%)	65(95.6%)	0.236
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	4(2.1%)	2(1.6%)	2(2.9%)	0.527
IAM	1(0.5%)	0(0%)	1(1.5%)	0.172
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	2(1%)	0(0%)	2(2.9%)	0.053
Nueva RLD	3(1.5%)	0(0%)	3(4.4%)	0.017
ACTP-otra lesión	1(0.5%)	0(0%)	1(1.5%)	0.172

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM (n=130)	P
Eventos	7(3%)	1(%)	6(4.6%)	0.108
Libre Eventos	225(97%)	101(99%)	124(95.4%)	0.108
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	4(1.7%)	0(0%)	4(3.1%)	0.074
IAM	3(1.3%)	1(1%)	2(1.5%)	0.709
Trombosis STR	3(1.3%)	1(1%)	2(1.5%)	0.709
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	3(1.3%)	1(1%)	2(1.5%)	0.709
ACTP-otra lesión	1(0.4%)	0(0%)	1(0.8%)	0.375

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM (n=65)	P
Eventos	1(0.6%)	0(0%)	1(1.5%)	0.192
Libre Eventos	174(99.4%)	110(100%)	64(98.5%)	0.192
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	1(0.6%)	0(0%)	1(1.5%)	0.192
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.6%)	0(0%)	1(1.5%)	0.192
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	1(0.6%)	0(0%)	1(1.5%)	0.192
ACTP-otra lesión	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto; Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos. No hubo complicaciones hemorrágicas ni revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 19 B. Resultados desde el alta a un mes para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en no diabéticos y tipo de diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM-ADO (n=51)	DM-NSULINA (n=17)	P
Eventos	5(2.6%)	2(1.6%)	3(5.9%)	0(0%)	0.206
Libre Eventos	189(97.4%)	124(98.4%)	48(94.1%)	17(100%)	0.206
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	4(2.1%)	2(1.6%)	2(3.9%)	0(0%)	0.504
IAM	1(0.5%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	0.244
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	2(1%)	0(0%)	2(3.9%)	0(0%)	0.059
Nueva RLD	3(1.5%)	0(0%)	3(5.9%)	0(0%)	0.014
ACTP-otra lesión	1(0.5%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	0.244

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM-ADO (n=78)	DM-INSULINA (n=52)	P
Eventos	7(3%)	1(1%)	3(3.8%)	3(5.8%)	0.226
Libre Eventos	225(97%)	101(99%)	75(96.2%)	49(94.2%)	0.226
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	4(1.7%)	0(0%)	3(3.8%)	1(1.9%)	0.144
IAM	3(1.3%)	1(1%)	0(0%)	2(3.8%)	0.153
Trombosis STR	3(1.3%)	1(1%)	0(0%)	2(3.8%)	0.153
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	3(1.3%)	1(1%)	0(0%)	2(3.8%)	0.153
ACTP-otra lesión	1(0.4%)	0(0%)	1(1.3%)	0(0%)	0.371

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM-ADO (n=48)	DM-NSULINA (n=17)	P
Eventos	1(0.6%)	0(0%)	0(0%)	1(6.3%)	0.007
Libre Eventos	174(99.4%)	110(100%)	49(100%)	15(93.8%)	0.007
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	1(0.6%)	0(0%)	0(0%)	1(6.3%)	0.007
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	1(0.6%)	0(0%)	0(0%)	1(6.3%)	0.007
Reestenosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Nueva RLD	1(0.6%)	0(0%)	0(0%)	1(6.3%)	0.007
ACTP-otra lesión	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto; Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales. No hubo complicaciones hemorrágicas en ningún grupo.

TABLA 20 A. Resultados del intervalo de 1 a 6 meses para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en diabéticos y no diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM (n=68)	P
Eventos	33(17%)	10(7.9%)	23(33.8%)	0.001
Libre Eventos	161(83%)	116(92.1%)	45(66.2%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	28(14.4%)	10(7.9%)	18(26.5%)	0.001
IAM	4(2.1%)	0(0%)	4(5.9%)	0.006
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	29(14.9%)	9(7.1%)	20(29.1%)	0.001
Nueva RLD	29(14.9%)	9(7.1%)	20(29.4%)	0.001
ACTP-REestenosis	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0.461
ACTP-otra lesión	4(2.1%)	0(0%)	4(5.9%)	0.006

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM (n=130)	P
Eventos	14(6%)	12(11.8%)	2(1.5%)	0.001
Libre Eventos	218(94%)	90(88.2%)	128(98.5%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	12(5.2%)	10(9.8%)	2(1.5%)	0.005
IAM	2(0.9%)	2(2%)	0(0%)	0.109
Trombosis STR	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0.258
Reestenosis STR	6(2.6%)	4(3.9%)	2(1.5%)	0.256
Nueva RLD	7(3%)	5(4.9%)	2(1.5%)	0.137
ACTP-REestenosis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	3(1.3%)	3(2.9%)	0(0%)	0.049

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM (n=65)	P
Eventos	19(10.9%)	10(9.1%)	9(13.8%)	0.329
Libre Eventos	156(89.1%)	100(90.9%)	56(86.2%)	0.329
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	19(10.9%)	10(9.1%)	9(13.8%)	0.329
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis total	16(9.2%)	10(9.1%)	6(9.3%)	0.975
Reestenosis STC	12(6.9%)	8(7.3%)	4(6.2%)	0.777
Reestenosis STR	4(2.3%)	2(1.8%)	2(3.1%)	0.590
Nueva RLD	14(8%)	8(7.3%)	6(9.2%)	0.645
ACTP-REestenosis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	5(2.9%)	3(2.7%)	2(3.1%)	0.893

