

# Impacto de la diabetes *mellitus* en pacientes tratados con angioplastia coronaria

## *Impact diabetes mellitus in patients undergoing percutaneous coronary intervention*

MARCELO A. ABUD, LUCIO T. PADILLA, GUSTAVO O. PEDERNEIRA, PABLO M. SPALETRA, PABLO M. LAMELAS, ALFONSINA CANDIELLO, SANTIAGO ORDOÑEZ, PABLO MASCOLO, JORGE BELARDI, FERNANDO A. CURA

### RESUMEN

**Introducción:** La diabetes *mellitus* (DM) se ha asociado a un incremento en los resultados adversos en pacientes tratados con angioplastia coronaria (ATC), en comparación con los pacientes no diabéticos.

**Objetivos:** Evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes diabéticos, estratificados según el tratamiento recibido (no insulino-requirientes o insulino-requirientes), en una población de pacientes no seleccionada tratados con angioplastia coronaria.

**Material y métodos:** Análisis de registro, unicéntrico y retrospectivo de pacientes con enfermedad coronaria tratados con ATC desde marzo 2009 a junio 2018, según la presencia de DM estratificada de acuerdo con el tratamiento establecido para el control del desorden metabólico en: DM insulino-requirientes (DM-IR) y DM no insulino-requirientes (DM-NIR). Se aplicó un modelo de regresión de Cox ajustado para evaluar la relación entre la presencia de diabetes y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

**Resultados:** Se incluyeron 6.313 pacientes (seguimiento promedio  $4,1 \pm 1,8$  años), con una prevalencia global de DM del 22,8% (DM-NIR 19,1%; DM-IR 3,8%). Los pacientes diabéticos presentaron un perfil de riesgo elevado, particularmente los DM-IR. Al seguimiento promedio, el riesgo ajustado de eventos cardiovasculares mayores fue similar entre los pacientes No-DM y los DM-NIR (HR 1,02 [0,81-1,27], p 0,85). En relación con los pacientes DM-IR, se observó un riesgo elevado comparados con los No-DM (HR 1,73 [1,20-2,49], p 0,003) y con los DM-NIR (HR 1,65 [1,10-2,48], p 0,015). Se observó una interacción significativa entre el estado diabético y el riesgo de eventos según la indicación de la angioplastia coronaria al ingreso ( $p_{int}$  0,045).

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes tratados con angioplastia coronaria y con seguimiento a largo plazo, los pacientes diabéticos presentaron alto riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Este riesgo se observó particularmente incrementado en pacientes DM-IR. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en el riesgo de eventos entre los pacientes DM-NIR y los No-DM.

**Palabras clave:** Diabetes *mellitus* - Intervención coronaria percutánea - Angioplastia - Factores de riesgo - Medición de riesgo

### ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus (DM) has been associated with an increase in adverse outcomes in patients treated with coronary angioplasty, compared to non-diabetic patients.

**Objective:** To evaluate the risk of major adverse cardiovascular events in diabetic patients, stratified according to the treatment (non-insulin dependent or insulin-dependent), in a population of unselected patients treated with coronary angioplasty.

**Methods:** Registry-based analysis of patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention from March 2009 to June 2018, according presence of DM stratified according to the established treatment for the metabolic disorder: insulin-dependent DM (ID-DM) and non-insulin dependent DM (NID-DM). An adjusted Cox regression model was applied to evaluate the relationship between the diabetic status and the risk of major adverse cardiovascular events.

**Results:** A total of 6313 patients were included (mean follow-up  $4.1 \pm 1.8$  years), with a global prevalence of DM of 22,8% (non-insulin dependent DM 19,1%, insulin-dependent DM 3,8%). Diabetic patients showed a higher risk profile, particularly those with ID-DM. At the average follow-up, the adjusted risk of MACE was similar between Non-DM patients and the NIR-DM patients (HR 1,02 [0,81-1,27], p 0.85). In relation to DM-IR patients, it was observed a higher risk of MACE in comparison to Non-DM (HR 1,73 [1,20-2,49], p 0.003) and NIR-DM (HR 1,65 [1,10-2,48], p 0.015). A significant interaction was observed between the diabetic status and the risk of MACE according to the indication of the percutaneous coronary artery intervention ( $p_{int}$  0.045).

**Conclusions:** In our registry of patients undergoing PCI, with long-term follow-up, DM patients had a higher risk of MACE. The risk of MACE was particularly increased in ID-DM patients. However, there were no significant differences in the risk of MACE between DM-NIR and non-DM patients.

