

De la enfermedad multivaso compleja a la salud cardiovascular

Valentín Fuster

Mount Sinai Medical Center. Nueva York. Estados Unidos.

El desarrollo de los *stents* farmacoactivos ha generado grandes expectativas sobre las posibilidades de la intervención coronaria percutánea en la revascularización de los pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco común. Sin embargo, los resultados recientes del estudio clínico SYNTAX demuestran que la cirugía de revascularización se asocia a tasas inferiores de reestenosis y reduce la incidencia de episodios cardiovasculares mayores cuando se la compara con los *stents* farmacoactivos. Este estudio utiliza un índice que cuantifica la gravedad de la coronariopatía a partir de una serie de criterios anatómicos de complejidad de la lesión (*score* SYNTAX). Los resultados del estudio indican que cuanto más alto es este índice (es decir, lesiones más complejas), mayores son las ventajas de la cirugía. Otros trabajos recientes (PROSPECT, FAME) han estudiado mediante imagen la historia natural del síndrome coronario agudo o el papel que tienen los parámetros funcionales en la identificación de las placas vulnerables que pueden dar lugar a complicaciones en el seguimiento. El conjunto de las evidencias obtenidas demuestra que el abordaje de la enfermedad compleja debe tener en cuenta criterios anatómicos y estructurales de las lesiones, así como parámetros funcionales, y que las técnicas de imagen altamente resolutivas son esenciales para establecer el perfil de riesgo individual y el beneficio potencial del tratamiento. En el caso de los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, los resultados del estudio FREEDOM (actualmente en marcha) pueden ser decisivos para integrar estos conocimientos y definir el manejo óptimo de este grupo de pacientes en riesgo.

Palabras clave: *Stents farmacoactivos. Enfermedad multivaso. Cardiopatía isquémica. Revascularización. Diabetes mellitus.*

From Complex Multivessel Disease to Cardiovascular Health

The development of drug-eluting stents has raised great hopes that percutaneous coronary intervention has a potential role in the revascularization of patients with three-vessel disease and left main coronary artery disease. However, recent results from the SYNTAX clinical trial have shown that, compared with drug-eluting stents, bypass surgery is associated with a lower restenosis rate and a reduced incidence of major cardiovascular events. This study used an index that quantifies the severity of coronary artery disease on the basis of a number of anatomical criteria of lesion complexity (i.e. the SYNTAX score). The study results indicate that the higher the index (i.e. the more complex the lesion), the greater the benefits of surgery. Other recent studies (e.g. PROSPECT and FAME) have used imaging to investigate the natural history of acute coronary syndrome, or the role of functional parameters in identifying vulnerable plaque that can lead to complications during follow-up. The sum of the evidence available shows that therapeutic approaches to complex disease should take into account both the anatomical and structural characteristics of lesions, as well as functional parameters, and that high-resolution imaging techniques are essential for establishing both an individual's risk profile and the potential benefits of treatment. In diabetic patients with multivessel disease, the results of the FREEDOM study (currently ongoing) could be crucial for incorporating this new knowledge into practice and for defining the optimum management for this group of high-risk patients.

Key words: *Drug-eluting stents. Multivessel disease. Ischemic heart disease. Revascularization. Diabetes mellitus.*

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista histórico, cabe destacar tres momentos cruciales en el manejo de la enfermedad arterial coronaria que han significado un avance cualitativo en la supervivencia y el pronóstico de los enfermos con cardiopatía isquémica: en

1967 se realizaron las primeras intervenciones quirúrgicas de revascularización mediante *bypass* aortocoronario con circulación extracorpórea; en 1977 se comenzó a realizar la revascularización de forma percutánea utilizando catéteres balón, y durante la primera década del siglo XXI se han producido el desarrollo y el uso generalizado de los *stents* farmacoactivos. En 2008 se realizó el primer gran estudio clínico que examina el papel de estos *stents* en pacientes con enfermedad multivaso.

Con la implantación de la angioplastia primaria en pacientes con cardiopatía isquémica, se establece

Correspondencia: Dr. V. Fuster.
Mount Sinai Medical Center.
1 Gustave L. Levy Place. Box 1030. New York. NY 10029-6574.
Estados Unidos.

un debate que se ha extendido durante las últimas décadas y ha tratado de elucidar, mediante diversos estudios clínicos y registros, cuál de las dos estrategias, cirugía o intervención percutánea, es más adecuada en términos de beneficio clínico/riesgo. La angioplastia ha dado muy buenos resultados en los pacientes con función ventricular izquierda preservada y enfermedad de uno o dos vasos. Sin embargo, las tasas de reestenosis en los pacientes con enfermedad compleja han sido superiores a las obtenidas después de la cirugía y han reducido las expectativas de éxito tras la intervención percutánea en este grupo de pacientes. El desarrollo de los *stents* farmacoactivos, capaces de liberar principios activos (antiproliferativos, antiinflamatorios e inmunodepresores) de forma controlada en la zona de la lesión coronaria, hizo pensar que el problema de la mayor tasa de reestenosis asociada a la intervención percutánea se había resuelto. De hecho, los *stents* de última generación son el resultado de un trabajo de investigación exhaustivo —con el fin de identificar los principios activos más eficaces para inhibir la proliferación neointimal, la frecuencia de trombosis en el *stent* y la necesidad de realizar nuevas revascularizaciones— y un gran desarrollo tecnológico encaminado a conseguir polímeros adecuados capaces de liberar fármacos de forma controlada en la pared arterial. Con la aparición de estos nuevos dispositivos, el debate entre cirujanos y hemodinamistas se ha trasladado al ámbito de la enfermedad compleja, ya que incluso en estas condiciones los *stents* farmacoactivos parecen ofrecer resultados prometedores.

