

Comparación de los resultados clínicos a medio plazo de los *stents* farmacoactivos frente a la cirugía de revascularización coronaria en una población no seleccionada de pacientes diabéticos con afección multivaso. Análisis mediante *propensity score*

Antonio J. Domínguez-Franco^{a,b}, Manuel F. Jiménez-Navarro^a, José M. Hernández-García^a, Juan H. Alonso-Briales^a, Antonio L. Linde-Estrella^a, Olga Pérez-González^b, Inés Leruite-Martín^a, Eduardo Olalla-Mercadé^a y Eduardo de Teresa-Galván^a

^aÁrea del Corazón. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bFundación IMABIS. Área de Proyectos de Investigación. Málaga. España.

Introducción y objetivos. La estrategia de revascularización en el paciente diabético con enfermedad multivaso en la era actual de los *stents* farmacoactivos es controvertida.

Métodos. Comparamos a 270 pacientes diabéticos consecutivos (2000-2004) con enfermedad multivaso (al menos 2 vasos con estenosis > 70% *de novo* y afección de la descendente anterior proximal) a los que se practicó cirugía de revascularización coronaria (n = 142) o se implantó *stents* farmacoactivos (rapamicina/paclitaxel) (n = 128) mediante análisis de regresión logística multivariable con *propensity score*. Analizamos los resultados clínicos (eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores): muerte, infarto no fatal, ictus y necesidad de revascularización a 24 meses.

Resultados. Los pacientes que recibieron *stents* farmacoactivos tuvieron mayor edad (67,5 ± 7 frente a 65,3 ± 8 años; p = 0,05) y más infarto previo (el 49,2 frente al 28,2%; p < 0,01), aunque no hubo diferencias en la presencia de disfunción ventricular significativa (≤ 45%): el 32,4 frente al 28,1%. En los pacientes quirúrgicos, la anatomía coronaria fue más compleja: *score* SYNTAX (25,9 ± 7 frente a 18,5 ± 6; p < 0,001) y la calidad de la revascularización fue superior (revascularización anatómica completa, el 52,8 frente al 28,1%; p < 0,01). La incidencia total del evento combinado fue del 18,7% en el grupo quirúrgico y el 21,8% en el grupo percutáneo (*odds ratio* [OR] ajustada = 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,47-1,86). El evento combinado de muerte, infarto e ictus fue del 15,8% en el grupo quirúrgico,

frente al 12,9% en el grupo de *stent* farmacoactivo (OR ajustada = 1,19; IC del 95%, 0,72-1,88). Los pacientes quirúrgicos tuvieron menor necesidad de revascularización (el 4,3 frente al 12,1%; OR ajustada = 0,42; IC del 95%, 0,16-1,14; p = 0,09).

Conclusiones. En una población no seleccionada de diabéticos multivaso, la ventaja de la cirugía de revascularización coronaria se centró en reducir las revascularizaciones. No encontramos diferencias en muerte, infarto o ictus.

Palabras clave: *Diabetes mellitus*. *Stents liberadores de fármaco*. *Cirugía de revascularización coronaria*. *Propensity score*.

Comparison of Medium-Term Outcomes Obtained With Drug-Eluting Stents and Coronary Artery Bypass Grafts in an Unselected Population of Diabetic Patients With Multivessel Coronary Disease. Propensity Score Analysis

Introduction and objectives. Since the introduction of drug-eluting stents, the optimum revascularization strategy in diabetic patients with multivessel coronary disease has remained controversial.

Methods. This study used multivariate logistic regression analysis and propensity score matching to compare results in 270 consecutive diabetic patients (2000-2004) with multivessel disease (≥2 vessels with a >70% *de novo* stenosis involving the proximal left anterior descending coronary artery) who underwent either coronary artery bypass grafting (CABG; n=142) or implantation of a drug-eluting stent (DES; i.e. rapamycin or paclitaxel; n=128). The following clinical outcomes (i.e. major adverse cardiac or cerebrovascular events [MACCEs]) were assessed: death, nonfatal myocardial infarction (MI), stroke and repeat revascularization at 2 years.

Results. Patients who received DESs were older (67.5±7 years vs. 65.3±8 years; P=.05) and more often had a previous MI (49.2% vs. 28.2%; P<.01), but no more often had a depressed left ventricular ejection fraction ≤45% (32.4% vs. 28.1%). Coronary anatomy was more

El Dr. Domínguez Franco posee un contrato de apoyo a la investigación Postformación Sanitaria Especializada del Instituto de Salud Carlos III. Convocatoria 2005.

Correspondencia: Dr. A.J. Domínguez Franco.
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: antoniodominguez@secardiologia.es

Recibido el 27 de junio de 2008.

Aceptado para publicación el 10 de febrero de 2009.

complex in surgical patients (SYNTAX score, 25.9 ± 7 vs. 18.5 ± 6 ; $P < .001$) and the quality of revascularization was better (i.e. anatomically complete revascularization: 52.8% vs. 28.1%; $P < .01$). The incidence of MACCEs was 18.7% in the CABG group and 21.8% in the DES group (adjusted odds ratio [OR] = 0.93; 95% confidence interval [CI], 0.47-1.86). The composite endpoint of death, MI or stroke occurred in 15.8% undergoing CABG and 12.9% receiving a DES (adjusted OR = 1.19; 95% CI, 0.72-1.88). There was less need for revascularization in CABG patients (4.3% vs. 12.1%; adjusted OR = 0.42; 95% CI, 0.16-1.14; $P = .09$).