**Key words:** Diabetes Mellitus - Percutaneous Coronary Intervention - Angioplasty - Risk Factor - Risk Assessment

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:357-364. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i5.15204>

Recibido: 09/06/2019 - Aceptado: 19/08/2019

Dirección para separatas: Marcelo Ángel Abud - Blanco Encalada 1543 - (1428) - CABA - e-mails: Marcelo Abud: mabud@icba.com.ar; Fernando Adrián Cura: fcura@icba.com.ar

## INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad metabólica crónica con un gran impacto en salud pública. Su prevalencia aumentó aproximadamente 4 veces en las últimas décadas (1), es una de las principales causas de mortalidad mundial y los costos destinados a su tratamiento son aproximadamente dos veces mayores que en los pacientes no diabéticos. (2,3)

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, la DM es uno de los factores de riesgo más prevalentes luego de la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia (4) y está presente en casi el 30% de los pacientes con revascularización coronaria. (5,6)

La enfermedad coronaria en pacientes diabéticos se caracteriza por comprometer múltiples territorios, ser rápidamente progresiva y por mayor prevalencia de enfermedad del tronco de la coronaria izquierda (TCI), de oclusiones totales crónicas (OTC) y compromiso de los pequeños vasos (calibre < 2 mm). (7,8)

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con DM y enfermedad coronaria presentan mayor tasa de eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes no diabéticos, independientemente del tratamiento de revascularización. (4,5)

A mayor gravedad del desorden metabólico peor es el pronóstico de estos pacientes [9]; sin embargo, existen pocos trabajos que hayan evaluado el riesgo diferencial de pacientes con DM tratados con angioplastia transluminal coronaria (ATC), según el tratamiento o no con insulina, y los resultados son controversiales.

El objetivo de este trabajo es evaluar el riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes diabéticos, estratificados según requieran o no tratamiento con insulina para el control de su desorden metabólico, en una población de pacientes no seleccionada tratados con angioplastia coronaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Base de datos

El trabajo es un análisis de la base de datos del servicio de Cardiología Intervencionista y Terapéuticas Endovasculares del ICBA, Instituto Cardiovascular, que brinda información de los pacientes intervenidos desde 2009 a la actualidad, y facilita un adecuado seguimiento a 30 días, y luego, anualmente. Esto facilita el monitoreo de las características de la población intervenida y los resultados clínicos en el corto, mediano y largo plazos. Entre las variables que intervienen se destacan: los datos demográficos, las comorbilidades y los antecedentes cardiovasculares, la terapéutica administrada, las características del procedimiento, como así también la evolución intrahospitalaria, a 30 días y anual de más de 30.000 procedimientos.

### Población de estudio

Se incluyeron los pacientes tratados con ATC entre enero 2009 y junio 2018. Todas las intervenciones estadísticas fueron realizadas sobre el procedimiento índice. Los demás procedimientos se clasificaron como:

- *Diferidos*. Intervención coronaria programada en segundo tiempo.

*Eventos*. Una nueva intervención coronaria en forma no programada involucrando una lesión previamente revascularizada o una nueva lesión.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de *shock* cardiogénico (TA < 100 mmHg, FC > 100 lpm, mala perfusión periférica con requerimiento de inotrópicos y/o asistencia circulatoria mecánica).

## Definiciones

Con respecto a la gravedad del trastorno metabólico, los pacientes fueron agrupados en tres categorías:

- *No Diabéticos (No-DM)*. Pacientes sin antecedentes de DM.
- *Diabéticos no insulino-requirientes (DM-NIR)*. Pacientes con antecedentes de DM que se encuentran cumpliendo medidas de tratamiento higiénico-dietéticas y/o tratamiento médico por vía oral, sin insulina.
- *Diabéticos insulino-requirientes (DM-IR)*. Pacientes con antecedentes de DM a quienes se les administró insulina, independientemente o no de que recibieran otras estrategias (medidas higiénico-dietéticas, antidiabéticos orales).

Se definió como *revascularización completa* (RC) a la ATC exitosa en todas las lesiones > 70% presentes en vasos > 2 mm. Los pacientes con  $\geq 1$  de lesión residual significativa presentaron revascularización incompleta (RI). Se consideró que la ATC es exitosa si se logró como resultado una lesión residual < 20% con flujo TIMI 3 en el vaso intervenido.

De acuerdo con el cuadro clínico al ingreso los pacientes fueron estratificados en:

- **Pacientes estables**. ATC electiva en pacientes con angina estable > 3 meses.
- **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)**. ATC en pacientes con angina inestable y electrocardiograma sin supradesnivel del segmento ST, con biomarcadores positivos (infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, IAMSEST) o negativos (angina inestable, AI).
- **Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)**. ATC en pacientes en quienes se practicó una ATC primaria, de rescate o farmacoinvasiva dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas.

## Desenlaces clínicos

En función de las recomendaciones del *Academic Research Consortium-2* (ARC-2) (10), se analizó el compuesto de eventos cardiovasculares mayores (MACE) orientado al paciente conformado por mortalidad por todas las causas, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y revascularización total (RVT) al seguimiento promedio.

