

## Editorial

# Cardiopatía diabética y cardiología intervencionista: ¿cómo se puede mejorar los resultados clínicos? Revascularización guiada por parámetros hemodinámicos (reserva de flujo fraccional)

## Diabetic Heart Disease and Interventional Cardiology: How Can Clinical Outcomes Be Improved? Revascularization Guided by Hemodynamic Parameters (Fractional Flow Reserve)

Ashwin Nathan y Laura Mauri\*

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 11 de abril de 2013

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad cada vez más frecuente, con una prevalencia estimada superior al 15% en todo el mundo. Los pacientes con DM presentan un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, con un incremento simultáneo de la morbimortalidad cardiovascular. Esto hace que estos pacientes constituyan un 20-30% del total de casos tratados con técnicas de revascularización en el mundo. Los avances en la seguridad y el éxito técnico de la intervención coronaria percutánea (ICP), junto con la preferencia por métodos menos invasivos, han contribuido al aumento significativo de las ICP en pacientes con DM. Sin embargo, la DM es un contexto complejo para el tratamiento de la enfermedad coronaria, con efectos fisiológicos conocidos, como disfunción endotelial, estado protrombótico y desarrollo acelerado de placa aterosclerótica. Estas características, y la propia DM, comportan un aumento del riesgo de que el resultado cardiovascular sea adverso.

La enfermedad multivaso es frecuente en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, lo que obliga a considerar la estrategia de vascularización óptima. Son pocos los estudios que han investigado la diferencia de resultados entre la ICP y la cirugía de *bypass* aortocoronario (CABG) de manera específica en pacientes con DM. Hasta la fecha, el ensayo más amplio dedicado al estudio de la revascularización en pacientes con DM y enfermedad multivaso es el FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*)<sup>1</sup>. Se trata de un ensayo controlado y aleatorizado en el que se comparan los resultados de la ICP con los de la CABG en pacientes con DM y enfermedad multivaso. En ese estudio se incluyó a pacientes con DM para los que era necesario revascularizar, que presentaban una enfermedad multivaso demostrada angiográficamente y lesiones susceptibles de tratamiento con ICP o CABG, y se los asignó aleatoriamente a una de esas técnicas. El objetivo principal (mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio [IM] no mortal o ictus no mortal) a los 5 años fue más

frecuente en los pacientes tratados con ICP que en los tratados con CABG (el 26,6 frente al 18,7%;  $p = 0,005$ ). De entre los diversos componentes individuales del objetivo principal, se observó un aumento significativo del riesgo a largo plazo de mortalidad por cualquier causa e IM no mortales con la ICP en comparación con la CABG. Sin embargo, la CABG se asoció a un aumento del riesgo de ictus no mortal. Además, la gravedad del ictus en el grupo de CABG tuvo el doble de probabilidad de causar una discapacidad grave que la de los ictus aparecidos en el grupo de ICP.

El ensayo FREEDOM<sup>1</sup> ha validado en gran parte los resultados de otros estudios más pequeños, análisis de subgrupos y metanálisis cuyo objetivo era comparar los métodos de revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad de múltiples vasos. El ensayo aleatorizado CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes trial*) que comparó la ICP con la CABG, aun siendo de menor tamaño, se centró también en los pacientes diabéticos, de los que un porcentaje significativo tenía enfermedad multivaso<sup>2</sup>. Aunque el estudio se interrumpió prematuramente a causa de la falta de financiación, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 1 año. Sin embargo, al igual que en el ensayo FREEDOM, el estudio mostró un aumento del riesgo de ictus en el grupo de CABG. Al mismo tiempo, aunque a la mayoría de los pacientes en este ensayo se les implantaron *stents* liberadores de fármacos (SLF), se observó un aumento significativo de la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización con ICP. En el ensayo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery*) se incluyó a 1.800 pacientes con enfermedad multivaso o del tronco común (de los que 1.709 tenían enfermedad multivaso) a los que se asignó aleatoriamente a ICP con SLF o a CABG; un 30% de los pacientes presentaban DM<sup>3</sup>. En el ensayo SYNTAX, el objetivo fue la revascularización completa en ambos grupos de estudio; el número medio de vasos tratados y los *stents* utilizados en los pacientes tratados con ICP por enfermedad del tronco común o lesiones multivaso fue 3,6 y 4,6, respectivamente. Los resultados a 1 año no mostraron diferencias entre los grupos de estudio con ICP y con CABG en cuanto a la mortalidad por cualquier causa o el IM. Sin embargo, se observaron unas tasas significativamente superiores de eventos

\* Autor para correspondencia: Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, Estados Unidos.