Conclusions. In an unselected population of diabetic patients with multivessel coronary disease, the principle advantage of CABG was the reduced need for revascularization. There was no difference in the rate of death, MI or stroke.

Key words: *Diabetes mellitus. Drug-eluting stents. Coronary artery bypass grafting. Propensity score.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ECCM: eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores.

CRC: cirugía de revascularización coronaria.

SFA: *stents* farmacológicos.

CEC: circulación extracorpórea.

OR: *odds ratio*.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus representan aproximadamente una cuarta parte de la población sometida a procedimientos de revascularización

coronaria percutánea¹ y es conocido que presentan peor pronóstico tras ésta que los pacientes no diabéticos².

La estrategia de revascularización coronaria en el paciente diabético multivascular continúa siendo controvertida. En los últimos años, los *stents* farmacológicos (SF) han mostrado superioridad frente a los convencionales en esta población en varios estudios aleatorizados³⁻⁶. Sin embargo, la evidencia de que puedan ser una alternativa a la cirugía de revascularización coronaria (CRC) en el paciente diabético multivascular es aún muy escasa⁷.

Actualmente, la revascularización quirúrgica es la opción recomendada para el paciente diabético con enfermedad coronaria multivascular. Las guías americanas (AHA/ACC) sobre intervención coronaria percutánea establecen que ésta debe ser considerada como recomendación clase IIB para el diabético con enfermedad de 2 o 3 vasos que afecte a la arteria descendente anterior proximal, ya sea en situación de angina estable o síndromes coronarios agudos^{8,9}.

Nuestro objetivo fue conocer la evolución a medio plazo (2 años) de los pacientes diabéticos multivascular con afección de la descendente anterior proximal que fueron revascularizados en nuestro centro con SF frente a los que recibieron cirugía.

MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo (2000-2004) en el que incluimos a los pacientes diabéticos consecutivos con enfermedad multivascular que fueron sometidos de forma electiva a la primera revascularización coronaria, ya fuese con SF (julio de 2002 a diciembre de 2004) o mediante CRC (enero de 2000 a diciembre de 2004). En la figura 1 se muestra a los pacientes incluidos en los diferentes años de estudio.

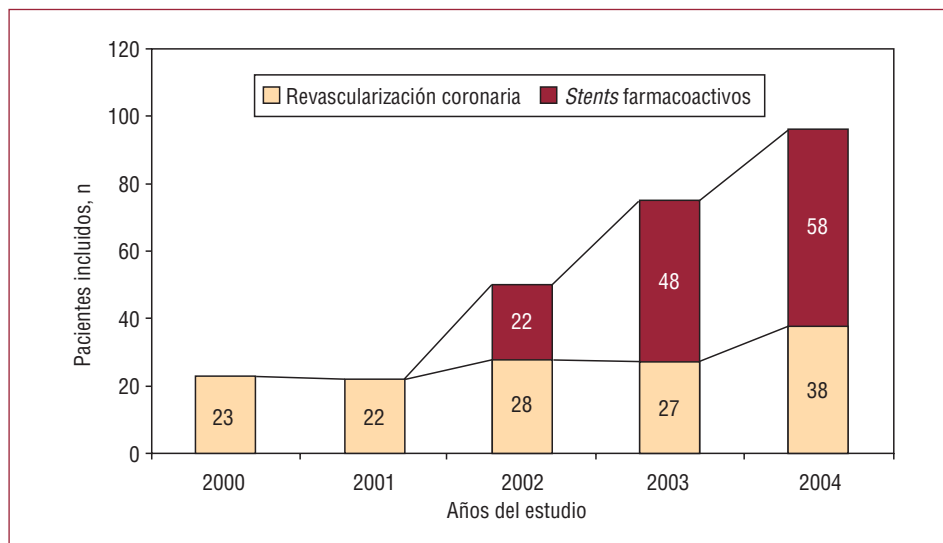


Fig. 1. Número de pacientes y años de estudio.

Consideramos enfermedad coronaria multivaso a la afección de 2 o 3 arterias coronarias epicárdicas > 2 mm con estenosis $\geq 70\%$ (con enfermedad obligatoria de la arteria descendente anterior proximal). En este periodo excluimos a los pacientes con revascularización previa percutánea o quirúrgica (n = 60) o que precisaron de cirugía valvular concomitante (n = 8) o sin afección significativa de la descendente anterior proximal (n = 90) o que fueron sometidos a angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio (n = 15), o por el uso concomitante de *stents* convencionales (n = 30). Los pacientes fueron considerados diabéticos si estaban previamente diagnosticados y en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. Registramos los datos demográficos, clínicos, angiográficos y de la intervención percutánea o quirúrgica. Consideramos revascularización completa a la intervención sobre todos los vasos afectados. El estudio fue aprobado por comité ético del hospital y cumple con la declaración de Helsinki. Se obtuvo consentimiento en todos los pacientes.