STENTS FARMACOACTIVOS EN LA ENFERMEDAD MULTIVASO: RESULTADOS DEL ESTUDIO SYNTAX

En el inicio de la era de los *stents* farmacoactivos, los resultados indicaban de forma clara que las tasas de revascularización se habían reducido drásticamente respecto a las que se producían tras la implantación de un *stent* metálico convencional¹ (fig. 1). Simultáneamente a la publicación de los resultados obtenidos en los primeros estudios clínicos y metaanálisis, en el estado de Nueva York se estaba realizando un registro de pacientes con enfermedad multivaso en el que se comparaba, entre otras variables, la tasa de revascularización en pacientes portadores de un *stent* farmacoactivo con la tasa de revascularización observada después de la cirugía. Los resultados de este gran registro han sido diferentes de los que se habían obtenido en los estudios clínicos que incluían a pacientes con enfermedad simple, y han demostrado de forma inequívoca que el uso de *stents* farmacoactivos está asociado a una tasa de reestenosis inesperadamente alta en pacientes con enfermedad multivaso² (fig. 2). Además, los pacientes del grupo quirúrgico han presentado tasas inferiores de mortalidad y reinfarcto. Estos resultados demuestran que, en los pacientes con enfermedad compleja, los resultados de la cirugía siguen siendo superiores a los de la intervención coronaria percutánea en supervivencia, episodios cardíacos mayores y necesidad de repetir la revascularización².

Estas evidencias han servido de base para diseñar tres grandes estudios clínicos que tienen la finalidad

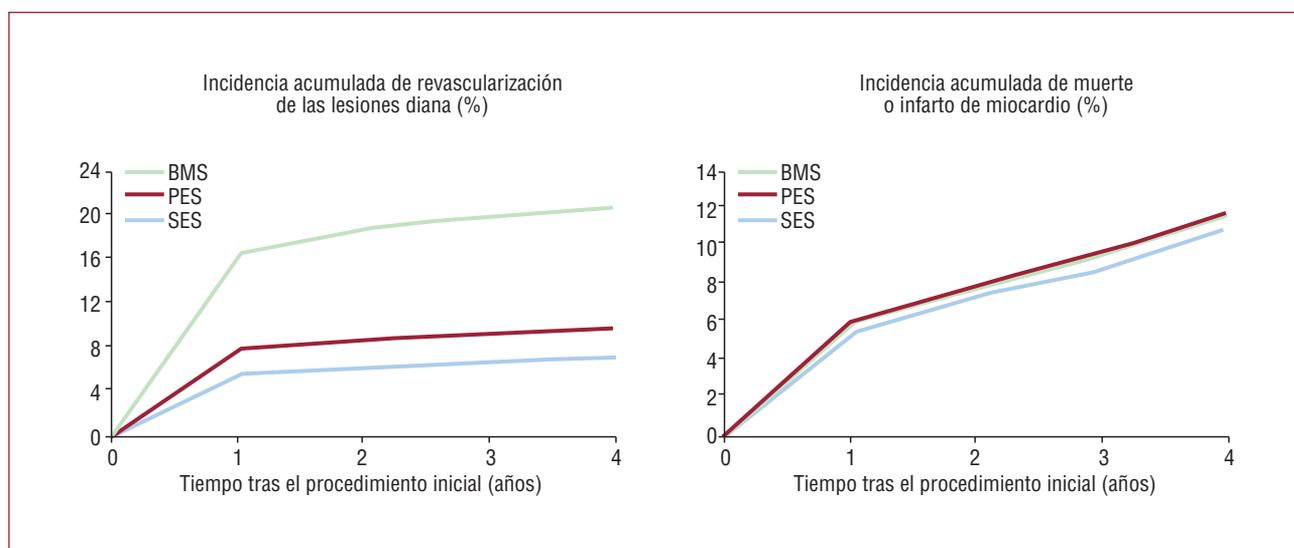
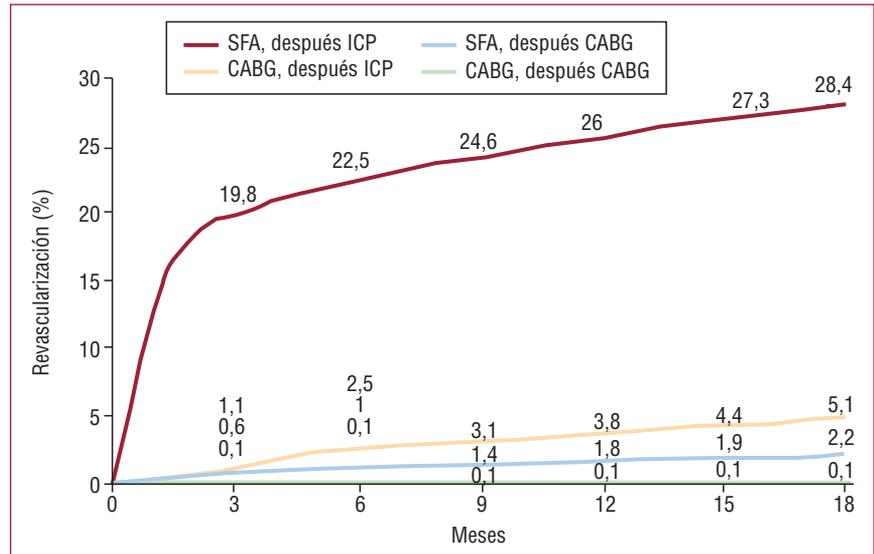


Fig. 1. Seguimiento a largo plazo de la tasa de revascularización de la lesión diana y de la incidencia de muerte o infarto de miocardio en pacientes portadores de un *stent* metálico convencional (BMS), un *stent* liberador de sirolimus (SES) o un *stent* liberador de paclitaxel (PES). Los resultados corresponden a un metaanálisis que incluyó datos de 38 estudios clínicos, e indican una clara reducción de la necesidad de revascularización en los pacientes portadores de *stents* farmacoactivos, sin que se observen diferencias en la tasa de infarto de miocardio o muerte entre los distintos grupos (modificada de Stettler et al¹).