La trombosis del *stent* (TS) se definió de acuerdo al ARC-2. La revascularización total (RVT) se definió como la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización, independientemente o no que involucre el vaso y/o el segmento coronario tratados previamente. La RVT se compone de revascularización de la lesión diana (RLD) que es la necesidad de reintervención de un segmento coronario tratado previamente con *stent*  $\pm 5$  mm; la revascularización del vaso diana (RVD) es la necesidad de reintervención de un vaso coronario tratado previamente con *stent*, independientemente de que el segmento comprometido haya sido o no tratado con *stent* y finalmente, por la revascularización de un vaso no tratado (VNT) previamente. (10)

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y se evaluaron por medio del test de chi-cuadrado. Las variables cuantitativas fueron sometidas a test de normalidad (test

de Kolmogorv-Smirnoff o el test de Shapiro-Wilk según corresponda, y se emplearon mediciones de parámetros del histograma: asimetría y curtosis). Aquellas variables que cumplieron con criterios de normalidad se expresaron como media  $\pm$  DE, de lo contrario, mediana y rango intercuartílico.

El riesgo de MACE, como así también, el de sus componentes individuales al seguimiento final o a los 5 años, lo que ocurra primero, se evaluaron por regresión de Cox; la población de pacientes No-DM fue la categoría de referencia. El análisis se ajustó por edad, sexo, HTA, dislipemia, tabaquismo, ATC previa, cirugía de revascularización miocárdica (CRM), el año del procedimiento, IAM previo, insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuadro clínico de ingreso, enfermedad vascular periférica (EVP), anticoagulación oral (ACO), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la presencia de enfermedad de múltiples vasos y el dispositivo implantado. Los intervalos de confianza de la regresión fueron obtenidos aplicando *bootstrapping*.

Se generó un término de interacción entre el estado diabético y la indicación de ATC para evaluar la influencia del cuadro clínico en la relación entre la DM y el desenlace combinado.

Se realizó el análisis utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 22, SPSS, IBM Corporation, Armonk, New York).

### Consideraciones éticas

El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité Científico del ICBA, Instituto Cardiovascular ya que se adhiere a los estándares de tratamiento. Asimismo, todos los pacientes firmaron un consentimiento informado

durante la internación, en el que admiten la utilización anónima de sus datos con fines de investigación científica.

## RESULTADOS

### Características basales

Se evaluaron 6.313 pacientes tratados con ATC, de los cuales el 77,1% fueron No-DM, el 19,1% DM-NIR y el 3,8% DM-IR (prevalencia global de DM: 22,8%) con un seguimiento promedio de  $4,1 \pm 1,8$  años.

Como se muestra en la Tabla 1, los pacientes diabéticos presentaron mayor prevalencia de comorbilidades, particularmente aquellos con DM-IR.

Las características del procedimiento se detallan en la Tabla 2. Con respecto al cuadro clínico de ingreso, los pacientes diabéticos presentaron mayor prevalencia de intervenciones por angina crónica estable (ACE). El tratamiento antiplaquetario incluyó clopidogrel con mayor frecuencia en todos los grupos. Por su parte, los DM-IR presentaron la mayor tasa de tratamiento con ACO, con enfermedad grave de múltiples vasos más frecuente, así como también ATC al TCI no protegido. No se observaron diferencias significativas en cuanto al uso de *stents* farmacológicos.

En lo referente a los resultados del procedimiento, la tasa de revascularización completa fue menor en los pacientes diabéticos, particularmente en aquellos con DM-IR (Tabla 2).

**Tabla 1.** Características basales de la población

	No-DM (n = 4867)	DM-NIR (n = 1.208)	DM-IR (n = 238)	P
Edad $\pm$ DE, años	69,1 $\pm$ 11,4	71,5 $\pm$ 10	69,5 $\pm$ 9,9	< 0,0001
Sexo masculino, %	82	83,7	81,5	0,35
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
Hipertensión arterial, %	71,8	86	87,7	< 0,0001
Dislipemia, %	74,5	83,7	83,5	< 0,0001
Obesidad, %	13,2	23,5	30,1	< 0,0001
Antecedentes heredofamiliares, %	18,3	13,4	14	< 0,0001
Extaquistas, %	42,7	46,6	50,4	0,004
Tabaquistas, %	17,6	12,4	11,4	< 0,0001
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>				
Angioplastia transluminal coronaria, %	26,3	34,7	35,2	< 0,0001
Cirugía de revascularización miocárdica, %	11	18,6	24,6	< 0,0001
Infarto agudo de miocardio, %	16,3	20,6	24,6	< 0,0001
Accidente cerebrovascular, %	2,9	4,3	6,8	0,001
Fibrilación auricular, %	2,8	2,2	5,1	0,053
Enfermedad vascular periférica, %	6	9,7	14,4	< 0,0001
Historia de hemorragia, %	1	1,5	3,4	0,03
Estenosis aórtica moderada/grave, %	3	3,6	3,8	0,467
<b>Otros antecedentes</b>				
Insuficiencia renal crónica, %	2,6	4,9	9,3	< 0,0001
Diálisis, %	0,3	0,4	0,8	0,305
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, %	3,5	2,8	3,8	0,506
Fracción de eyección < 30%, %	4,5	4,9	8,3	0,055