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto; Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ACTP-REestenosis: ACTP a reestenosis de reestenosis. No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 20 B. Resultados del intervalo de 1 a 6 meses para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en no diabéticos y tipo de diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM-ADO (n=51)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	33(17%)	10(7.9%)	12(23.5%)	11(64.7%)	0.001
Libre Eventos	161(83%)	116(92.1%)	39(76.5%)	6(35.3%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	28(14.4%)	10(7.9%)	12(23.5%)	6(35.3%)	0.001
IAM	4(2.1%)	0(0%)	0(0%)	4(23.5%)	0.001
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	29(14.9%)	9(7.1%)	9(17.6%)	11(64.1%)	0.001
Nueva RLD	29(14.9%)	9(7.1%)	9(17.6%)	11(64.7%)	0.001
ACTP-REestenosis	1(0.5%)	1(0.8%)	0(0%)	0(0%)	0.762
ACTP-otra lesión	4(2.1%)	0(0%)	3(5.9%)	1(5.9%)	0.023

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM-ADO (n=78)	DM-NSULINO (n=52)	P
Eventos	14(6%)	12(11.8%)	0(0%)	2(3.8%)	0.003
Libre Eventos	218(94%)	90(88.2%)	78(100%)	50(96.2%)	0.003
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	12(5.2%)	10(9.8%)	0(0%)	2(3.8%)	0.012
IAM	2(0.9%)	2(2%)	0(0%)	0(0%)	0.276
Trombosis STR	1(0.4%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.527
Reestenosis STR	1+5(2.2%)	1+3(2.9%)	0(0%)	2(3.8%)	0.256
Nueva RLD	7(3%)	5(4.9%)	0(0%)	2(3.8%)	0.151
ACTP-REestenosis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	3(1.3%)	3(2.9%)	0(0%)	0(0%)	0.144

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM-ADO (n=48)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	19(10.9%)	10(9.1%)	8(16.3%)	1(6.3%)	0.330
Libre Eventos	156(89.1%)	100(90.9%)	41(83.7%)	15(93.8%)	0.330
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	19(10.9%)	10(9.1%)	8(16.3%)	1(6.3%)	0.330
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis total	16(9.2%)	10(9.1%)	5(8.4%)	1(6.3%)	0.845
Reestenosis STC	12(6.9%)	8(7.3%)	4(8.2%)	0(0%)	0.527
Reestenosis STR	4(2.3%)	2(1.8%)	1(2%)	1(6.3%)	0.536
Nueva RLD	14(8%)	8(7.3%)	5(10.2%)	1(6.3%)	0.791
ACTP-REestenosis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
ACTP-otra lesión	5(2.9%)	3(2.7%)	2(4.1%)	0(0%)	0.690

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo miocárdico. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ADO: antidiabéticos orales. ACTP-REestenosis: ACTP reestenosis de reestenosis. No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 21 A. Resultados del intervalo de 6 a 12 meses para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en diabéticos y no diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM (n=68)	P
Eventos	18(9.3%)	9(7.1%)	9(13.2%)	0.163
Libre Eventos	176(90.7%)	117(92.9%)	59(86.8%)	0.163
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	18(9.3%)	9(7.1%)	9(13.2%)	0.163
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	14(7.2%)	7(5.55%)	9(13.2%)	0.264
Nueva RLD	16(8.2%)	7(5.6%)	9(13.2%)	0.064
ACTP-REestenosis	2(1%)	1(0.8%)	1(1.5%)	0.665
ACTP-otra lesión	2(1%)	0(0%)	2(2.9%)	0.053

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM (n=130)	P
Eventos	29(12.5%)	5(4.9%)	24(18.5%)	0.002
Libre Eventos	203(87.5%)	97(95.1%)	106(81.5%)	0.002
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	28(12.1%)	5(4.9%)	23(17.7%)	0.003
IAM	1(0.4%)	0(0%)	1(0.8%)	0.375
Trombosis STR	1(0.4%)	0(0%)	1(0.8%)	0.375
Reestenosis STR	10(4.3%)	4(3.9%)	6(4.6%)	0.796
Nueva RLD	11(4.8%)	4(4%)	7(5.4%)	0.614
ACTP-REestenosis	1(0.5%)	1(1.1%)	0(0%)	0.223
ACTP-otra lesión	6(2.6%)	0(0%)	6(4.6%)	0.028

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM (n=65)	P
Eventos	17(9.7%)	8(7.3%)	9(13.8%)	0.156
Libre Eventos	158(90.3%)	102(92.7%)	56(86.2%)	0.156
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	16(9.1%)	7(6.4%)	9(13.8%)	0.097
IAM	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0.441
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis total	6(3.4%)	4(3.6%)	2(3%)	0.844
Reestenosis STC	3(1.7%)	2(1.8%)	1(1.5%)	0.890
Reestenosis STR	3(1.7%)	2(1.8%)	1(1.5%)	0.890
Nueva RLD	6(3.4%)	4(3.6%)	2(3.1%)	0.844
ACTP-REestenosis	1(0.6%)	1(1%)	0(0%)	0.419
ACTP-otra lesión	6(3.4%)	2(1.8%)	4(6.2%)	0.128

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ACTP-REestenosis: ACTP reestenosis de reestenosis. No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

TABLA 21 B. Resultados del intervalo de 6 a 12 meses para pacientes tratados sólo con stent convencional, recubierto o mixto en no diabéticos y tipo de diabéticos.

GRUPO STC	Total (n=194)	No DM (n=126)	DM-ADO (n=51)	DM-NSULINO (n=17)	P
Libre Eventos	18(9.3%)	9(7.1%)	6(11.8%)	3(17.6%)	0.291
Eventos	176(90.7%)	117(92.9%)	45(88.2%)	14(82.4%)	0.291
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	18(9.3%)	9(7.1%)	6(11.8%)	3(17.6%)	0.291
IAM	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis STC	16(7.2%)	7(5.5%)	6(11.7%)	3(17.6%)	0.045
Nueva RLD	16(8.2%)	7(5.6%)	6(11.8%)	3(17.6%)	0.134
ACTP-REestenosis	2(1%)	1(0.8%)	1(2%)	0(0%)	0.718
ACTP-otra lesión	2(1%)	0(0%)	1(2%)	1(5.9%)	0.059