Fig. 2. Tasa de revascularización durante 18 meses de seguimiento en pacientes con enfermedad multivaso que recibieron una de las siguientes combinaciones terapéuticas: *a*) pacientes portadores de un *stent* farmacoadactivo (SFA) que volvieron a someterse a intervención coronaria percutánea; *b*) pacientes operados que después se sometieron a intervención coronaria percutánea para implantación de un SFA; *c*) pacientes portadores de SFA que fueron operados después, y *d*) pacientes operados que volvieron a someterse a cirugía de revascularización. Los datos proceden del registro llevado a cabo en el estado de Nueva York y corresponden a 9.963 pacientes en el grupo de SFA y 7.437 pacientes en el grupo de cirugía de revascularización. Los resultados demuestran que en los pacientes con enfermedad compleja el uso de SFA se asocia a una tasa de reestenosis muy elevada (modificada de Hannan et al²). CABG: cirugía de revascularización; ICP: intervención coronaria percutánea.

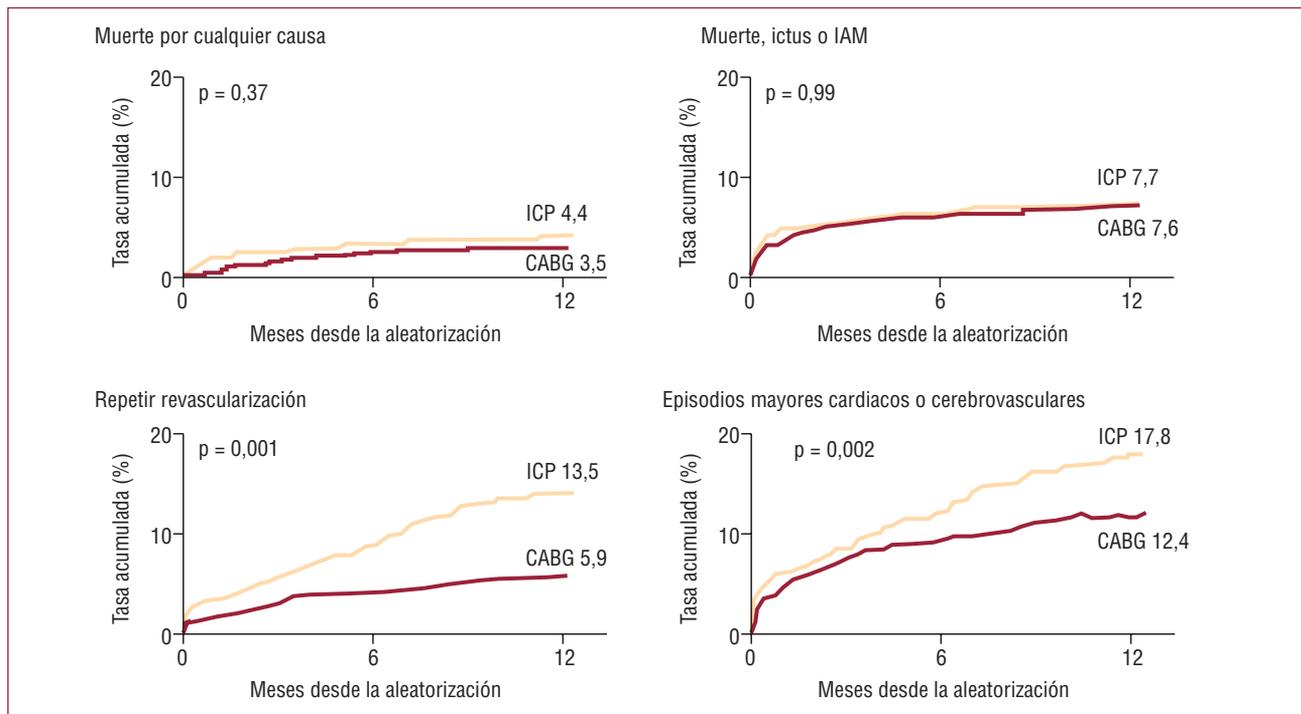


de investigar el papel de la anatomía, la composición de la placa y el flujo, respectivamente, en el éxito de la revascularización: SYNTAX, PROSPECT y FAME. El estudio SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) ha incluido a pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco común procedentes de diversos centros de Europa y Estados Unidos. El ensayo lo ha llevado a cabo un equipo multidisciplinario constituido por cirujanos cardiacos e intervencionistas³. Se trata del primer estudio clínico controlado y aleatorizado que ha comparado la intervención coronaria percutánea mediante *stents* farmacoadactivos con la cirugía en esta población de pacientes. Es importante señalar que este tipo de pacientes reciben normalmente tratamiento quirúrgico y constituyen un grupo de enfermos en los que la anatomía es muy compleja y la enfermedad coronaria se encuentra en una fase más avanzada que la que tienen los enfermos incluidos en los estudios clínicos previos sobre evaluación de eficacia y seguridad de los *stents* farmacoadactivos.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir un *stent* farmacoadactivo (Taxus) o cirugía de *bypass* aortocoronario. Los pacientes que presentaban un riesgo elevado para cirugía por tener muchas comorbilidades entraban a formar parte de un registro de intervención coronaria percutánea. También se incluyó en el registro a los pacientes que tenían enfermedad multivaso anatómicamente muy compleja y se sometían a cirugía. Es decir, se trata de un estudio con un brazo aleatorizado y dos brazos no aleatorizados (registros), determinados por el criterio médico de un equipo. Los resultados del estudio clínico aleatorizado (1.800 pacientes) demuestran que la necesidad de revascularización fue sorprendentemente alta en el grupo portador de un *stent* farmacoadactivo, mientras que se mantuvo baja en los pacientes aleatorizados al tratamiento quirúrgico.