Durante el periodo de estudio, los criterios de selección para revascularización percutánea o quirúrgica se basaron en la anatomía coronaria y el perfil de riesgo individual, tras decisión conjunta entre el cardiólogo intervencionista, el cirujano cardiaco y el cardiólogo que solicitó la coronariografía. La preferencia del paciente también se tuvo en cuenta. Hubo preferencia para derivar a cirugía a pacientes con: enfermedad de tronco principal izquierdo, mayor complejidad de anatomía coronaria y menor riesgo de mortalidad prequirúrgico.

El grado de complejidad de la enfermedad coronaria se cuantificó mediante SYNTAX *score*¹⁰, mientras que el riesgo de mortalidad a 30 días de cirugía cardiaca fue calculado mediante EuroSCORE¹¹ en los dos grupos de pacientes.

Procedimientos de revascularización coronaria

La angioplastia coronaria y el implante de *stent* (liberador de sirolimus —Cypher, Cordis, Johnson & Johnson— o de paclitaxel —Taxus, Boston Scientific Corp.—) se realizó según el criterio del operador por el método habitual de nuestro laboratorio: estimación visual de los angiogramas hasta resultado adecuado: estenosis residual < 20% con flujo TIMI III. Se administraron 100 U/kg de heparina no fraccionada en bolo o 70 U/kg en el caso de uso concomitante de abciximab (a criterio del operador) antes de iniciar la intervención percutánea. Todos los pacientes recibieron aspirina (100-300 mg) y 75 mg de clopidogrel al día (con una dosis de carga de 300 mg en los pacientes que no lo estuvieran tomando previamente) durante 3 meses

tras el implante de *stent* liberador de sirolimus y 6 tras el de paclitaxel.

El procedimiento de revascularización quirúrgica fue decidido por el cirujano cardiaco, realizándose cirugía sin circulación extracorpórea (CEC) en la mayoría de los casos. Todos los pacientes recibieron al menos una arteria mamaria interna.

Eventos adversos y seguimiento

Los pacientes fueron seguidos en la consulta de cardiología o en su defecto por contacto telefónico. Se realizó coronariografía a criterio del cardiólogo en caso de síntomas o signos de isquemia miocárdica. El objetivo final del estudio fue combinado de eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores (ECCM): muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus y revascularización coronaria a los 24 meses. Consideramos infarto de miocardio si se reunían al menos dos de los siguientes criterios: dolor precordial, desarrollo de ondas Q en al menos dos derivaciones contiguas del electrocardiograma de superficie y un incremento de creatinina al menos 2 veces el intervalo normal del laboratorio. En el caso de infarto periprocedimiento, consideramos una elevación de 2 veces el intervalo normal de creatinina tras intervención percutánea y de 5 veces tras cirugía.

Los objetivos secundarios fueron la supervivencia total y la supervivencia libre de revascularización a los 24 meses. Se realizó un análisis de mortalidad cardiaca (muerte súbita, muerte debida a infarto de miocardio o a insuficiencia cardiaca).

Análisis estadístico

Dados la naturaleza no aleatorizada del estudio y los múltiples factores que pueden influir en la elección de un tipo de tratamiento u otro, realizamos un análisis mediante *propensity score*^{12,13}. Su principal indicación es la reducción del sesgo introducido cuando se evalúa el efecto de un tratamiento en estudios observacionales. El *propensity score* nos permite conocer la probabilidad de cada individuo de recibir el tratamiento basado en sus características basales. En nuestro caso, para calcular la probabilidad de ser incluido en el grupo quirúrgico de cada paciente, se construyó un modelo de regresión logística en el que la CRC era la variable dependiente (0 = SF, 1 = CRC) y como predictoras o independientes, se utilizaron variables relacionadas con las características basales previas al procedimiento y variables angiográficas (todas las recogidas en la tabla 1). En el grupo quirúrgico, el *propensity score* medio fue $0,68 \pm 0,22$ y en el grupo percutáneo, $0,35 \pm 0,25$. El estadístico C para el modelo de *propensity score* fue 0,83, lo que indica una excelente

TABLA 1. Características basales de los pacientes

	Grupo CRC (n = 142)	Grupo SF (n = 128)	p	p*
Edad (años)	65,3 ± 8	67,5 ± 7	0,05	0,94
Mujeres, %	34,5	37,5	0,6	0,98
Hipertensión, %	59,2	71,1	0,04	0,98
Fumadores activos, %	43,7	39,1	0,44	0,99
Dislipemia, %	49,3	43	0,29	0,89
DMID, %	32,4	39,8	0,2	0,93
Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), %	22,5	26,6	0,44	0,89
Infarto de miocardio previo, %	28,9	49,2	0,001	0,92
Enfermedad cerebrovascular previa, %	12	12,5	0,89	0,96
Enfermedad vascular periférica, %	8,5	13,3	0,2	0,96
Síndrome coronario agudo, %	78,2	85,2	0,14	0,99
FEVI < 45%, %	32,4	28,1	0,44	0,95
Enfermedad de 3 vasos, %	81	57,8	< 0,001	0,90
Tronco principal izquierdo, %	37,3	7,8	< 0,001	0,80
Oclusión crónica, %	47,2	36,7	0,08	0,99
SYNTAX <i>score</i>	25,9 ± 7	18,5 ± 6	< 0,001	0,56
EuroSCORE	4,2 ± 2,9	4,6 ± 2,7	0,21	0,94

CRC: cirugía de revascularización coronaria; DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; SF: *stent* farmacoadictivo.