GRUPO STR	Total (n=232)	No DM (n=102)	DM-ADO (n=51)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	29(12.5%)	5(4.9%)	10(12.8%)	14(26.9%)	0.001
Libre Eventos	203(87.5%)	97(95.1%)	68(87.2%)	38(73.1%)	0.001
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	28(12.1%)	5(4.9%)	10(12.8%)	13(25%)	0.001
IAM	1(0.4%)	0(0%)	0(0%)	1(1.9%)	0.176
Trombosis STR	1(0.4%)	0(0%)	1(1.3%)	0(0%)	0.371
Reestenosis STR	10(4.3%)	4(3.9%)	2(2.6%)	4(7.7%)	0.358
Nueva RLD	11(4.8%)	4(4%)	3(3.8%)	4(7.7%)	0.539
ACTP-REestenosis	1(0.5%)	1(1.1%)	0(0%)	0(0%)	0.476
ACTP-otra lesión	6(2.6%)	0(0%)	4(5.1%)	2(3.8%)	0.081

GRUPO MIXTO	Total (n=175)	No DM (n=110)	DM-ADO (n=48)	DM-NSULINO (n=17)	P
Eventos	17(9.7%)	8(7.3%)	5(10.2%)	4(25%)	0.081
Libre Eventos	158(90.3%)	102(92.7%)	44(89.8%)	12(75%)	0.081
Mortalidad hospital	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	16(9.1%)	7(6.4%)	5(10.2%)	4(25%)	0.051
IAM	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0.743
Trombosis STC	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Trombosis STR	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Reestenosis total	6(3.4%)	4(3.6%)	2(5.3%)	0(0%)	0.729
Reestenosis STC	3(1.7%)	2(1.8%)	1(3.3%)	0(0%)	0.845
Reestenosis STR	3(1.7%)	2(1.8%)	1(2%)	0(0%)	0.853
Nueva RLD	6(3.4%)	4(3.6%)	2(4.1%)	0(0%)	0.724
ACTP-REestenosis	1(0.6%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0.721
ACTP-otra lesión	6(3.4%)	2(1.8%)	2(4.1%)	2(12.5%)	0.086

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. STC: stent convencional. STR: stent recubierto. Nueva RLD: nueva revascularización lesión diana; DM: diabéticos; ACTP-REestenosis: ACTP reestenosis de reestenosis. No hubo revascularización quirúrgica en ningún grupo.

IV. TABLAS DE RESULTADOS PARA REVASCULARIZACIÓN COMPLETA E INCOMPLETA.

A) Diferenciadas según diabéticos y no diabéticos.

B) Diferenciadas según no diabéticos y tipos de diabetes

TABLA 22 A. Eventos en función del tipo de revascularización en diabéticos y no diabéticos.

NO DIABÉTICOS				
	Totales (n=343)	Revasc.Imcompleta (n=182)	Revasc.Completa (n=161)	P
Muerte	1(0.3%)	1(0.5%)	0(0%)	0.346
Angina	52(15.2%)	23(12.6%)	29(18%)	0.166
IAM	14(4.1%)	10(5.5%)	4(2.5%)	0.160
Nueva RLD	43(12.5%)	21(11.5%)	22(13.7%)	0.553
ACTP-otra lesión	15(4.4%)	8(4.4%)	7(4.3%)	0.983

DIABÉTICOS				
	Totales (n=264)	Revasc.Imcompleta (n=96)	Revasc.Completa (n=168)	P
Muerte	1(0.4%)	1(0.6%)	0(0%)	0.449
Angina	69(26.1%)	43(25.6%)	26(27.1%)	0.791
IAM	9(3.4%)	6(3.6%)	3(3.1%)	0.848
Nueva RLD	51(19.3%)	33(19.6%)	18(18.8%)	0.860
ACTP-otra lesión	20(7.6%)	11(6.5%)	9(9.4%)	0.404

TABLA 22 B. Eventos en función del tipo revascularización en tipos diabéticos y no diabéticos.

DIABÉTICOS-ADO				
	Totales (n=178)	Revasc.Completa (n=69)	Revasc.Incompleta (n=109)	P
Muerte	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0.425
Angina	41(23%)	26(23.9%)	15(21.7%)	0.744
IAM	1(0.6%)	1(0.9%)	0(0%)	0.425
Nueva RLD	28(15.7%)	20(18.3%)	8(11.6%)	0.228
ACTP-otra lesión	13(7.3%)	8(7.3%)	5(7.2%)	0.981

DIABÉTICOS-INSULINA				
	Totales (n=86)	Revasc.Completa (n=27)	Revasc.Incompleta (n=59)	P
Muerte	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Angina	28(32.6%)	17(28.8%)	11(40.7%)	0.273
IAM	8(9.3%)	5(8.5%)	3(11.1%)	0.696
Nueva RLD	23(26.7%)	13(22%)	10(37%)	0.145
ACTP-otra lesión	7(8.1%)	3(5.1%)	4(14.8%)	0.126

Los datos se expresan como número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como medias \pm desviación estándar (DE). IAM: infarto agudo de miocardio. RLD: revascularización lesión diana.

IV. RIESGO RELATIVO E INTERVALOS DE CONFIANZA.

1. Para el total de pacientes tratados con STC y/o STR.

	DIABETICOS			
	RR	IC 95%		P
		LIM.INF	LIM.SUP	
RLD	1,670	1,074	2,599	0,002
ECM	1,830	1,250	2,679	0,002
ANGINA	1,980	1,323	2,963	0,001

2. Pacientes tratados sólo con STC.

	DIABETICOS			
	RR	IC 95%		P
		LIM.INF	LIM.SUP	
RLD	4,210	2,210	8,020	0,001
ECM	2,086	1,166	3,730	0,012
ANGINA	1,656	0,907	3,021	0,099

3. Pacientes tratados sólo con STR.

	DIABETICOS			
	RR	IC 95%		P
		LIM.INF	LIM.SUP	
RLD	0,393	0,205	0,753	0,004
ECM	0,988	0,403	1,175	0,170
ANGINA	0,723	0,416	1,257	0,250