La cirugía también redujo de forma significativa la incidencia de episodios adversos mayores (cardíacos o cerebrovasculares)³ (fig. 3). Los resultados de los registros apuntan en la misma dirección e indican que las tasas de nueva revascularización en los pacientes que no tenían una anatomía adecuada en la angiografía y entraron a formar parte del registro quirúrgico (897 pacientes) fueron incluso menores que las observadas en el estudio clínico (el 3% en los pacientes quirúrgicos del registro, frente al 5,9% en los pacientes quirúrgicos del estudio clínico). La necesidad de revascularización tras *stent* en los pacientes del registro (903 pacientes) fue menor que la observada en el estudio clínico (el 12% en el registro frente al 13,7% en los pacientes aleatorizados de forma ciega a recibir un *stent*), pero se mantuvo muy por encima de las tasas obtenidas en el registro quirúrgico. Estos resultados confirman que la cirugía sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco común, ya que se asocia a unos índices significativamente inferiores de episodios adversos mayores cardíacos o cerebrovasculares después de 1 año de seguimiento. Los resultados también indican que el juicio médico puede ser muy importante a la hora de diseñar los estudios clínicos.

Uno de los aspectos interesantes de este estudio es lo que se ha denominado el *score* SYNTAX⁴, un índice que puntúa la complejidad de la enfermedad arterial coronaria mediante angiografía. La puntuación SYNTAX es una herramienta angiográfica novedosa que intenta cuantificar la gravedad de la coronariopatía a partir de nueve criterios anatómicos, entre los que se incluyen la frecuencia, la complejidad y la localización de las lesiones. Un *score* SYNTAX elevado significa que el paciente tiene una enfermedad coronaria más compleja y que el tratamiento es más difícil. El análisis de la tasa de



episodios mayores en el estudio SYNTAX de acuerdo con la categoría de esta puntuación indica que cuanto mayor es este índice mayores son también los beneficios de la cirugía respecto a los stents en el brazo aleatorizado del estudio. En el caso específico de los pacientes diabéticos con un *score* intermedio, los beneficios de la cirugía son claramente superiores³ (fig. 4). Los resultados de este análisis indican que, además del juicio clínico, la complejidad anatómica de la lesión es una variable determinante para el éxito del tratamiento, y que algunos pacientes que habían sido aleatorizados a recibir un stent podían haber obtenido mejores resultados clínicos con cirugía. Con estos conocimientos, el diseño del estudio SYNTAX hoy habría sido diferente y los pacientes con una anatomía compleja o los pacientes diabéticos con un *score* intermedio habrían entrado en el brazo quirúrgico del registro, en lugar de ser aleatorizados de forma ciega.

¿CUÁLES SON LAS VERDADERAS LESIONES VULNERABLES?

El estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) tiene un diseño aún más ambicioso. Se trata del primer estudio multicéntrico prospectivo sobre historia natural del síndrome coronario

agudo que examina mediante imagen el papel de las placas vulnerables en la evolución hacia episodios cardiacos mayores. En este estudio se incluyó a 700 pacientes de 40 centros clínicos de Estados Unidos y Europa. Se realizó un análisis basal de las arterias coronarias en pacientes con cardiopatía isquémica grave en el momento de la intervención coronaria percutánea y se estudió cuál es la placa que puede ser problemática durante el seguimiento futuro de ese paciente. Los investigadores de este estudio realizaban una angiografía y simultáneamente obtenían una histología virtual de cada arteria coronaria mediante análisis espectral avanzado de la señal ultrasónica, utilizando tecnología VHTM IVUS (histología virtual mediante ultrasonido vascular), que permite clasificar la enfermedad aterosclerótica según los diferentes componentes de la placa y agrupar las lesiones basales en varios tipos (calcificadas, fibróticas, lipídicas o con núcleo necrótico). Este estudio ha analizado 2.689 lesiones en 615 pacientes y los resultados obtenidos demuestran que, además de la lesión causal, en cada paciente hay entre 1 y 2 lesiones que pueden considerarse placas vulnerables, es decir, placas con un contenido elevado de material lipídico. Puede haber, además, 1-2 lesiones necróticas que también pueden ser problemáticas en el futuro. Las observaciones de este estudio nos indican que, cuando se