*Tras ajuste con *propensity score*.

Los datos se expresan como media ± desviación típica o porcentajes.

diferenciación entre los dos grupos. La distribución del *propensity score* en los dos grupos se muestra en la figura 2.

Utilizamos el modelo de regresión logística no condicional para determinar los factores predictores independientes de ECCM, muerte y de necesidad de revascularización en el seguimiento en la población estudiada. Dichos modelos fueron ajustados por el *propensity score* al introducirlo como covariable¹³ en cada uno de ellos. La supervivencia libre de eventos fue analizada mediante el método de Kaplan-Meier, usando el test de rangos logarítmicos para la comparación entre grupos. Utilizamos el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas y el test de la t de Student para las cuantitativas. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación típica y las cualitativas, como porcentajes. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 14.0 para Windows. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor de p fue < 0,05.

RESULTADOS

Analizamos a 270 pacientes consecutivos: 128 tratados percutáneamente (grupo SF): y 142 tratados quirúrgicamente (grupo CRC). Las características clínicas basales se muestran en la tabla 1.

Los pacientes con SF fueron mayores y tenían mayor probabilidad de tener historia previa de infarto o hipertensión. Entre los pacientes con SF, el 35,2% tuvo un EuroSCORE de alto riesgo (≥ 6) frente al 30,3% de los pacientes en el grupo de

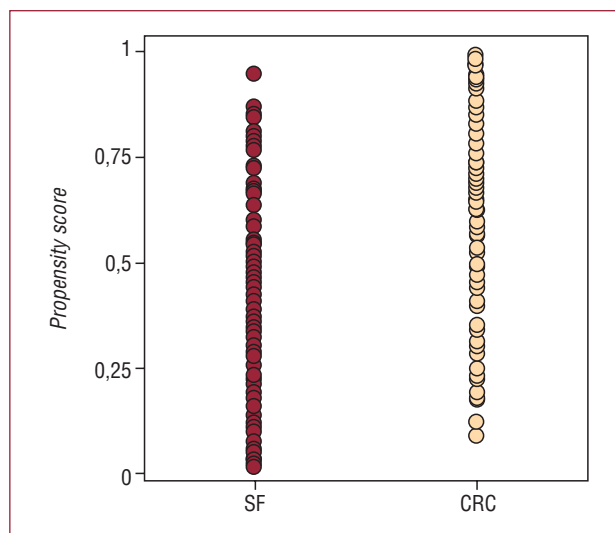


Fig. 2. Distribución del *propensity score* en ambos grupos. Grupo CRC: mediana, 0,72; percentil 25, 0,52; percentil 75, 0,85. Grupo SF: mediana, 0,28; percentil 25, 0,13; percentil 75, 0,54. CRC: cirugía de revascularización coronaria; SF: *stent* farmacoadictivo.

CRC (sin diferencias). Por otro lado, los pacientes seleccionados para cirugía tenían enfermedad coronaria más severa (más frecuencia de enfermedad de triple vaso y de tronco principal) con un mayor *score* SYNTAX. La mayoría de los procedimientos de revascularización (81,5%) se realizaron de forma electiva durante el ingreso por síndrome coronario agudo.

Las características angiográficas y del procedimiento de revascularización están incluidas en la tabla 2.

TABLA 2. Características angiográficas y del procedimiento de los pacientes

	Grupo CRC (n = 142)	Grupo SF (n = 128)	p
FEVI (%)	54,2 ± 14	52,4 ± 13	0,31
Vasos tratados/paciente	2,2 ± 6	1,5 ± 6	< 0,001
Lesiones tratadas/paciente	2,5 ± 7	1,6 ± 6	< 0,001
Vasos distales < 2 mm, %	53,6	40,6	0,03
Stent liberador de rapamicina, %		46,1	
Stent liberador de paclitaxel, %		53,9	
<i>Stents</i> /paciente		2, 12 ± 1	
Injertos/paciente	2,53 ± 7		
Injertos arteriales/paciente			
Uno, %	100		
Dos o más, %	19		
Sin circulación extracorpórea, %	68,1		
Revascularización completa, %	52,8	28,1	< 0,001
Coronariografía en el seguimiento, %	17,6	22,9	0,2

CRC: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; SF: *stent* farmacocativo. Los datos se expresan como media ± desviación típica o porcentajes.