Correo electrónico: lmauri1@partners.org (L. Mauri).

adversos cardiovasculares mayores y de eventos cerebrovasculares con la ICP, atribuibles principalmente a las tasas significativamente superiores de revascularización de la lesión diana en el grupo de ICP. Los resultados a 3 años fueron similares, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a la mortalidad por todas las causas, y una elevación persistente de la tasa de revascularización de la lesión diana asociada a la ICP<sup>4</sup>. El análisis de subgrupos de los pacientes con DM puso de relieve la ausencia de diferencias en el objetivo clínico combinado (mortalidad por cualquier causa, IM no mortal e ictus no mortal a los 3 años), pero mostró un riesgo de nueva revascularización con la ICP significativamente superior que con la CABG<sup>5</sup>. Estos resultados dependían de la puntuación SYNTAX, un sistema de puntuación angiográfica para cuantificar la complejidad de la ICP. Para las puntuaciones SYNTAX bajas ( $\leq 22$ ), no hubo diferencias significativas en cuanto al objetivo principal, pero para las puntuaciones SYNTAX altas ( $> 33$ ), las tasas de eventos adversos cardiovasculares mayores y de eventos cerebrovasculares fueron más bajas, tanto con DM como sin ella.

Se observaron unos resultados similares, que indicaban un beneficio tardío en la supervivencia en relación con la CABG en los pacientes con enfermedad multivaso, en un análisis de subgrupos no especificado en el protocolo del ensayo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), un estudio de referencia para intentar comparar la revascularización con CABG o con la antigua angioplastia simple con balón. De los más de 1.800 pacientes incluidos en la asignación aleatoria, aproximadamente un 20% eran diabéticos y un 40% tenía afección de tres vasos. Sólo se incluyó en la asignación aleatoria a pacientes en los que era probable obtener una revascularización completa mediante CABG o ICP. Los resultados obtenidos a 10 años en los pacientes con DM mostraron un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo con CABG, en comparación con la antigua angioplastia simple con balón<sup>6</sup>. Se propuso que estaba relacionado con la prevención de las muertes por rotura espontánea de placa e IM. El estudio BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Randomized Trial*) es un ensayo aleatorizado de diseño factorial  $2 \times 2$ , diseñado para comparar la revascularización con tratamiento médico óptimo frente a la revascularización sola en pacientes con DM2 como análisis principal<sup>7</sup>. Se estratificó a los pacientes según el modo de revascularización preferido: CABG o ICP. El grupo de CABG, al contrario que el grupo de ICP, mostró beneficio en cuanto a mortalidad superior en el grupo de revascularización en comparación con el grupo de tratamiento médico. No se pudo determinar si se debía a un mayor grado de enfermedad en los pacientes para los que se planteaba una posible CABG o si se trataba de un beneficio aportado por el tratamiento con CABG en comparación con la ICP, debido a la falta de asignación aleatoria entre los dos tipos de revascularización.

Se llevó a cabo un metanálisis de 10 ensayos clínicos iniciales para evaluar los resultados de la ICP en comparación con los de la CABG en pacientes con DM<sup>8</sup>. Los análisis conjuntos de varios ensayos de referencia pusieron de manifiesto un riesgo de mortalidad sustancialmente inferior asociado a la CABG en los pacientes con DM. Es importante señalar que la mayoría de estos estudios utilizaron sólo angioplastia, ya que se realizaron antes de que se introdujera el uso de *stents* o SLF. Sin embargo, el objetivo de revascularización completa con ICP o con CABG fue similar al de los estudios modernos de la ICP en comparación con CABG.

Aunque estos resultados ayudan respecto a la elección del tratamiento, los enfoques terapéuticos utilizados para la ICP y la CABG en todos estos estudios se han centrado básicamente en la estrategia de revascularización completa. Hasta la publicación del estudio FAME (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation*), no había ningún ensayo aleatorizado que definiera la revascularización completa como estrategia ideal para la CABG o la ICP. Los datos que respaldan la revascularización

completa de todas las lesiones angiográficas en el tratamiento de la enfermedad multivaso con ICP o con CABG son observacionales (no aleatorizados); por consiguiente, tienen la limitación de un sesgo de selección de los pacientes en que la revascularización plena es factible, cuyo riesgo de eventos adversos durante la intervención y en el futuro es también inferior. El concepto de un tratamiento dirigido a los vasos con estenosis fisiológicamente significativas y no sólo de las estenosis angiográficamente significativas podría permitir mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad multivaso tratados con ICP o CABG.