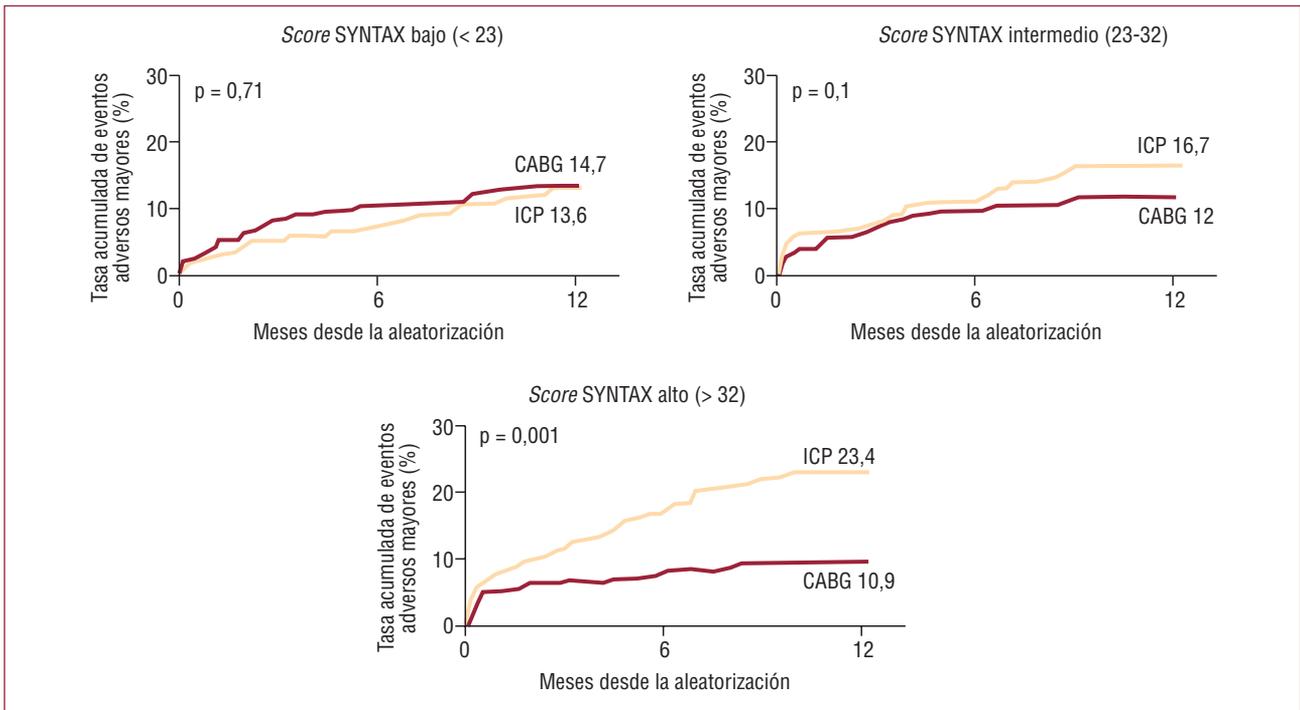


Fig. 4. Incidencia acumulada de eventos adversos mayores en los pacientes del estudio SYNTAX (enfermedad de tres vasos o del tronco común) sometidos a cirugía de revascularización o colocación de *stent* farmacactivo, de acuerdo con la categoría de riesgo establecida a partir del *score* SYNTAX. Los resultados demuestran que los beneficios de la cirugía son mayores en el grupo de pacientes con mayor complejidad de la lesión coronaria. Además, en los pacientes diabéticos (que tenían un *score* de riesgo intermedio), la cirugía de revascularización ofrece mejores resultados clínicos que la ICP (modificado de Serruys et al³). CABG: cirugía de revascularización; ICP: intervención coronaria percutánea.

coloca un *stent* a un paciente con enfermedad coronaria, hay que tener presente que puede haber entre 1 y 4 lesiones vulnerables en lugares distintos del de la lesión causal que pueden dar lugar a complicaciones en el futuro. La pregunta es: ¿deberían colocarse *stents* en esas otras lesiones?

Para dar una respuesta a esta pregunta, es necesario analizar los resultados del seguimiento a largo plazo del estudio PROSPECT. El análisis de esos datos indica que la tasa de episodios adversos mayores asociados a la lesión causal (donde se había colocado el *stent*) a los 3 años de seguimiento fue del 12,9%, mientras que la de episodios adversos mayores no relacionados con la lesión causal fue del 11,6% (fig. 5). Por otra parte, en más de la mitad de los casos en los que se produjo un episodio adverso mayor que no estaba relacionado con el *stent*, la lesión causal era prácticamente inexistente en las imágenes angiográficas previas, lo que indica que se trata de lesiones de evolución rápida. A partir de estos hallazgos, se puede establecer una fórmula que determine el grado de complicación que puede derivarse de una determinada lesión y si es necesario o no colocar un *stent*. Esta fórmula tiene en cuenta la estructura de la lesión y su área. Desafortunadamente, cuando se tiene en cuenta estas variables el resultado clínico no se modifica, es decir, la tasa de episodios adversos mayores no

varía entre las lesiones que llevan un *stent* y las que no. Otros estudios han demostrado incluso un peor pronóstico a los pacientes en que se había colocado un *stent* en lesiones que no presentaban alteraciones significativas en el flujo coronario⁵.