4. Pacientes diabéticos-insulina tratados con STC y/o STR.

	RR	IC 95%		P
		LIM.SUP	LIM.INF	
	RLD	2,314	1,350	3,967
ECM	2,887	1,788	4,662	0,001
ANGINA	2,222	1,343	3,677	0,002

5. Pacientes diabéticos-insulina tratados con STC y STR.

	STC				STR			
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		LIM.INF	LIM.SUP			LIM.INF	LIM.SUP	
RLD	12,436	3,647	42,412	<0,001	0,284	0,105	0,769	0,011
ECM	4,400	1,385	13,976	0,008	0,542	0,223	1,314	0,173
ANGINA	1,567	0,524	4,680	0,416	0,778	0,309	1,955	0,593

ECM: eventos cardiacos mayores. RLD: revascularización lesión diana. DM: diabetes mellitus. STC/R:stent convencional/recubierto. RR: riesgo relativo. LIM.INF/SUP:limite inferior y superior.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO X. BIBLIOGRAFÍA.....314

-
1. Boden WE. Management of patients with diabetes and coronary artery disease. En: Sobel BE, Schneider DJ, eds. Medical management of diabetes and Heart disease. New York: Marcel Dekker, Inc 2002; 185-209
 2. 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;96:1761-1769.
 3. O'Neil WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:20-22
 4. Ellis SG, Narins CR. Problem of angioplasty in diabetic. *Circulation* 1997; 96:1707-1710.
 5. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB III. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14.
 6. Califf RM, Fortin DF, Frid, Harlan WR III, Ohman EM, Bengtson JR, et al. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:2-13.
 7. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.
 8. Kip KE, Faxon K, Detre K, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients (PTCA): The NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
 9. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-255.
 10. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-1184.
 11. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery Bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA). *Lancet* 1993; 341:573-580.
 12. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht H-J, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 1994; 331:1037-1043.
 13. Barsness GW, Peterson ED, Ohman M, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG. Relationship between diabetes and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551-2556.
 14. Weintraub W, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Ghazzal ZMB, Jones EL. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:10-19.
 15. 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;99:633-640.

-
16. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemenij F, et al. A randomized of balloon expandible stent implantation with a balloon angioplasty in patients with coronay artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
 17. Henández JM, Goicoelea J, Durán JM, Augé JM. Registro español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la sociedad española de cardiología (1990-2002). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:1105-1118.
 18. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-261.
 19. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández.Avilés, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcán JL, García E, Calabuig J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START). A four year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1498-1506.
 20. Eeckhout E, Goy JJ, Vogt P, Stauffer JC, Sigwart U, Kappenberger L. Complications and follow-up after intracoronary stenting: critical analysis of a 6-year single-center experience. *Am Heart J* 1994;127:262-272.
 21. Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, Herrmann HC, Hirshfeld JW, Kolnsky DN. Three-year clinical folow-up after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1185-1191.
 22. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi Sawada Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;334:561-566.
 23. Legrand V, Serruys P, Unger F, Van Hout B, Vrolix M, Fransen G, et al.. Three- year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*. 2004;109:1114-20.
 24. Rodríguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi A, Grinfeld L, Martínez 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. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:51-8.
 25. Hoffmann R, Mintz GS, Dossailant GR, et al. Patters and mechanism of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circularion* 1993;94:1247-1254.
 26. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD,Satler LF, Butcher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-1369.
 27. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:43-49.
 28. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF Chuang YC, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1679-1687.

-
29. Savage M, Fischman D, Slota P, Rake P, Leon M, Schatz R et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Suplem A): 188 A.
30. Navarro LF, Iñiguez A, Ibargollin R, García R, Fernández I, Rodríguez RC. 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. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:172-178.
31. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients. A comparison of coronary and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-1460.
32. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-1436.
33. Carrozza JP, Kuntz RE, Fischman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118:344-349.
34. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-1873.
35. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Honk MK, Abizaid AS, Mehran R. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcome following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-589.
36. Pascual Figal D, Valdés Chávarri M, García Almagro F, Garzón Rodríguez et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:261-268.
37. Schofer J, Schlüter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1554-1559.
38. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Bermejo J, Garcimartín I, Fuente L et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 27(Suplem A):239 A.
39. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Gómez I, de la Fuente L et al. Coronary stenting in patients with diabetes mellitus: Long-term outcome and predictors. *Eur Heart J* 2000; 21 (Supl):171.
40. 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;35:922-928.
41. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al.. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
42. Hernández García JM, Domínguez Franco A, Jiménez-Navarro MF, Alonso Briales JH, Curiel Balsera E, Gómez Doblas JJ, y Teresa Galván E. ¿El abciximab mejora el

pronóstico de los diabéticos tras la intervención coronaria percutánea? Rev Esp Cardiol 2002; 55: 810 – 815

43. Moses J, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the 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.

44. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al.. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;350:221-31.

45. Sabaté M, Jiménez Quevedo P, Angiolillo DJ, Alfonso F, Bañuelos C, Goicolea J, et al. Diabetes and sirolimus eluting stent trial: The DIABETES trial. Am J Cardiol. 2004;94Suppl6A:E75.

46. Serruys P, Hamm C, Macaya C, De Bruyne B, Fajadet J, Colombo A, et al.. Arterial revascularization therapies study: part II of the sirolimus-eluting Bx VELOCITY balloon expandable stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. Am J Cardiol. 2004;94 Suppl 6A:E69.

47. Sim I, Gupta M, McDonald K, Bourassa MG, Hlatky MA.. A meta-analysis of randomized trials comparing CABG with PTCA in multivessel coronary disease. Am J Cardiol. 1995;76:1025-9.

48. Morrison D, Sethi G, Sackz J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, et al.. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2001;38:143-9.

49. Zhao X, Brown BG, Stewart DK, Hillger L, Bahrnhat H, Kosinski A, et al.. Effectiveness of revascularization in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial. Circulation. 1996;93:1954-62.

50. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Farangis L, Allen CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2003;146:351-8.

51. Corpus RA, O'Neill WW, Dixon SR, Timmis G, Devlin W.. Relation of haemoglobin A1c to rate of mayor adverse cardiac events in nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization. Am J Cardiol. 2003;92:1282-6.

52. Pineda Torra I, Gervois P, Staels B.. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. Curr Opin Lipidol 1999;10:151-9.