TABLA 3. Eventos en el seguimiento

	Grupo CRC (n = 139)	Grupo SF (n = 124)	p
ECCM	26 (18,7)	27 (21,8)	0,53
Muerte	13 (9,4)	11 (8,9)	0,89
Muerte cardiaca	12 (8,6)	10 (8,1)	0,86
Infarto de miocardio no fatal	4 (2,9)	5 (4)	0,60
Accidente cerebrovascular	5 (3,6)	1 (0,8)	0,13
Muerte, infarto no fatal, accidente cerebrovascular	22 (15,8)	16 (12,9)	0,50
Revascularización	6 (4,3)	15 (12,1)	0,02
ICP	5 (3,6)	13 (10,5)	0,027
CRC	1 (0,7)	2 (1,6)	0,49
Revascularización del vaso tratado	6 (4,3)	9 (7,3)	0,30
Revascularización de la lesión tratada		6 (4,8)	
Revascularización de otro vaso	0	6 (4,8)	0,01

CRC: cirugía de revascularización coronaria; ECCM: eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores; ICP: intervención coronaria percutánea; SF: *stent* farmacocativo. Los datos se expresan como número de pacientes (porcentaje sobre el total).

Hubo porcentajes similares de uso de *stent* liberador de rapamicina y de paclitaxel en el grupo percutáneo. El número de *stents* implantados por paciente fue 2,12 ± 1 y la longitud media, 25 ± 12 mm. Se utilizaron glucoproteínas anti-IIb/IIIa en la mayoría de los casos. De acuerdo con la clasificación ARC (Academic Research Consortium)¹⁴, hubo 2 casos de trombosis definitiva (1 subaguda y 1 tardía), 1 caso de trombosis probable y 3 de trombosis posible; las trombosis del *stent* en el grupo percutáneo fueron el 4,6%.

Todos los pacientes del grupo CRC recibieron al menos un conducto arterial (arteria mamaria interna izquierda). Además, el 19% de ellos recibieron otro conducto arterial (arteria radial o mamaria interna derecha). Se realizó cirugía sin CEC en un 68,1% de los casos. El número medio de conductos por paciente fue 2,5 ± 7. Dos pacientes tuvieron mediastinitis. La revascularización anatómica

completa se alcanzó con mayor frecuencia en el grupo quirúrgico.

Los ECCM se muestran en la tabla 3, así como los eventos precoces (primer mes) y en el resto del tiempo de estudio (tabla 4). Durante el primer mes no ocurrieron revascularizaciones en ninguno de los grupos.

El seguimiento clínico a 24 meses se completó en el 97,4% de los pacientes, sin diferencias entre grupos. La tabla 5 muestra las *odds ratio* [OR] ajustadas para los diferentes eventos estudiados. Encontramos un similar porcentaje de ECCM (CRC, 18,7%; SF, 21,8%; OR ajustada = 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,47-1,86; p = 0,85) y del evento combinado de muerte, infarto no fatal e ictus (CRC, 15,8%; SF, 12,9%; OR ajustada = 1,19; IC del 95%, 0,72-1,88; p = 0,67). El grupo CRC mostró menor necesidad de nuevas revascularizaciones (CRC, 4,3%; SF, 12,1%; OR

TABLA 4. Eventos en el primer mes y resto de seguimiento

	Grupo CRC (n = 139)	Grupo SF (n = 124)	p
ECCM			
1 mes	9 (6,5)	3 (2,4)	0,14
> 1 mes	17 (12,2)	11 (9,4)	0,12
Muerte, infarto no fatal, accidente cerebrovascular			
1 mes	9 (6,5)	3 (2,4)	0,14
> 1 mes	13 (10,5)	13 (9,4)	0,75
Muerte			
1 mes	6 (4,3)	2 (1,6)	0,20
> 1 mes	7 (5)	9 (7,3)	0,45
Infarto de miocardio no fatal			
1 mes	1 (0,8)	1 (0,7)	0,93
> 1 mes	3 (2,2)	4 (3,2)	0,59
Accidente cerebrovascular			
1 mes	2 (1,4)	0	0,18
> 1 mes	3 (2,2)	1 (0,8)	0,37

CRC: cirugía de revascularización coronaria; ECCM: eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores; ICP: intervención coronaria percutánea; SF: *stent* farmacoadictivo. Los datos se expresan como número de pacientes (porcentaje sobre el total).

TABLA 5. Odds ratio ajustadas de la cirugía de revascularización coronaria frente al *stent* farmacoadictivo sobre los eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores

	ORa	IC del 95%
ECCM	0,93	0,47-1,86
Muerte	0,90	0,31-2,59
Infarto de miocardio no fatal	0,25	0,04-1,54
Accidente cerebrovascular	2,24	0,06-14,25
Muerte, infarto no fatal, accidente cerebrovascular	1,19	0,72-1,88
Revascularización	0,42	0,16-1,14

CRC: cirugía de revascularización coronaria; ECCM: eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores; ORa: *odds ratio* ajustada; SF: *stent* farmacoadictivo.

ajustada = 0,42; IC del 95%, 0,16-1,14; $p = 0,09$). Esto se debió en parte a un mayor porcentaje de revascularización completa en el grupo quirúrgico y a mayores tasas de revascularización de la lesión tratada en el grupo SF.

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia no mostraron diferencias en el seguimiento a medio plazo (CRC, 90,79%; SF, 91,31%; *log-rank test*, $p = 0,85$) (fig. 3). Por otra parte, la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de revascularizaciones posteriores mostró un porcentaje mayor libre de revascularización a 24 meses en el grupo quirúrgico (el 95,5 frente al 88,46%; *log-rank test*, $p = 0,03$) (fig. 4).