Teóricamente, los resultados del estudio PROSPECT son muy importantes porque ayudan a identificar algunos de los factores implicados en el pronóstico de la enfermedad coronaria, pero en la práctica no podemos recomendar el uso de técnicas sofisticadas para determinar variables de las que no se ha demostrado eficacia en el manejo terapéutico de un paciente. Esta limitación puede resolverse cuando se analizan parámetros funcionales como el flujo arterial coronario. El flujo arterial depende, en gran medida, del aspecto longitudinal de la lesión⁶. Este aspecto no se analiza correctamente mediante la angiografía convencional, que se centra en la enfermedad focal pero no en la difusión longitudinal de la lesión. Además, que la enfermedad coronaria sea difusa hace que haya una relación pobre entre la reserva de flujo coronario y el grado de estenosis. Recientemente un estudio ha demostrado que la combinación de una estrategia no invasiva de angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC) e imagen de perfusión miocárdica es una excelente herramienta para detectar estenosis coronarias con limitación de flujo⁷. En ese estudio se demues-

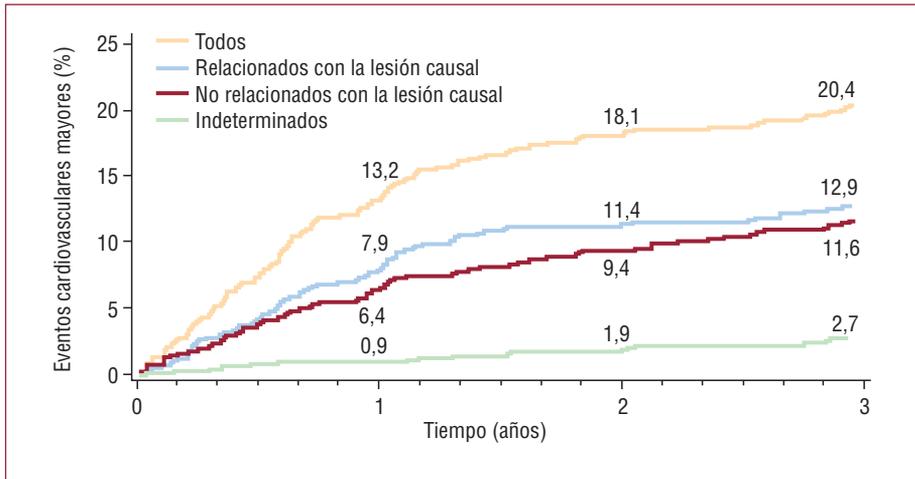


Fig. 5. Influencia de la lesión causal (con *stent* farmacoactivo implantado) frente a la lesión no causal en el porcentaje de eventos cardiacos adversos durante 3 años de seguimiento en los pacientes del estudio PROSPECT. Los resultados de este estudio indican que los eventos adversos son atribuibles a partes iguales a la recurrencia de lesiones causales previamente tratadas y a lesiones no causales que no han sido tratadas, ya que la tasa de eventos mayores relacionados con la lesión causal (12,9%) fue muy similar a la de eventos mayores no relacionados con la lesión causal (11,6%) (modificado de la presentación de Stone GW en el Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting de 2009; datos no publicados).