53. Hsueh W, Jackson S, Law R.. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-γ. Diabetes Care 2001;24: 392-7.

54. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregresion analysis of published data from 20 studies of 95,782 individual followed for 12,4 yerars. Diabetes Care 1999;22:233-240.

-
55. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S43-8.
56. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
57. 2^a. Nacional Colesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
58. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
59. Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, Poned B, Portilla DP.. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
60. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
61. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Poned B, Portilla D. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:507-513.
62. Ruerter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW.. C-reactive protein, the metabolic syndrome , and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
63. Satar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-19.
64. World Health Organization.. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
65. Balkau B, Charles MA.. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
66. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).. *JAMA*. 2001;285:2486-2.
67. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005;112:e285-90.
68. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE.. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet*. 2005;366:1059-62.

-
69. Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR.. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J.* 2005;149:33-45.
70. Martinez Calatrava MJ, Martinez Larrad MT, Serrano Ríos M.. Síndrome de resistencia insulínica y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular RBK Factores.* 2003;12:89-95.
71. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63
72. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
73. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW.. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-46.
74. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-794.
75. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H.. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia.* 2000; 43:821-35.
76. Axelseri M, Smith U, Erißson JW, Taskinen MR, Jansson PA.. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 1999;131:27-31.
77. Stern MP, Willians K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM.. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004;11:2676-81.
78. Frevert EU, Kahn BB. Differential effects of constitutively active phosphatidylinositol 3-kinase on glucose transport, glycogen synthase activity, and DNA synthesis in 3T⁻L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1997;17:190-198.
79. Kahn SE.. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108:S2-8.
80. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104: 787-94.
81. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1:S4-36.
82. Diabetes Prevention Program Research Group.. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
- 83 . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
84. Buchanan TA, XiangAH, Peters RK.. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes.* 2001;50 Suppl 2:A81.

-
85. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators.. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of de HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
86. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R.. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6.
87. DeFronzo RA, Ferrannini E.. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
88. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L.. Relation of obesity, insulin and sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17:660-77.
89. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
90. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:688-700.
91. Chobanian AV, Bakris GR, Black HF, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al.. for the National Heart, Lung and Blood institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
92. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al.. Resistin promotes endothelial cell activation. Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108:736-40.
93. Iwashima Y, Katsuyuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al.. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
94. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M.. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41:1072-9.
95. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al.. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287: 1420-6.
96. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard ACB, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:258-265.
97. Brunzell JD, Ayyobi AF.. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;115:S24-8.

-
98. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;1:18B-25B.
99. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al . Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75.
100. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al.. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin EndocrinolMetab.*2004;89:4963-71.
101. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
- 102 49 49. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.
103. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF,Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-1817.
104. Luengo E. Las dislipemias como factor de riesgo. Definición, clasificación y diagnóstico. En: Del Río A, De Pablo C, editores. *Manual de cardiología preventiva.* Ed. SCM Sociedad Española de Cardiología; 2005. p. 57-71.
105. Sites CK, Calles-Escandon J, Brochu M, Butterfield M, Ashikaga T, Poehlman ET. Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Stril* 2000;73(1):61-65.
106. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2583-9.
107. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT.. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J.* 2002;23:706-13.
108. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF,Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-1817.
109. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV.. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-7.
110. Klein S, Burke LE, Bray GA, Balir S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al.. Clinical implications of obesity with special focus on cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;110:2952-67.
111. Lamarche B, Desroches S.. Metabolic syndrome and effects of conjugated linoleic acid in obesity and lipoprotein disorders: the Québec experience. *Am J Clin Nutr.* 2004;79 Suppl:1149-52.
112. Anderson JW, Konz EC.. Obesity and Disease Management: Effects of weight loss on comorbid conditions. *Obesity Research.* 2001;9(Suppl 4):326-34.

-
113. Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Barrett-Connor DE.. Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 2003;158:1161-70.
114. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94:2171-2176.
115. Lupu C, Calb M, Ionescu M, Lupu F. Enhanced prothrombin and intrinsic factor X activation on blood platelets from diabetic patients. *Thromb Haemost* 1993;70:579-583.
116. McGill JB, Schneider DJ, Arflem CL, Lucre CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994;43:104-109.
117. Calles-Escandon J, Mirza S, Sobel BE, Scheneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hipertrigliceridemia increases plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-293.
118. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T et el. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676-681.
119. Barnes PJ, Karin M.. Nuclear Factor- β - A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
120. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B.. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor- β induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 87: 746-752.
121. Olefsky JM.. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Clin Invest* 2000; 106: 467-472.
122. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J.. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097-1103.
123. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ETH.. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation* 2000; 101: 235-238
124. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulain P et al.. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000; 101: 2411-2417.
125. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y et al.. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92-94.
126. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S et al.. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-

insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-1535.

127. García Romero de Tejada G, Escobar Monreale HF.. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:363-8.

128. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabetes.* 2003;4:154-61.

129. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD.. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-2610. 80.

130. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, Miyazaki T, Ishizaki Y, Hayase F et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997; 99: 1272-1280.

131. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247-2251.

132. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964-976.

133. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycooxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99: 457-468.

134. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995; 1: 447-456.

135. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-438.

136. Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H.. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010-9014.

137. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta MR, Laurenti O et al.. Circulating endothelin-1 levels increase during euglycemic hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetes Care* 1995; 18: 226-233.

138. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al.. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.

-
139. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000; 83: 247-252.
140. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V et al.. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184.
141. Winocour PD.. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (Supl 2): 26-31.
142. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213-2221.
143. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006 Apr 5; 295(13):1556-65.
144. Steven EN. Reversing atherosclerosis with aggressive lipid lowering. Presented at AHA 2003, Orlando. Florida.
145. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17: 30— 36.
146. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2000; 23: S50— S54.
147. Bastyr III EJ, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, Robertson KE. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236— 1241.
148. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886— 1892.
149. Tuomiletho J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R, for The Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677— 684.
150. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck J-E, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611— 616. Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751— 1756.