	No-DM (n = 4867)	DM-NIR (n = 1208)	DM-IR (n = 238)	P
<b>Presentación clínica</b>				
Angina crónica, %	42,1	48,7	51,4	< 0,0001
SCASEST*, %	42,8	41,6	38,7	0,485
SCACEST <sup>‡</sup> , %	15,1	9,7	9,9	< 0,0001
<b>Tratamiento médico</b>				
Clopidogrel, %	72,3	76,2	80,5	0,002
Prasugrel, %	11,6	11,3	8,9	0,529
Ticagrelor, %	16,1	12,5	10,6	0,001
Inhibidores IIb/IIIa, %	3,8	2,1	2,5	0,009
Anticoagulación oral, %	4,7	5,2	10,2	0,001
<b>Extensión de la enfermedad coronaria</b>				< 0,0001
1 vaso, %	47	40,5	33,7	
2 vasos, %	31,3	33,5	32,7	
3 vasos, %	16,3	19,5	23,6	
TCl + múltiples vasos, %	5,4	6,5	10,1	
<b>Dispositivos implantados</b>				0,205
<i>Stents farmacológicos</i>				
Liberador de Everolimus, %	95,2	96,2	97,9	
Liberador de Zotarolimus, %	33,9	34,5	29,8	
Liberador de Sirolimus, %	30,3	31,1	36,1	
Otros, %	10	9,6	16	
Otros, %	21	20,9	16	
Stents convencionales, %	4,7	3,6	2,1	
Balón, %	0,1	0,2	0	
<b>Resultados del procedimiento</b>				
Angioplastia exitosa, %	97,6	97,4	97,5	0,929
Revascularización completa, %	75	67,7	62,7	< 0,0001
Complicaciones intraangioplastia <sup>μ</sup> , %	2,6	2,4	3,8	0,467

\* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. <sup>‡</sup>Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. <sup>μ</sup>Complicaciones intraangioplastia: disección residual, fenómeno de no-reflow, perforación coronaria, deformación del stent.

**Tabla 2.** Características del procedimiento

## Resultados clínicos

La tasa global de MACE al seguimiento promedio fue del 206%; se observó en el 19,6% de los pacientes No-DM y en el 23,9% de los pacientes DM (HR 1,24, IC 95% 1,12-1,41, p 0,001) (Figura 1A). Según la gravedad del trastorno metabólico, la tasa de MACE fue del 21,2% en los DM-NIR y del 37,8% en los DM-IR. En comparación a los No-DM, el riesgo ajustado de MACE al seguimiento promedio fue significativamente mayor en aquellos con DM-IR (HR 1,73, IC 95% 1,20-2,49, p 0,003), mientras que aquellos con DM-NIR presentaron un riesgo similar (HR 1,02, IC 95% 0,81-1,27, p 0,85) (Figura 1B; Tabla 3).

En la Tabla 3 se expresa la tasa acumulativa de eventos y el riesgo ajustado en cada una de las comparaciones. Puede observarse que el grupo de pacientes DM-IR presentó un riesgo mayor de mortalidad total, IAM y necesidad de nuevas revascularizaciones cuando se lo comparó con los No-DM y los DM-NIR.

En el análisis de los componentes individuales de la RVT se destacan las siguientes observaciones.

En comparación con los pacientes No-DM, tanto los DM-NIR como los DM-IR, mostraron un riesgo elevado de falla terapéutica en el vaso y la lesión diana (Tabla 3).

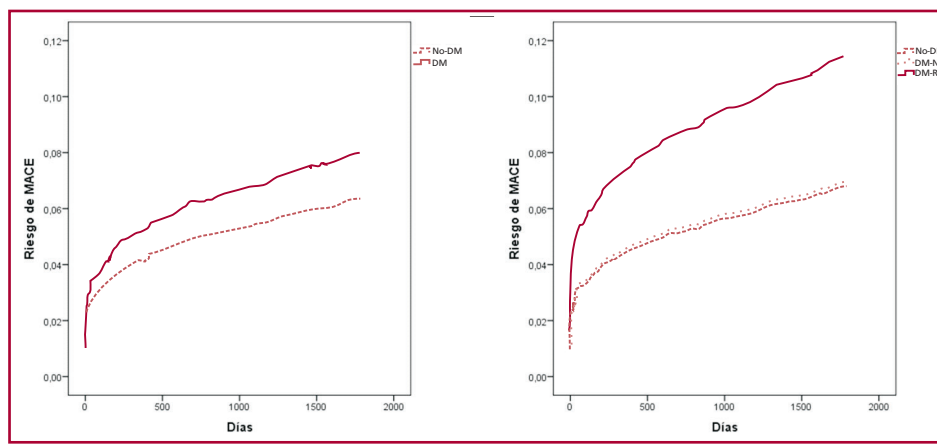
Con respecto a la TS, la incidencia global fue del 0,7%. En este caso el riesgo fue significativamente mayor en los pacientes DM-NIR y DM-IR en comparación con los No-DM. A su vez, los pacientes con DM-IR presentaron mayor riesgo de TS que los DM-NIR.

Se observó una interacción significativa entre el cuadro clínico y los pacientes diabéticos, con respecto a la incidencia de MACE (Figura 2). En pacientes con ACE, los pacientes con DM no presentaron mayor riesgo de eventos en comparación a los No-DM (OR 0,90, IC 95% 0,72-1,13, p 0,89). Sin embargo, en el marco de los SCA, los pacientes diabéticos presentaron un riesgo incrementado de MACE (OR 1,25, IC 95% 1,04-1,50, p 0,02) ( $p_{int}$  0,045).