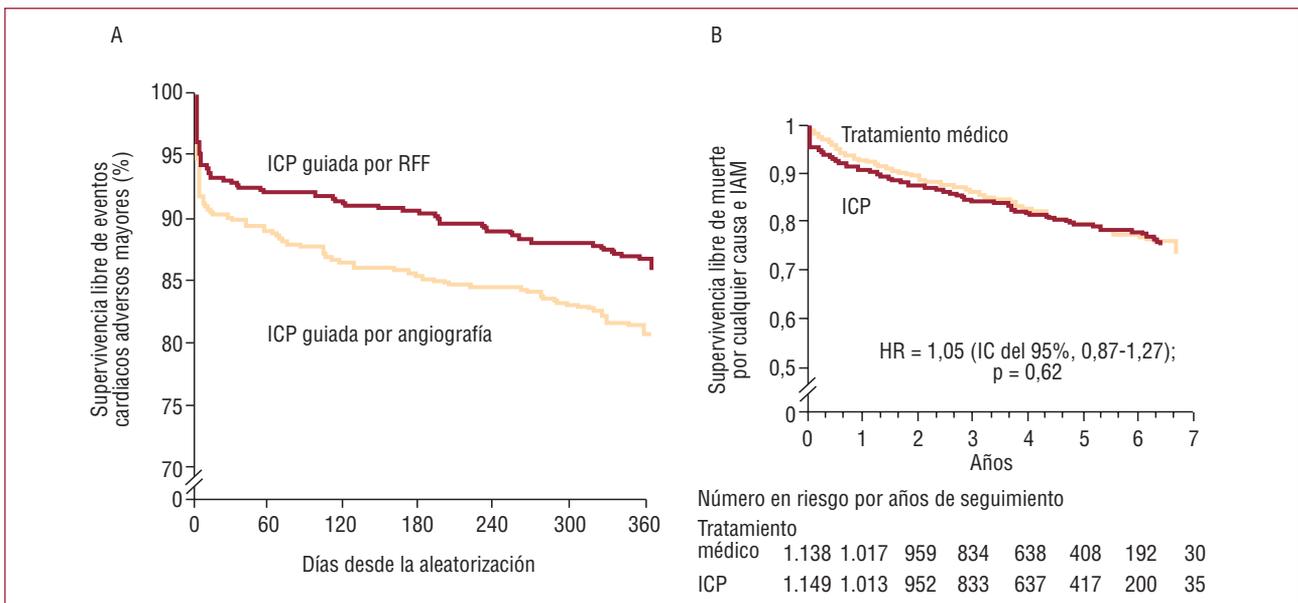


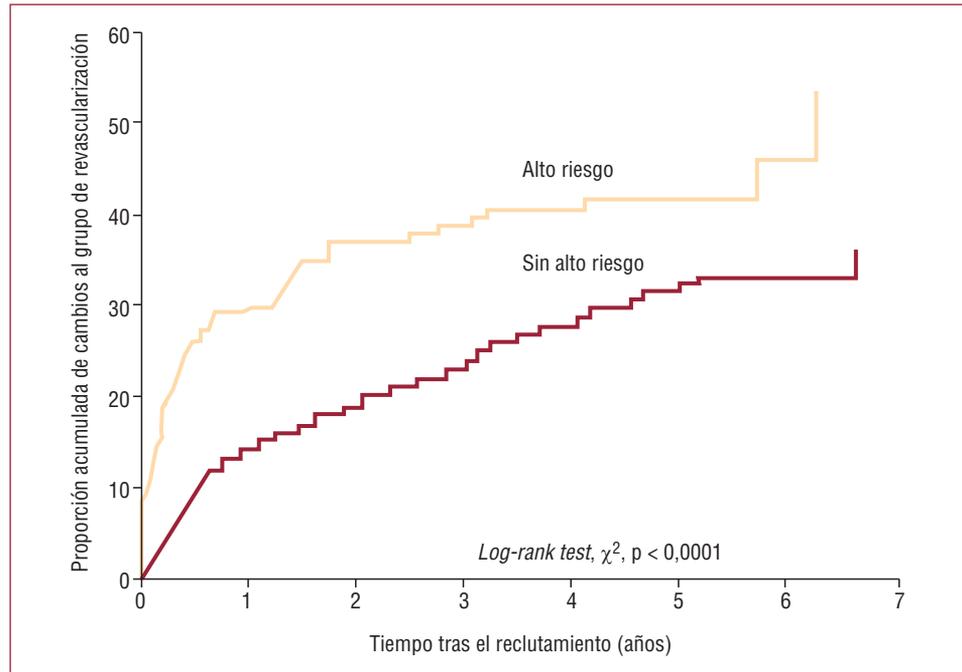
Fig. 6. Impacto de la consideración de los parámetros funcionales (reserva de flujo fraccional [RFF]) frente a los parámetros anatómicos (angiográficos) en el éxito de la intervención coronaria percutánea (ICP), en términos de supervivencia libre de eventos cardiacos adversos (A), según resultados del estudio FAME. Estos datos indican que, cuando el cateterismo está guiado por criterios funcionales, la supervivencia después de 1 año de seguimiento es significativamente superior. Por otra parte, los resultados obtenidos previamente en el estudio COURAGE (B) demuestran que la ICP no es capaz de reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio u otros eventos cardiovasculares mayores a largo plazo respecto al grupo de pacientes que sólo recibieron tratamiento médico (modificado de Tonino et al⁸ y Boden et al⁹ respectivamente).

tra, además, que alrededor de un 30% de los pacientes revascularizados no presentaban signos de isquemia; este porcentaje se reduce a la mitad cuando la decisión terapéutica se toma de acuerdo con el análisis de las características del vaso^{8,9} (fig. 6).

El estudio FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) se diseñó para investigar si la determinación de la reserva de flujo puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. La reserva de flujo es un índice de la gravedad funcional de la estenosis coronaria y se calcula mediante determinaciones de la presión realizadas

durante la angiografía. Se puede considerarlo un índice del impacto funcional de la isquemia en el miocardio. El estudio FAME incluyó a 1.005 pacientes procedentes de 20 centros médicos de Estados Unidos y Europa aleatorizados a implantación de un *stent* farmacoactivo guiada únicamente por criterios angiográficos (criterio anatómico) o a implantación de *stent* guiada por la determinación de la reserva de flujo (criterio funcional), además de la angiografía convencional. Los resultados del estudio demuestran que los pacientes en que se tuvo en cuenta los parámetros funcionales presentaron una supervivencia libre de episodios adversos mayores

Fig. 7. Porcentaje acumulado de pacientes con enfermedad coronaria estable que, estando aleatorizados a recibir tratamiento médico óptimo, pasaron al grupo de revascularización percutánea, según un análisis *post-hoc* del estudio COURAGE después de 7 años de seguimiento. Es importante señalar que, incluso en el primer año de seguimiento, un 30% de los pacientes en alto riesgo que recibían tratamiento médico pasaron al grupo de revascularización percutánea (modificado de Maron et al¹⁰).



significativamente superior que los pacientes en que la intervención coronaria percutánea estuvo guiada únicamente por criterios angiográficos⁸, y esta mejoría se mantuvo después de 3 años de seguimiento. El impacto clínico de este estudio es enorme, ya que nos indica que, si tenemos en cuenta el flujo coronario a la hora de tomar una decisión terapéutica, podemos evitar la implantación de *stents* en lesiones de pacientes que no van a obtener ningún beneficio derivado de este tratamiento.

Estos resultados también pueden explicar por qué en el estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) la intervención coronaria percutánea no fue capaz de reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio u otros episodios cardiovasculares mayores respecto a los pacientes que recibieron únicamente un tratamiento médico óptimo⁹. No obstante, un análisis *post-hoc* del estudio COURAGE demuestra que, si bien la estrategia médica agresiva en pacientes en alto riesgo no aumentó la tasa de muerte o infarto de miocardio a los 4,6 años de seguimiento, muchos pacientes en alto riesgo que recibían tratamiento médico acabaron sometiéndose a intervención coronaria percutánea, lo que vuelve a poner de manifiesto la importancia de la caracterización funcional en los pacientes en riesgo¹⁰ (fig. 7).