-
151. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester P-O, Hedner T, de Faire U, for the STOP Hypertension-2 Study Group. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens* 2000; 18: 1671— 1675.
152. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers BW, Biggstaff S, Krinsky E, Pincus JR, Bedigian MP. ABCD-2V: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes-Part 2 With Valsartan. *Am J Hypertens* 1999; 12: 141A.
153. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21: 597— 603.
154. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703— 713.
155. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
156. Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH, and the EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28— 31.
157. Barnett A. Prevention of loss of renal function over time in patients with diabetic nephropathy. DETAIL STUDY (Telmisartan and Enalapril). *Am J Med.* 2006 May;119 (5 suppl.1):S40-7.
158. Ruilope LM, Segura J. Renal protection in diabetic patients: benefits of a first-line combination of perindopril-indapamide (PRETERAX) PREMIER STUDY. *J Hypertens Suppl.*2006 May;24(3):S9-12.
159. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605—613.
160. Rozeman Y, Sapoznikov D, Gotsman MS.. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000;23:890-4.
161. Barsness GW, Hardison RM, Detre MK, Alderman EL, Bourassa MG, Bashore TM, et al. Lesion progression and reestenosis in PTCA-treated diabetic and non-diabetic patients with multivessel disease. *Circulation* 2000;102(Suppl II):479.
162. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, Sigwart U, Rickards AF. Is the poorer outcome post revascularization in diabetics related to completeness of revascularization? *Circulation* 2000;102(Suppl II):256.

-
163. King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS, for the Emory Angioplasty versus Surgery Trial.. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2003;35:1116-21.
164. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Gómez I, de la Fuente L, et al.. Coronary stenting in patients with diabetes mellitus: Long-term outcome and predictors. *Eur Heart J* 2000; 21(Supl):171.
165. Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:617-28.
166. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al.. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004;109:634-40.
167. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators.. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
168. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolin 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.
169. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al; TAXUS II Study Group.. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108:788-94.
170. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators.. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
171. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators.. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
172. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18;353(7):663-70.
173. Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gomez S.. Utilidad de los stents recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:117-24.
174. Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Valgimigli M, Tsuchida K, et al.. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus-

versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol.* 2005;96:358-62.

175. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, et al.. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol.* 2004;93:633-6.

176. Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schömig A, Kastrati A.. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J.* 2005;26:1262-8.

177. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Gómez-Hospital JA, et al. Eficacia de la implantación del stent recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños ($\leq 2,25$ mm). Subanálisis del estudio DIABETES. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1000-7.

178. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Goy J, et al.. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis randomized trials. *JAMA.* 2005;294:819-25.

179. Cho L, Marso SP, Bhatt DL, Topol EJ. Optimizing percutaneous coronary revascularization in diabetic women: analysis from the EPISTENT trial. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000 Sep;9(7):741-6.

180. Masotti M, Betriu A. Optimal reperfusion in evolving myocardial infarction. Does abciximab improve outcomes in stent treated patients. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):475.

181. The ESPRIT Investigators.. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.

182. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. The ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73.

183. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Cohen DJ.. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. *JAMA* 2002;287:618-21.

184. Kleiman NS. Primary and secondary safety endpoints from IMPACT II. Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis. *Am J Cardiol.* 1997 Aug 18;80(4A):29B-33B.

185. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, Turco

MA, Kereiakes DJ, Kelley L, Popma JJ, Russell ME; TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA.* 2006 Mar 15;295(11):1253-63.

186. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.

187. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.

188. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al.. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.

189. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:2727-34.

190. Alfonso F, Ángel J, Cequier A, Augé JM, López Mínguez JR, Bethencourt A, et al. Results of the restenosis intrastent: balloon angioplasty versus rapamycin-eluting stent implantation randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A83.

191. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165-71.

192. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA; Arterial Revascularisation Therapies Study part II Steering Committee and Investigators. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart*. 2004 Sep;90(9):995-8.

193. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Hernández-Antolín R, Goicolea J, et al.. The diabetes and sirolimus-eluting stent diabetes trial: one-year clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A70.

194. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1368-72.

195. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.

196. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR.. Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109:1244-9.

197. Hoyer A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. *J Invasive Cardiol*. 2004;16:230-3.

198. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, Chieffo A, Melzi G, Matteo M, et al. Treatment of saphenous vein grafts lesions with drug-eluting stents: immediate and mid-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A25.

-
199. De Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J*. 2004;148:481-5.
200. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92:327-9.
201. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van der Giessen WJ, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. 2003;107:559-64.
202. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al.. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003; 107:24-7.
203. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, Angel J, Mantilla R, Moris C, Cequier A, Sabate M, Escaned J, Moreno R, Banuelos C, Suarez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2152-60.
204. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):165-71.
205. Teirstein PS, Kao J, Bass TA, Costa MA, Yakubov S, Carter AJ, et al. Use of the sirolimus eluting BX velocity stent for failed brachytherapy in recurrent in-stent restenosis: the results of the SECURE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:A48.
206. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, Van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1366-70.
207. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation*. 2003;107:2178-80.
208. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al.. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1537-45.
209. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al.. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
210. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al.. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111:1040-4.

-
211. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):989-97.
212. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):998-1008.
213. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):1020-9.
214. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):1030-9.
215. A Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. Prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:308-11.
216. REALITY 49. Morice MC. The REALITY trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005].
217. Windecker S. The SIRTAX trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005].
218. Kastrati A. The ISAR-DIABETES trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005].
219. Suárez de Lezo J, Medina A, Pan M, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stent for complex lesions: latest angiographic data from the randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A75.
220. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández RA, Pérez MJ, Escaned J, et al. Coronary stenting in small vessels. A meta-analysis from eleven randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1964-72.
221. Stamler J, Vaccaro, Neaton JD. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434— 444.
222. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1990;82:1629-46.
223. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Results of the Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT) study: an 18-month study of aggressive lipid lowering in patients with stable coronary artery disease indicated for a catheter-based revascularization. Presentado en 71st Scientific Sessions of the American Heart Association. 9-12 de noviembre de 1998. Dallas.

-
224. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial.. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350:461-8.
225. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1984;311:1333-9.
226. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 1988; 319:332-7.
227. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al.. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10 years results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
228. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1293-304.
229. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
230. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de la Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
231. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
232. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999;354;708-15.
233. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis A, et al.. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
234. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002;360:743-51.
235. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of the randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.