## DISCUSIÓN

En este análisis con seguimiento a largo plazo de una población no seleccionada de pacientes tratados con

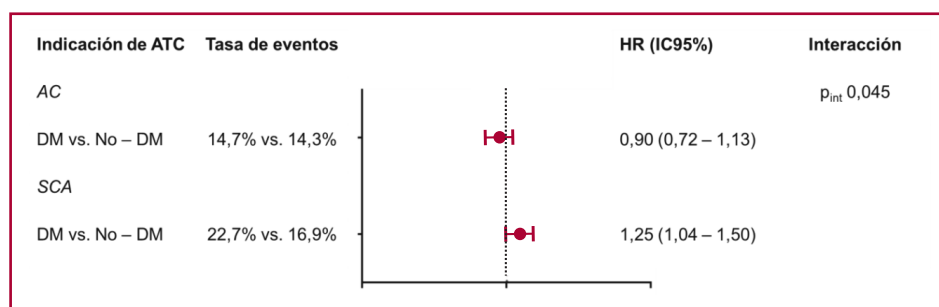
**Fig. 1.** Gráficos de riesgo ajustado de MACE al seguimiento promedio. En la Figura 1A se muestra la comparación entre los pacientes DM vs. No-DM. En la Figura 1B se muestra la comparación en función del status diabético, se observa un riesgo incrementado de eventos en los pacientes DM-IR. Por su parte, los pacientes con DM-NIR presentaron un riesgo semejante a los pacientes No-DM.



**Tabla 3.** Resultados clínicos

	Tasa de acumulativa de eventos				Hazard Ratio (IC95%)	
	No-DM (n = 4.867)	DM-NIR (n = 1.208)	DM-IR (n = 238)	DM-NIR vs. No-DM	DM-IR vs. No-DM	DM-IR vs. DM-NIR
MACE*, %	19,6	21,2	37,8	1,02 (0,8-1,3), p 0,8	1,7 (1,2-2,4), p 0,003	1,6 (1,1-2,5), p 0,015
Mortalidad, %	5,7	7,6	14,3	1,1 (0,9-1,5), p 0,3	3,1 (2,1-4,5), p < 0,0001	2,7 (1,8-4,2), p < 0,0001
IAM‡, %	3	2,6	5,1	0,7 (0,5-1,2), p 0,1	1,1 (0,6-2,2), p 0,8	1,5 (0,7-3,3), p 0,3
ACV‡, %	0,5	0,7	0,8	2,0 (0,8-4,8), p 0,1	1,9 (0,4-8,6), p 0,4	1,3 (0,3-6,2), p 0,7
RVT‡, %	12,9	13,1	23,1	1,0 (0,7-1,1), p 0,8	1,7 (1,2-2,3), p 0,001	1,9 (1,3-2,8), p < 0,0001
RVD‡, %	5,4	7,5	15,5	1,3 (0,9-1,7), p 0,09	2,8 (1,9-4,1), p < 0,0001	2,3 (1,4-3,5), p < 0,0001
RLD‡, %	2,9	4,1	9,7	1,6 (1,1-2,3), p 0,01	3,5 (2,1-5,9), p < 0,0001	2,2 (1,2-3,5), p 0,01
VNT‡, %	8	5,5	7,6	0,6 (0,5-0,8), p 0,002	0,8 (0,5-1,5), p 0,5	1,4 (0,7-2,6), p 0,3
TS+, %	0,4	1,5	3,8	4,1 (2,0-8,3), p < 0,0001	9,6 (3,8-24), p < 0,0001	2,46 (1,08-5,60), p 0,03
Sangrado mayor, %	1,2	1,7	2,1	1,11 (0,60-2,05), p 0,7	1,66 (0,55-4,79), p 0,4	1,24 (0,45-3,39), p 0,6

\* MACE: mortalidad/IAM/ACV/RVT; †IAM: infarto agudo de miocardio; ‡ACV: accidente cerebrovascular; †RVT: revascularización total; ‡RVD: revascularización del vaso diana; †RLD: revascularización de la lesión diana; ‡VNT: revascularización en vaso no tratado, †TS: trombosis del stent.



**Fig. 2.** Análisis de interacción entre diabetes y la ocurrencia de MACE en función de la indicación de la angioplastia coronaria, la cual resultó ser estadísticamente significativa ( $p_{int} 0,045$ ). AC: angina crónica. SCA: síndrome coronario agudo.

ATC, se destacan las siguientes observaciones: a) la prevalencia de DM es de casi el 23%; b) los pacientes diabéticos presentan mayor tasa de comorbilidades que los No-DM, particularmente los DM-IR; c) los pacientes con DM-IR presentaron un **riesgo elevado** de MACE en comparación con los pacientes No-DM y los DM-NIR

y d) los pacientes con DM-NIR presentaron un **riesgo similar** de MACE al de los pacientes No-DM.