Construimos tres modelos de regresión logística multivariable de Cox ajustados por *propensity score* para conocer los factores predictores de ECCM, muerte y revascularización (tabla 6). La insuficiencia renal y la enfermedad cerebrovascular

TABLA 6. Análisis multivariable. Factores predictores de los eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores, muerte y revascularización

	ORa	IC del 95%
ECCM		
Insuficiencia renal	1,85	1,06-3,24
Enfermedad cerebrovascular previa	2,64	1,40-4,96
Muerte		
Edad	1,06	1-1,12
Fracción de eyección ventricular izquierda < 45%	3,32	1,32-7,91
Enfermedad cerebrovascular previa	3,14	1,28-7,72
Revascularización		
CRC	0,42	0,16-1,14

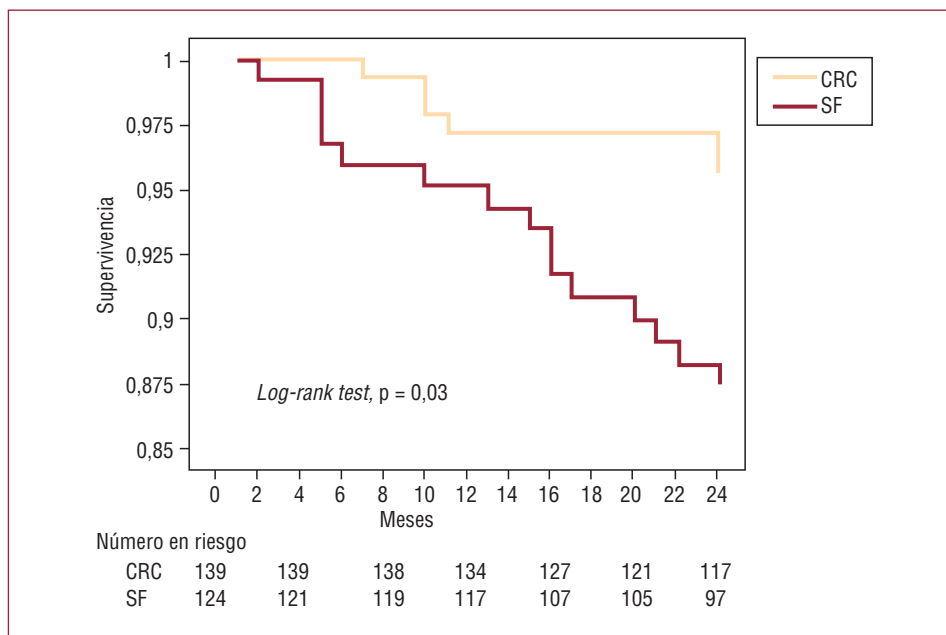
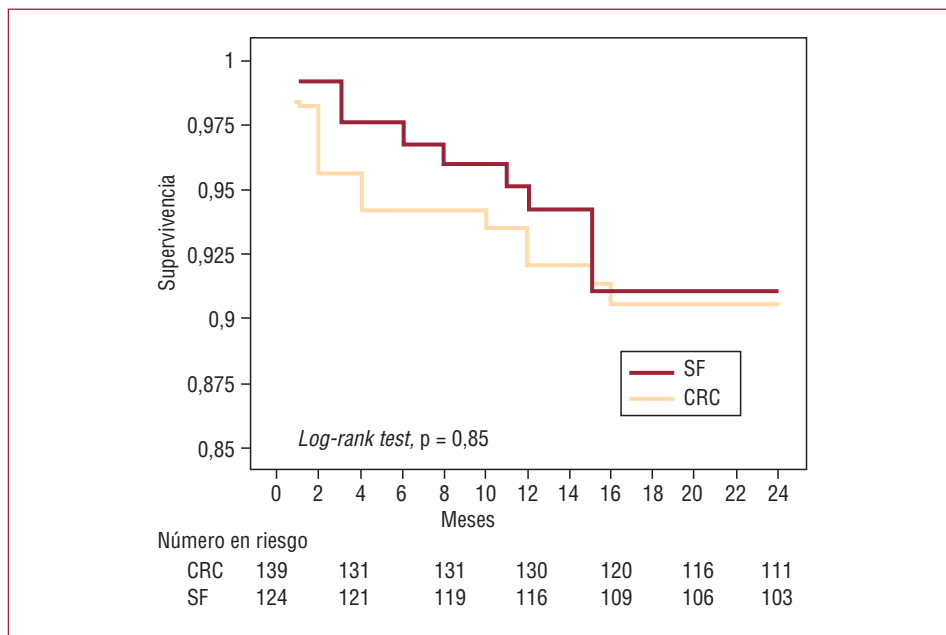
CRC: cirugía de revascularización coronaria; ECCM: eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores; ORa: *odds ratio* ajustada; SF: *stent* farmacoadictivo.

previa se asociaron independientemente con mayor riesgo de ECCM. La edad (por año de incremento), la enfermedad cerebrovascular previa y la fracción de eyección ventricular izquierda < 45% fueron factores de riesgo independiente de muerte. Finalmente, la CRC se mostró como factor protector de nuevos procedimientos de revascularización.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo resume los resultados clínicos a medio plazo de dos estrategias de revascularización miocárdica: la quirúrgica y la percutánea con *stents* farmacoadictivos en una población no seleccionada de pacientes diabéticos con afección multivaso.