La técnica de la reserva del flujo fraccional (RFF) utiliza la colocación de una guía de determinación de presión a través de una lesión potencialmente significativa y, en condiciones de flujo sanguíneo coronario máximo, determina el cociente de la presión distal respecto a la presión previa a la lesión o a una serie de lesiones secuenciales en una determinada arteria. En comparación con la angiografía tradicional, que solamente puede proporcionar una evaluación anatómica, la RFF aporta una evaluación funcional de la presencia de reducción del flujo y se ha demostrado que esto muestra buena correlación con la isquemia detectada mediante gammagrafía nuclear. En el ensayo FAME se intentó evaluar la utilidad clínica de la RFF comparando la angiografía con la guía de RFF para la selección de las lesiones durante la ICP con SLF en más de 1.000 pacientes, de los que un 25% tenía DM<sup>9</sup>. Se consideró que sólo las lesiones con una RFF  $< 0,8$  justificaban una ICP en el grupo de RFF. La guía de RFF hizo que en total se trataran con *stents* menos lesiones, y un análisis a los 2 años mostró una reducción significativa de la mortalidad y los IM con el empleo de la RFF en comparación con la guía angiográfica simple; esto no sólo corroboró el beneficio fisiológico aportado por la RFF, sino también las ventajas en cuanto a morbilidad y mortalidad que proporcionaba el uso de *stents* en lesiones fisiológicamente relevantes.

En el reciente ensayo FAME2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*), se ha evaluado el uso de la RFF como guía del tratamiento en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable para prevenir las revascularizaciones de urgencia en el futuro<sup>10</sup>. Las lesiones en que se determinó una RFF  $< 0,8$  se asignaron aleatoriamente a revascularización con SLF o al mejor tratamiento médico disponible. La inclusión de pacientes se detuvo prematuramente a causa de la mayor tasa de episodios del objetivo principal (muerte, IM o revascularización de urgencia) en el grupo de tratamiento médico, como consecuencia principalmente de los episodios de revascularización. Debido a la interrupción prematura de la inclusión de pacientes a causa de las diferencias en los resultados clínicos, no se dispuso de análisis de supervivencia a largo plazo en los pacientes del ensayo FAME2, aunque sería de inestimable valor en la evaluación de la necesidad de revascularización en la enfermedad coronaria estable. De todos modos, el ensayo FAME2 ha estimulado el interés por la hipótesis de que la selección de las lesiones estables, aunque fisiológicamente relevantes, podría asociarse a una reducción de los episodios agudos de revascularización, algunos de los cuales se asociaron a síndromes coronarios agudos en este ensayo. Además, el diseño del ensayo, con el empleo de la guía de RFF en vez de la revascularización completa guiada por angiografía, contrasta con el de otros en que se ha comparado el tratamiento médico con la ICP junto con tratamiento médico, como el ensayo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)<sup>11</sup>.

Ha habido estudios más pequeños en los que se ha investigado el uso de RFF como guía para la revascularización quirúrgica. Se llevó a cabo un estudio en 168 pacientes elegibles para quienes se había programado una CABG, en el que se realizaron determinaciones de la RFF de todos los pacientes antes de la intervención quirúrgica<sup>12</sup>. En el análisis a 1 año, las lesiones

tratadas que tenían RFF inicial  $< 0,75$  presentaron una incidencia de oclusión del injerto inferior a la de las lesiones no significativas.

Si se analizan conjuntamente, estos datos indican que la RFF aporta ciertamente ventajas en la selección de las lesiones para la ICP, y está justificado realizar nuevos estudios en pacientes tratados con CABG. Sin embargo, hasta la fecha, no ha habido ningún ensayo importante en el que se haya investigado el uso de la RFF para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con DM.