La DM es una epidemia mundial favorecida por el rápido incremento de la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento poblacional. (11, 12) Sumado a la alta morbi-mortalidad (13, 14) y los altos costos de atención

relacionados (2, 3), el control de esta entidad representa un importante reto en salud pública.

Según la *Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo* publicada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina (15), para el año 2014 la prevalencia de la DM fue del 9,8%, lo que significó un incremento de un 13% con respecto al año 2005, y en el segmento de pacientes  $\geq 65$  años la prevalencia fue del 20,3%. En este análisis la edad promedio fue de casi 69 años y la prevalencia global de DM fue de aproximadamente 23%, el 83% DM-NIR y el 17% DM-IR.

La enfermedad coronaria en el paciente diabético se caracteriza por ser difusa y rápidamente progresiva. (8) En nuestra serie los pacientes diabéticos presentaron mayores tasas de enfermedad de múltiples vasos, con una prevalencia incrementada de enfermedad de TCI, como se describe en la Tabla 2. Se ha reportado que cuanto mayor es la gravedad del trastorno metabólico, mayor es la extensión de la enfermedad. En una población de 3.805 pacientes, se evidenció que los valores elevados de Hb glicosilada se asociaron de manera independiente con una mayor puntuación del *score* de SYNTAX. (9)

En nuestra serie de casos con un seguimiento a  $4,1 \pm 1,8$  años, el 20,6% de los pacientes desarrollaron al menos un evento cardiovascular. La tasa de MACE al seguimiento promedio fue significativamente mayor en los pacientes DM (23,9% vs. 19,6%,  $p < 0,001$ ). Esta tendencia ha sido reportada previamente y no se ha modificado significativamente con la implementación de *stents* farmacológicos de segunda generación. (16, 17) En este sentido, un estudio observacional que incluyó 3.026 pacientes tratados con *stents* farmacológicos de segunda generación comparó la evolución en pacientes con DM vs. No-DM. Entre sus resultados se destaca que los pacientes diabéticos presentaron un riesgo 1,4 veces mayor de MACE en comparación con los No-DM. (18)

De acuerdo con el estado diabético de la población, los pacientes con DM-IR presentaron un riesgo diferencial de MACE, en comparación con los DM-NIR y los No-DM. Este grupo presentó un perfil de riesgo cardiovascular más elevado, con mayor prevalencia de comorbilidades (Tabla 1).

Teniendo en cuenta estas diferencias significativas en las características basales, el riesgo ajustado de MACE ha sido casi 2 veces mayor en los DM-IR, en comparación con los demás grupos de estudio (Tabla 3, Figura 1). Es posible explicar el riesgo diferencial en este grupo de pacientes en función de una distribución desigual de los factores de riesgo cardiovascular, como así también en la fisiopatología de esta entidad que predispone a una mayor vulnerabilidad de la placa de ateroma [19], a su vez, a un estado protrombótico y proinflamatorio mediado por la insulina. (7, 20, 21)

Asimismo, esta mayor predisposición a desarrollar enfermedad aterosclerótica en forma sistémica, mitiga los efectos ventajosos de los dispositivos con acción focal, como es el caso de los *stents*. Estos resultados son similares a otros reportes de la literatura. (5, 18, 22-25) Según las estimaciones derivadas de un subanálisis del

registro SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) que incluyó 58.891 pacientes (19% diabéticos) los pacientes DM-IR presentaron un riesgo de MACE casi 2 veces mayor que los pacientes No-DM, hallazgos similares a los reportados en este trabajo. (5)

En la actualidad existe controversia en lo que respecta a la evolución de los pacientes DM-NIR en comparación a los No-DM. En nuestra investigación no hemos observado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes con respecto al riesgo de MACE al seguimiento alejado. En concordancia con estos resultados un subanálisis del estudio Tokyo-MD PCI sobre 1.866 pacientes, encontró que el riesgo de MACE a 3 años en los pacientes DM-NIR fue similar que en los No-DM. (23)

Por su parte Noman y col. observaron en una cohorte no seleccionada de 9.313 pacientes, que a largo plazo los pacientes DM-NIR no presentaban un riesgo diferencial en comparación con los No-DM (OR 1,15, IC 95% 0,89 – 1,49). (22) Por el contrario, el registro SCAAR evidenció que los pacientes DM-NIR se comportaron como un grupo de riesgo intermedio para MACE a aproximadamente 3 años entre los DM-IR y los No-DM (5), mientras que Pi y col. evidenciaron resultados similares en pacientes tratados exclusivamente con *stents* farmacológicos de segunda generación. (18)

Un meta-análisis reciente, realizado Li y col. que incluyó 12 estudios con un total de 52.451 pacientes, evidenció que los pacientes DM-NIR presentaban un riesgo 19% mayor de MACE, principalmente a expensas de una mayor tasa de RVD, sin diferencias significativas en términos de mortalidad. (26)

En la incidencia de MACE hemos observado una interacción significativa entre la diabetes y el cuadro clínico que motivó la ATC (Figura 2). Mientras que en pacientes estables no se observaron diferencias significativas, en pacientes con SCA el riesgo de eventos ha sido mayor en los pacientes con DM. En los diabéticos, la incidencia de SCA es de casi un 30% (27) y según se prevé, esta proporción aumentará con la expansión epidemiológica de la enfermedad. (28, 29)