-
236. Van 't Hof AW, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24:1401-5.
237. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
238. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J.* 2005;149:504-11.
239. Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TRD, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2005;366:914-20.
240. Schellekens S, Verheugt FW.. Hotline sessions of the 26th European Congress of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2164-6.
241. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361:13-20.
242. The GUSTO IIb investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-8.
243. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty versus immediate thrombolysis versus combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J.* 2000;21:823-31.
244. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.
245. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42.
246. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, et al, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:550-7.
247. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with

Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):569-78.

248. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:217-25.

249. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1122-9.

250. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008-15.

251. Kurbaan A, Bawker TJ, Ilesley CD, Sigwart U, Rickards AF, on behalf of the CABRI investigators. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;87:947-50.

252. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV. 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.

253. Serruys PW, Ong AT, Van Herwerden LA, Sousa EJ, Jatene A, Bonnier JR, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel diseases: the final analysis of the ARTS trial. *Circulation*. 2004;110 Suppl III:III-419.

254. 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.

255. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. *Stenting vs Internal Mammary Artery*. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:1116-23.

256. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(8):804-47. Epub 2005 Mar 15.

257. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.

258. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved

outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188-95.

259. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.

260. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al.. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.

261. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al; JUMBO-TIMI 26 Investigators.. A randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, to clopidogrel in percutaneous coronary intervention; results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005;111:3366-73.

262. Dalby M, Montalescot G, Bal dit Sollier C, Vicaut E, Soulat T, Collet JP, et al.. Eptifibatide provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q-wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatide (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:162-8.

263. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation.* 2005;111:1153-9.

264. Rasoul S. A comparison of dual versus triple antiplatelet therapy in patients with non ST segment elevation acute coronary syndromes. Results of the ELISA-2 trial. Presentado en el XXV Congreso de la European Society of Cardiology 2005. Estocolmo, 6 de septiembre de 2005.

265. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, Hausleiter J, Dirschinger J, Dotzer F, Bollwein H, Schomig A. Abciximab and angiographic restenosis after coronary stent placement. Analysis of the angiographic substudy of ISAR-REACT--a double-blind, placebo-controlled, randomized trial evaluating abciximab in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with a high loading dose of clopidogrel. *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1248-54.

266. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al.. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.

267. Chen Z. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial "for the COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative group. *The Lancet* 2005;366:1607-21.

268. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D.. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA.* 1996; 276:811-5.

-
269. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
270. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al; A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
271. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001;104:648-52.
272. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC.. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2004;25:69-80.
273. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al.. 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.
274. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL. Lack of effect of Lovastatin on Restenoses after coronary angioplasty *N Engl J Med* 1994; 331: 1331— 1336.
275. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 469— 471.
276. Elsner M, Walter DH, Auch-Schwelk, et al. Statin therapy in diabetic patients is associated with reduced clinical event rates and attenuated neointimal proliferation after coronary stenting. *Circulation* 1999; 100(suppl I): 365.
277. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 311: 1329— 1332.
278. Fox M, Gruchow H, Barboriak J, et al. Risk factors among patients undergoing repeat aorta-coronary bypass procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 56.
279. Van Brussel B, Plokker T, Ernst S, et al. Venous coronary bypass surgery: a 15year follow-up study. *Circulation* 1993; 88: 87— 92.
280. Neitzel G, Barboriak J, Pintar K, et al. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 594— 600.
281. Hoff H, Beck G, Skibinski C, et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 1988; 77: 1238— 1244.

-
282. Solymoss B, Marcil M, Wesolowska E, et al. Risk factors of venous aortocoronary bypass graft disease noted at late symptom-directed angiographic study. *Can J Cardiol* 1993; 9: 80— 83.
283. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 1983; 68(suppl II):61.
284. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressivelowering of low-density lipoprotein and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336:153— 162.
285. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145— 153.
286. Oosterga M, Voors A, Veeger N, et al. QUO VADIS (effects of QUinapril On Vascular ACE and Determinants of Ischemia). *Circulation* 1998; 98(suppl I):636.
287. Lonn EV, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919— 925.
288. Goldenberg I, Goldbourt U, Boyko V, Behar S, Reicher-Reiss H; BIP Study Group. Relation between on-treatment increments in serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiac mortality in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention trial). *Am J Cardiol*. 2006 Feb 15;97(4):466-71. Epub 2005 Dec 22.
289. Safian RD, Zidar J, Hermiller J, Greenbaum J, Goldberg S.. Coronary stents. En: *The Manual of Interventional Cardiology*. 3th ed. Michigan: Physicians' Press, 2001; p. 511-615.
290. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators.. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
291. Valdés Chavarri M. ¿Está justificado el uso sistemático de *stents* con fármacos? Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 99 – 108.
292. Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: ¡un sueño del cardiólogo hecho realidad! *Rev Esp Cardiol* 2002;55:459-62.
293. Kastrati A; Mehillini J; Dirchinger J; Dotzer F; Schühlen H; Neumann F; Fleckenstein M; Pfafferott C; Seyfarth M; Schömig A. Intracoronary Stenting and Angiographic Results Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation*. 2001;103:2816-2821.