Dado el carácter no aleatorizado del estudio, con el objetivo de hacer comparables los dos grupos, se



ha utilizado el análisis multivariable de regresión logística y *propensity score*^{12,13}. Mediante este método estadístico, se tiene en cuenta la probabilidad de que un paciente sea derivado a un grupo de tratamiento u otro basado en sus características basales previas. Dicho método garantiza un mayor control de la confusión, sumado al análisis de regresión logística multivariable. No obstante, podrían persistir factores de confusión, si existieran variables no registradas en el cálculo del *propensity score* que influyesen en la elección del tratamiento. Este aspecto es de vital importancia, ya que, aunque el *score* se elaboró con bastantes variables, no es posible el

control absoluto de la confusión. A este respecto tenemos que tener presente que sólo las asignaciones aleatorias pueden proporcionar una estimación sin sesgos de los efectos de un tratamiento.

Tras el análisis ajustado, no encontramos diferencias en el seguimiento a 2 años respecto a muerte, infarto o ictus. El beneficio de la cirugía de revascularización coronaria se centró en una reducción de la necesidad de revascularizaciones posteriores (OR = 0,42; IC del 95%, 0,16-1,14; p = 0,09). Dicho beneficio, aun no siendo comparable a una reducción en la mortalidad o el infarto de miocardio, no deja de tener gran relevancia clínica por su impacto

en la calidad de vida del paciente (reducción de re- ingresos y morbimortalidad asociada a dichas revascularizaciones iterativas), así como en términos económicos (estancia hospitalaria, coste de dichas revascularizaciones).

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la mejor estrategia de revascularización en la enfermedad coronaria multivaso han concluido que la cirugía es superior al tratamiento percutáneo en cuanto a mortalidad en la era de la angioplastia con balón^{15,16} y en cuanto a necesidad de nuevas revascularizaciones en la era de los *stents* convencionales¹⁷⁻¹⁹.

Sin embargo, estos estudios sacan conclusiones sobre pacientes diabéticos en el análisis de subgrupos, no incluyen revascularización arterial sistemática en el grupo quirúrgico ni la utilización de agentes antiplaquetarios IIb/IIIa en el intervencionismo percutáneo (que ha mostrado un claro beneficio en diabéticos con síndromes coronarios agudos²⁰) y por supuesto no incluyen el uso de SF²¹.

Por otra parte, estos estudios aleatorizados de estrategia de revascularización en el paciente multivaso tienen estrictos criterios de inclusión, lo que conlleva poca representatividad de una mayoría de pacientes atendidos en la práctica clínica habitual. Como muestra, sólo el 36% de los pacientes incluidos en el registro europeo de revascularización coronaria (EuroHeart Survey on Coronary Revascularization) eran considerados elegibles para participar en un ensayo que comparase las estrategias percutánea y quirúrgica²².

En los registros, reflejo del «mundo real», en los que la mejor estrategia es individualizada, los resultados clínicos en ocasiones difieren de los de los grandes estudios aleatorizados. Un ejemplo clásico es el registro BARI, en el cual la supervivencia de los pacientes diabéticos fue la misma (74%) en los dos grupos: percutáneo y quirúrgico²³, a diferencia de lo ocurrido en el estudio aleatorizado.

Los resultados de nuestro trabajo están en la línea de lo publicado en estudios observacionales previos. El registro ARTS II⁷ mostró en el subgrupo de diabéticos un porcentaje libre de ECCM al año del 84,3% de los pacientes tratados con *stent* liberador de sirolimus, frente al 85,4% de los asignados a cirugía en el ensayo ARTS I. Nuestros resultados son similares, sin diferencias en el seguimiento a 2 años.

Brigouri et al²⁴ no encontraron diferencias significativas al año en el objetivo combinado de muerte, infarto o ictus entre pacientes tratados con SF y pacientes sometidos a CRC sin CEC, y sí una mayor necesidad de nuevas revascularizaciones en el grupo en el que se decidió tratamiento percutáneo (el 19 frente al 5%), en buena parte debido a una mayor tasa de angiografía en el seguimiento en este grupo (el 53 frente al 4,5%).

Es bien conocido que, en comparación con los no diabéticos, los pacientes diabéticos presentan mayores morbilidad y mortalidad precoz y tardía tras CRC²⁵. En nuestra serie, el 68,1% de los pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización sin CEC. Que esta técnica sea superior a la cirugía con CEC en cuanto a mortalidad o morbilidad en el subgrupo de diabéticos es controvertido^{26,27}. Los pacientes revascularizados sin CEC en nuestro trabajo presentaron un 13,6% de muerte, infarto o ictus, frente al 17% de los pacientes intervenidos con CEC (sin diferencias). Todos los pacientes recibieron al menos un injerto arterial (mamaria interna en todos los casos), que ha demostrado reducir la mortalidad en la población diabética sometida a cirugía²⁸.