En los pacientes con DM y SCA se ha reportado menor utilización de terapias basadas en la evidencia (30), con revascularizaciones menos frecuentes y mayor retraso a la misma desde el inicio del evento. (31) Además, a causa de las frecuentes presentaciones atípicas de los síntomas, se ha observado que los pacientes diabéticos, a menudo, se demoran en requerir atención médica. [32]

En una serie de 6.385 pacientes enrolados en *The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes* (EHS-ACS-II) observaron que los pacientes diabéticos con SCA presentaron un perfil de riesgo más elevado, con mayor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria. (30) Si bien la DM no fue un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, se observó mayor tasa de mortalidad en el seguimiento alejado.

Asimismo, un subanálisis del estudio *Framingham and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease II* (FRISC II) demostró que los pacientes diabéticos con SCA tenían mayor tasa de muerte o

IAM que los pacientes No-DM. (33) A su vez, los pacientes diabéticos presentaron mayor beneficio con una estrategia de revascularización precoz, con un NNT de 11 para prevenir una muerte o IAM, en comparación con un NNT de 32 para los No-DM.

La DM es un claro factor predisponente a nuevas revascularizaciones. (26, 34) En nuestra serie, los pacientes DM-IR presentaron un riesgo incrementado de nuevas revascularizaciones, mientras que no se observaron diferencias significativas entre los DM-NIR y los No-DM (Tabla 3). Mientras los primeros presentaron mayor riesgo de falla en las lesiones tratadas (RVD y de RLD), los No-DM presentaron mayor riesgo de nuevas revascularizaciones en el VNT. La implementación de *stents* farmacológicos de segunda generación ha logrado mejorar significativamente los resultados de la angioplastia coronaria, con una reducción en las tasas de reestenosis clínica y angiográfica en comparación con los *stents* farmacológicos de primera generación. (35-37)

Si bien existe controversia sobre el dispositivo más adecuado en los pacientes diabéticos, un metaanálisis, conducido por Bangalore et al., que incluyó 42 estudios con 22.844 pacientes demostró que en estos pacientes, los *stents* farmacológicos en general presentaron una reducción significativa en la necesidad de nuevas revascularizaciones en comparación con los *stents* convencionales, mientras que los *stents* liberadores de everolimus fueron los dispositivos más seguros y eficaces. (38)

Con respecto a la TS, se observó un riesgo incrementado en los pacientes con DM en general, con tasas particularmente elevadas en el grupo de pacientes con DM-IR (Tabla 3). Sin embargo, la evidencia al respecto es controversial. Algunos reportes sugieren un riesgo exclusivamente elevado en el grupo de pacientes con DM-IR (18, 22), mientras que otros autores han reportado un riesgo similar entre los tres grupos. (23, 25) Un aspecto que hay que tener en cuenta es que la utilización de antiagregantes plaquetarios más potentes que el clopidogrel ha logrado reducir las tasas de TS (39, 40), lo que podría ser especialmente útil en el estado proinflamatorio de los pacientes diabéticos. Sin embargo, al igual que en nuestra experiencia, numerosas series han reportado que el clopidogrel es el antiagregante plaquetario que se utiliza con mayor frecuencia en esta población.

### Limitaciones

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones dignas de mención. En primer lugar, se destacan las limitaciones inherentes a las comparaciones no aleatorizadas, como el sesgo de selección, la distribución heterogénea de los factores de riesgo y la existencia posible de factores confundidores no medidos, incluso tras realizar un análisis multivariado ajustado por las diferencias identificadas.

Nuestro estudio está dedicado a evaluar el impacto que presenta la DM según el tratamiento o no con insulina en pacientes tratados únicamente con ATC en la era actual (de 2009 al presente). Por lo tanto, los pacientes (diabéticos o no) que recibieron tratamiento médico o cirugía de revascularización miocárdica no están incluidos en

este análisis. Nuestros resultados no permiten realizar inferencias al respecto.

En nuestro centro no realizamos en forma sistemática una CCG de seguimiento ante la falta de evidencia que demuestre beneficios clínicos en el seguimiento a largo plazo. Por ese motivo, en la evaluación de la reestenosis *intrastent*, solo se detectaron los casos clínicamente relevantes.

Finalmente, los datos respecto al tipo de agente hipoglucemiante oral, o la duración y la dosis del tratamiento con insulina, no se encuentran disponibles en nuestra base de datos.