-
294. Pache J; Kastrati A; Mehilli J; Schühlen H; Dotzer F; Hausleiter J; Fleckestein M; Neuman F; Sattelberger U; Schmitt C; Müller M, Dirschinger J; Schömig A. J Am Coll Cardiol 2003;41:1283-8.
295. Oliva G; Espallargues M; Pons J. *Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 617 - 628
296. De la Torre JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. Stent liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. Rev Esp Cardiol 2004;57:116-22.
297. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al.. Utilización del stent recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. Rev Esp Cardiol 2004;57:123-9.
298. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Aramptzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world». The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. Circulation 2004;109
299. De la Torre JM, Sainz F, Ruisánchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del stent liberador de rapamicina, el stent con polímero liberador de paclitaxel y el stent convencional. Rev Esp Cardiol. 2005;58:262-9.
300. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giessen WJ, Carlier SG, et al.. Sirolimus eluting stent for treatment of complex in stent restenosis: The first clinical experience. J Am Coll Cardiol. 2003;41:184-9.
301. Radke PW, Kobella S, Kaiser A, Franke A, Schubert D, Grube E, et al. Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. Eur Heart J. 2004;25:920-5.
302. Li SS, So YC, Wong CH, Yiu SF, Chan KT.. Treatment of long, diffuse in-stent restenosis with sirolimus eluting stents. J Invasive Cardiol. 2004;16:81-3.
303. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Aramptzis C, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1954-8.
304. Abizaid A, Chan CH, Kaul U, Patel T, Tan HC, Sutandar Dr, et al.. Real world evaluation of slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stents in native coronary arteries: the Wisdom International [abstract]. Circulation 2003;108:2436.
305. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. Circulation 2003;107:381-3.
306. Hill RA, Dündar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. Eur Heart J. 2004;25:902-19.

-
307. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanjura LF, et al.. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
308. Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2003;24:1087-103.
309. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.
310. 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.
311. Hasdai B, Rizza RA, Grill DE, Scott CG, Garratt KN, Holmes DR. Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary revascularization. *Am Heart J.* 2001;141:117-23.
312. Weintraub WS, Stein B, Gebhart SP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. The impact of diabetes on the initial and long-term outcomes of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1995; 92 (Supl 1): 643.
313. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigators (BARI).. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761-1769.
314. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-22.
315. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ.. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.
316. Sarembock I. Stent restenosis and the use of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2004;4:13-9.
317. Scheen AJ, Warzée F. Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care.* 2004; 27:1840-1.
318. Khan AH, Pessin JE. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia.* 2002;45:1475-83.
319. Shawhney N, Moses JW, Leon MB, Kuntz RE, Popma JJ, Bachinsky W, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery with sirolimus eluting stents. *Circulation.* 2004;110:374-9.
320. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoye A, Saia F, Tanabe K, Van der Giessen WJ, et al. Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:292-6.

-
321. 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.
322. Mathew V, Gersh BJ, Williams A, 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.
323. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-1298.
324. Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992; 86: 1836-1844.
325. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fischman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 344-349.
326. Carrozza JP Jr, Schatz RA, George CJ, Leon MB, King SB III, Hirshfeld JW, 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.
327. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J et al.. Diabetes mellitus and the clinical and angiogra*J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-1873.
328. Carroza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS.. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:344-9.
329. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:476-85.
330. Abizaid A, Kornowski R, Mintz G, Hong MK, Abizaid A, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
331. Bourassa MG, Kip KE, Jacobs AK, Jones RH, Sopko G, Rosen A, et al. Is a strategy of intended percutaneous transluminal coronary angioplasty revascularization acceptable in nondiabetic patients who are candidates for coronary artery bypass graft surgery? *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1627-36.
332. Bell MR, Bailey KR, Reeder GS, Lapeyre AC, Holmes DR. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with multivessel coronary disease: How important is complete revascularization for cardiac event-free survival? *J Am Coll Cardiol* 1990;16:553-62.
333. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. *Eur Heart J* 1998;19:1696-703.

-
334. Malmberg K, for the DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
335. Wittwer T, Cremer J, Boonstra P, Grandjean J, Mariani M, Müge A, et al.. Myocardial «hybrid» revascularization with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting combined with coronary angioplasty: preliminary results of a multicenter study. *Heart* 2000;83:58-63.
336. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
337. Joseph T, Fajadet J, Jordan Ch, Cassagneau B, Laborde JC, Laurent JP et al.. Coronary stenting in diabetics: Immediate and mid-term clinical outcome. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999; 47: 279-284.
338. Lau KW, Ding AP, Johan A, Lim YL.. Midterm angiographic outcome of single-vessel intracoronary stent placement in diabetic versus nondiabetic patients: a matched comparative study. *Am Heart J* 1998; 136: 150-155.
339. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A et al.. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-1880.
340. Colombo A, Iakovou I.. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2004;25:895-7.
341. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neil WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al.. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
342. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al.. on behalf of the RAVEL Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J*. 2004;25:107-12.
343. Berg CE, Lavan BE, Rondinone CM.. Rapamycin partially prevents insulin resistance induced by chronic insulin treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293:1021-7.
344. Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Valgimigli M, Tsuchida K, et al.. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol*. 2005;96:358-62.
345. Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gomez S.. Utilidad de los stents recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:117-24.
346. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al.. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions. An intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108:2747-50.

-
347. Leon MB, Moses JW, Weisz G, Teirstein PS, Fitzgerald P, Holmes DR, et al.. The frequency and consequences of angiographic aneurysms after sirolimus-eluting stents: results from SIRIUS. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1030-181.
348. Regar E, Lemos PA, Lee C-H, Tanabe K, Saia F, Degertekin M, et al.. Subacute stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation in daily practice: results from the rapamycin eluting-stent evaluated at Rotterdam hospital (research) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1053-202.
349. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al.. Stent thrombosis after successful sirolimus eluting-stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.
350. Windecker S, Remondino A, Eberli F, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al.. Sirolimus eluting and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
351. The BASKET-LATE-Study. Basel stent cost-effectiveness trial late thrombotic events trial. *Herz*. 2006 May;31(3):259.
352. Pascual DA, Valdés M, Ruipérez JA, Cortés R, López R, Picó F, et al.. Trombosis subaguda con tratamiento antiagregante en una población no seleccionada de stents intracoronarios: incidencia y predictores. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:791-6.
353. Lakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al.. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
354. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A.. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:6-12.
355. Angiolillo DJ, Sabate M, Alfonso F, Macaya C. Candy wrapper effect after drug-eluting stent implantation: deja vu or stumbling over the same stone again? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61: 387-91.
356. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four year angiographic and intravascular ultrasound follow up of patients treated with sirolimus eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2326-9.
357. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus eluting stent. Should we be cautious? *Circulation*. 2004;109:701-5.
358. McFadden E, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*.2004;364:1519-21.
359. Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG.. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart*. 2005;91:45

360. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs late stent thrombosis in the stents era. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:142-7.

361. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. . Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53:23-8.