Se consideró una definición estricta²⁹ de revascularización completa: independientemente del calibre del vaso o del miocardio viable. Ésta es la razón por la que nuestro trabajo presenta tasas de revascularización completa más bajas que otras series. De forma coincidente con otros trabajos, el porcentaje de revascularización completa es menor con SF que con CRC. Este aspecto es de gran importancia en población diabética, en la que el proceso de arteriosclerosis es más acelerado y la inestabilidad de placa está presente con frecuencia. La cirugía protege una mayor cantidad de miocardio y podría prevenir de eventos producidos por lesiones proximales.

La incidencia de trombosis del *stent* en nuestro trabajo (el 2,3% sumando la definitiva y la probable, y el 4,6% si consideramos la trombosis posible) está influida por el criterio de clasificación de la ARC y es similar a la de otras series que han utilizado dicha clasificación³⁰.

En el momento actual sólo disponemos de datos de estudios observacionales en la comparación de SF y CRC. Los ensayos clínicos en marcha actualmente: SYNTAX³¹, CARDIA³² y FREEDOM³³, nos darán evidencia de la mejor estrategia de revascularización en población diabética multivaso.

Limitaciones

La principal limitación es la naturaleza no aleatorizada del estudio, por lo que está sujeto a las limitaciones de los estudios observacionales. El sesgo de selección a un tipo de tratamiento u otro es una limitación mayor y puede estar magnificado por los diferentes periodos de inclusión para la selección de pacientes en las dos cohortes. A pesar de la utilización de análisis multivariable de regresión logística y *propensity score*, pueden persistir factores de confusión y diferencias entre grupos. No disponemos de datos del control glucémico de los pacientes que pudieran afectar a los resultados³⁴. El efecto de la rapamicina y el paclitaxel puede no ser comparable

en pacientes diabéticos en cuanto a la pérdida tardía, aunque no se ha demostrado que esto se traduzca en impacto clínico³⁵.

CONCLUSIONES

En una población no seleccionada de pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso con afección de la descendente anterior proximal, la ventaja de la CRC se centró en reducir las revascularizaciones. No encontramos diferencias en muerte, infarto o ictus.

BIBLIOGRAFÍA

- Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus. Results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*. 2008;118:2277-85.
- 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;32:584-9.
- Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliuni G, et al; Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J*. 2004;25:107-12.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus eluting-stents on outcome in diabetic patients. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
- Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1172-9.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez Hospital JA, Alfonso F, Hernández Antolín R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The Diabetes and Sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- Macaya C, García García HM, Colombo A, Morice MC, Legrand V, Kuck KH, et al. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary disease. Sirolimus stent vs. coronary artery by-pass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *Eurointervention*. 2006;2:69-76.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, et al; AHA/ACC: National Heart, Lung and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
- Anderson JL, Adams CA, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction: Executive summary. *Circulation*. 2007;116:803-77.
- Sianos G, Morel M, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention*. 2005;2:219-27.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;19:9-13.
- D'Agostino RB. Tutorial in biostatistics —propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17:2265-81.
- D'Agostino RB Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation*. 2007;115:2340-3.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.
- The BARI investigators. Seven years outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetes status. *Circulation*. 2000;35:1122-9.
- King SBI, Rosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1116-21.
- Serruys PW, Unger F, Sousa E, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
- SoS Investigators. Coronary Artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary disease (the Stent or Surgery trial). *Lancet*. 2002;360:965-70.
- Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, et al; Investigators of AWESOME. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1555-66.
- Marso SP, Lincoff M, Ellis S, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for diabetic patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT Diabetic Substudy. *Circulation*. 1999;100:2477-84.
- Anastasiadis K, Moschos G. Diabetes mellitus and coronary revascularization procedures. *Int J Cardiol*. 2007;119:10-4.
- Hordijk-Trion M, Lezen M, Wijns W, De Jaegere P, Simoons ML, Scholte OP, et al. EHS-CR Investigators. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*. 2006;27:671-8.
- Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al. Long-term clinical outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation registry: Comparison with the randomized trial. *Circulation*. 2000;101:2795-802.
- Brigouri C, Condorelli G, Airolidi F, Focaccio A, D'Andrea D, Cannavale M, et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99:779-84.
- Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1045-52.
- Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, Edgerton JR, Hebler JF, Prince SL, et al. Influence of diabetes mellitus on mortality and morbidity: off-pump coronary artery by-pass grafting versus coronary by-pass grafting with cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:776-80.
- Selke FW, DiMaio M, Caplan LR, Ferfuson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, et al; American Heart Association. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation*. 2005;111:2858-64.

28. The BARI investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997;96:1761-9.
29. Ong AT, Serruys PW. Complete revascularization. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2006;114:249-55.
30. Applegate RJ, Sancrity MT, Little WC, Santos RM, Gandhi SK, Kutcher MA. Incidence of coronary stent thrombosis based on Academic Research Consortium definitions. *Am J Cardiol*. 2008;102:683-8.
31. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, Anderson JR, Kooner JS, Thomas M, et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J*. 2005;149:3-19.
32. Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, run-in phase. *Am Heart J*. 2006;151:1194-204.
33. Future Revascularization Evaluation in patients with diabetes mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) [citado 19 May 2008]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450?order=1>
34. 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.
35. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, Von Beckerath N, et al; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353:663-70.