### CONCLUSIÓN

En nuestra serie de casos no seleccionados tratados con angioplastia coronaria y seguimiento a largo plazo, los pacientes diabéticos presentaron un riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores, como así también, de eventos relacionados con el implante de *stents* coronarios (reestenosis *intrastent* y trombosis *intrastent*). Este riesgo se observó particularmente incrementado en pacientes DM-IR. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en el riesgo de eventos entre los pacientes DM-NIR y los No-DM. Estos resultados podrían contribuir a la individualización en la toma de decisiones sobre la estrategia de revascularización más adecuada en cada paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30. <http://doi.org/gc5rkx>
2. American Diabetic Association: National diabetes fact sheet, diabetes statistics. Available at <http://www.Diabetes.Org/diabetes-basics/statistics>.
3. American Diabetic Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033-46. <http://doi.org/gc5rkx>
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8. <http://doi.org/bjn4q5>
5. Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, Norhammar A. High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002328. <http://doi.org/f3pdp8>
6. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:75-86. <http://doi.org/bz8gvf>
7. Martínez SC, Holmes DR. Controversies surrounding percutaneous coronary intervention in the diabetic patient. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:633-48. <http://doi.org/c9qp>
8. Chu ZG, Yang ZG, Dong ZH, Zhu ZY, Peng LQ, Shao H, et al. Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: Evaluation with CT angiography. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:74. <http://doi.org/dcbrhr>
9. Ma J, Wang X, Wang Y, Zhao Y, Gao M, Li X. The relationship between glycosylated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus. *PLoS One* 2014 Mar 21;9:e91972. <http://doi.org/c9qq>

10. García-García HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137:2635-50. <http://doi.org/gdq27k>
11. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;120:212-20. <http://doi.org/dmzgwp>
12. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40. <http://doi.org/b78frm>
13. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54. <http://doi.org/djm953>
14. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:643-56. <http://doi.org/c9d66h>
15. Galante M, Konfino J, Ondarsuhu D, Goldberg L, O'Donnell V, Begue C, et al. Principales resultados de la tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2015;6: 22-9
16. D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, de la Torre et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013;167:575-84. <http://doi.org/f2zxp>
17. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007;93:1577-83. <http://doi.org/bmqbnh>
18. Pi SH, Rhee TM, Lee JM, Hwang D, Park J, Park TK, et al. Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus According to Insulin Treatment After Percutaneous Coronary Intervention in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era. *Am J Cardiol* 2018;121:1505-11. <http://doi.org/gdt8d3>
19. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2052-2059. <http://doi.org/c9qr>
20. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012;15:635-45. <http://doi.org/f3xwq>
21. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7. <http://doi.org/dqbdcz>
22. Noman A, Balasubramaniam K, Alhous MH, Lee K, Jesudason P, Rashid M, et al. Mortality after percutaneous coronary revascularization: Prior cardiovascular risk factor control and improved outcomes in patients with diabetes mellitus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:1195-1204. <http://doi.org/f9jx57>
23. Konishi Y, Ashikaga T, Sasaoka T, Kurihara K, Yoshikawa S, Isobe M. Comparison of outcomes after everolimus-eluting stent implantation in diabetic versus non-diabetic patients in the Tokyo-MD PCI study. *J Cardiol* 2016;67:241-7. <http://doi.org/f8m859>
24. Bartorelli AL, Egidio Assenza G, Abizaid A, Banning A, Dzavik V, Ellis S, et al. One-year clinical outcomes after sirolimus-eluting coronary stent implantation in diabetics enrolled in the worldwide e-SELECT registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:52-62. <http://doi.org/c9qs>
25. Wiemer M, Danzi GB, West N, Voudris V, Koning R, Hoffmann S, et al. Drug-eluting stents with biodegradable polymer for the treatment of patients with diabetes mellitus: clinical outcome at 2 years in a large population of patients. *Med Devices (Auckl)* 2015;8:153-60. <http://doi.org/c9qt>
26. Li N, Yang YG, Chen MH. Comparing the adverse clinical outcomes in patients with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus and patients without type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:238. <http://doi.org/c9qv>
27. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2013;165:918-25.e2. <http://doi.org/f237gt>
28. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J, et al. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:363-5. <http://doi.org/bsgbg5>
29. Arnold SV, Stolker JM, Lipska KJ, Jones PG, Spertus JA, McGuire DK, et al. Recognition of incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:260-7. <http://doi.org/f3mwv2>
30. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y, et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772-8. <http://doi.org/d5czts>
31. Ting HH, Chen AY, Roe MT, et al. Delay from symptom onset to hospital presentation for patients with non ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2010;170:1834-41. <http://doi.org/b44fx5>
32. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2004;164:1457-63. <http://doi.org/d5xg98>
33. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-91. <http://doi.org/cggw5z>
34. Fröbert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindbäck J, Stenestrand U, James SK, et al. Differences in restenosis rate with different drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1660-7. <http://doi.org/dqvnvh>
35. Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT, et al. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1778-83. <http://doi.org/c8vm25>
36. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903-13. <http://doi.org/cf7chk>
37. Piccolo R, Pilgrim T, Heg D, Franzone A, Rat-Wirtzler J, Räber L, et al. Comparative effectiveness and safety of new-generation versus early-generation drug-eluting stents according to complexity of coronary artery disease: a patient-level pooled analysis of 6,081 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1657-6. <http://doi.org/f74vhx>
38. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ* 2012;345:e5170. <http://doi.org/gb3r6c>
39. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. <http://doi.org/cw5mfq>
40. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <http://doi.org/d2spwt>