Hay otros factores que hacen que la cuestión sea más compleja, puesto que la ICP y la CABG son abordajes terapéuticos básicamente diferentes del mismo problema. La ICP, que tiene sus orígenes en la antigua angioplastia simple con balón, es una solución focal y no se diseñó para abordar la morbilidad asociada a la aparición de nuevas placas. Los avances que se han producido en la ICP durante la última década han girado en torno a la optimización de las tasas de éxito agudo del tratamiento y la reducción de las reestenosis al mínimo, cuestiones ambas que corresponden a fenómenos locales. En cambio, la CABG es una terapia regional que ha demostrado ser más beneficiosa que las terapias locales en zonas de alto riesgo de trombosis aguda con terapias locales<sup>13</sup>. Los SLF han aportado beneficio a los pacientes con DM al reducir sustancialmente las reestenosis y la necesidad de nuevas intervenciones sobre la lesión tratada con el *stent*, que constituían un importante problema en los pacientes diabéticos tratados con *stents* metálicos sin recubrimiento<sup>14</sup>. La mejora de la seguridad y la durabilidad del tratamiento de lesiones más complejas ha abierto el camino a los cardiólogos intervencionistas para conseguir una revascularización más completa.

La estrategia de guía de RFF para la ICP puede tener su máxima repercusión en estos factores locales, al evitar complicaciones de reestenosis relacionadas con el tratamiento de las lesiones angiográficamente significativas, pero no fisiológicamente significativas en la ICP, y evitar los problemas de la progresión acelerada de la placa en los vasos nativos o la degeneración de los injertos de vena safena en la CABG. El uso de la guía de RFF puede mejorar los resultados en los pacientes diabéticos con enfermedad multivascular tratados con ICP.

Sin embargo, queda abierta la cuestión de si una estrategia de este tipo puede reducir la distancia existente en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes diabéticos tratados con ICP y los tratados con CABG, lo que depende de las repercusiones de estas intervenciones en la progresión de la aterosclerosis y la posible protección que cada estrategia de revascularización ofrece frente a las manifestaciones clínicas de la rotura de una nueva placa.

Quedaría por esclarecer si un tratamiento dirigido utilizado previamente puede usarse en toda la vasculatura coronaria y así prevenir la rotura de una placa inestable, en especial en los pacientes con DM con un riesgo de progresión de la enfermedad y rotura espontánea de la placa superior a la media. La magnitud de la distancia existente entre los resultados de las estrategias de revascularización puede depender también del grado en que el tratamiento médico pueda reducir de modo completo el riesgo total de rotura de placas. Los tratamientos médicos con que se ha demostrado una reducción del riesgo de futuras roturas de placa (antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la HMG-CoA reductasa) y la modificación de factores de riesgo son terapias ideales, puesto que influyen favorablemente en todo el árbol coronario y no sólo en focos o regiones específicas y, por consiguiente, siguen siendo necesarios e importantes sea cual sea la estrategia de revascularización utilizada. En los resultados de los ensayos resumidos según los objetivos principales combinados, subyacen compensaciones complejas entre las diferentes estrategias de

tratamiento. La forma en que pacientes y médicos ponderan distintos resultados clínicos (mortalidad temprana frente a mortalidad tardía, ictus periintervención, necesidad de nuevas intervenciones, alivio de la angina y calidad de vida) continuará impulsando la toma de decisiones informadas del paciente, con la ayuda de todos los miembros del equipo clínico, incluidos el internista, el cardiólogo general, el cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiaco. La posibilidad de seleccionar las lesiones funcionalmente significativas puede no sólo reducir la aparición de eventos cardiacos adversos, sino también mejorar resultados clínicos importantes para el paciente, como el alivio de la angina, y puede evitar intervenciones innecesarias. Así pues, se debe considerar el método de RFF como una estrategia de tratamiento principal en los pacientes estudiados con enfermedad multivascular. Al permitir una selección más racional de las lesiones en función de la fisiología y no simplemente de la angiografía, la RFF podría mejorar ciertamente los resultados en los pacientes diabéticos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;(Nov) [Epub ahead of print].
- Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, De Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:432-40.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961-72.
- Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stähle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2125-34.
- Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:2140-6.
- BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1600-6.
- Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2 D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-15.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1190-7.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:177-84.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
- Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2093-7.
- Jeon C, Candia SC, Wang JC, Holper EM, Ammerer M, Kuntz RE, et al. Relative spatial distributions of coronary artery bypass graft insertion and acute thrombosis: a model for protection from acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2010;160:195-201.
- 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.