El conjunto de estas evidencias indica claramente que la asignación de un paciente con enfermedad multivaso a recibir tratamiento quirúrgico o percutáneo debe tener en cuenta la repercusión funcional de las lesiones, además de sus características anatómicas o estructurales. No hay que olvidar que

el riesgo de muerte de un paciente sometido a revascularizaciones repetidas se incrementa de forma considerable y, por lo tanto, es de gran importancia poder prever qué factores van a determinar la probabilidad de reestenosis. Así, por ejemplo, se ha descrito que los pacientes con diabetes mellitus y antecedentes de intervención coronaria percutánea antes de someterse a cirugía de revascularización tienen un riesgo claramente superior de muerte durante la cirugía y de complicaciones perioperatorias, y una menor supervivencia a los 2 años de seguimiento¹¹. Resultados similares obtuvo un análisis multicéntrico que incluyó a 37.140 pacientes consecutivos, y demuestra que el antecedente de intervencionismo aumenta la mortalidad posquirúrgica intrahospitalaria, así como la incidencia de episodios cardíacos mayores¹². El paradigma que se está desarrollando a partir de estas evidencias es que los *stents* deben colocarse en las lesiones causantes de isquemia, mientras que el tratamiento médico sigue siendo más adecuado en los casos de lesiones que no la causan. En este sentido, la tomografía de emisión de positrones (PET) puede ser una técnica con gran futuro para determinar el estado funcional de las arterias de los pacientes con enfermedad multivaso⁶.

ENFERMEDAD MULTIVASO Y DIABETES: UN GRAN RETO TERAPÉUTICO

El estudio BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) evaluó las opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes que

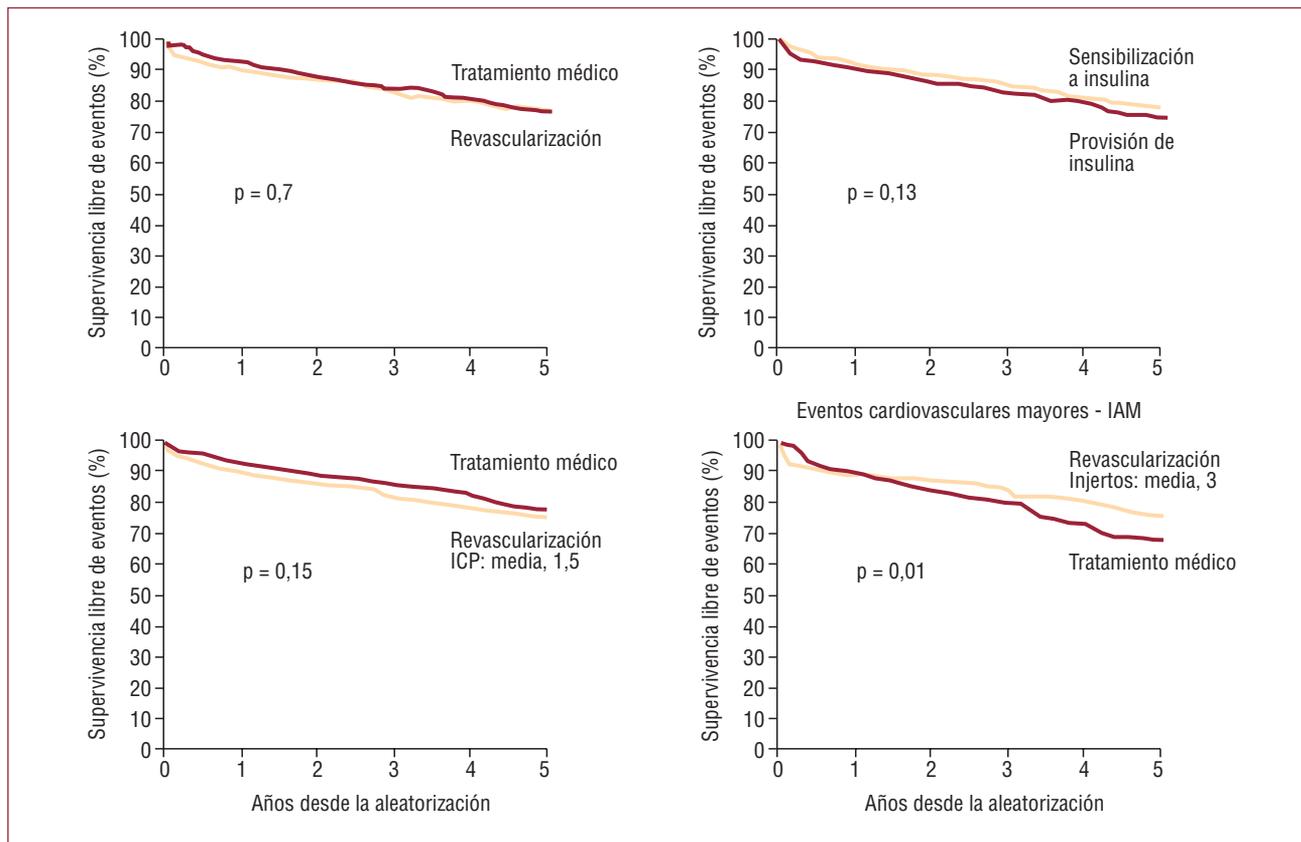


Fig. 8. Supervivencia libre de eventos adversos mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria aleatorizados a recibir tratamiento médico óptimo solo o en combinación con intervención coronaria percutánea (ICP), según resultados del estudio BARI-2D (2.368 pacientes). Además, todos los pacientes recibieron un fármaco proporcionador de insulina (insulina o sulfonilurea) o un fármaco sensibilizador a la insulina (tiazolida o metformina). Los datos del seguimiento a largo plazo indican que no hubo diferencias entre las dos estrategias terapéuticas (tratamiento médico frente a revascularización percutánea) ni entre los dos grupos de fármacos antidiabéticos (modificado del BARI-2D Study Group¹³).

presentaron una indicación clara de cirugía fueron excluidos del estudio. Los cardiólogos responsables determinaron, a partir de su juicio clínico, la conveniencia de someter a un determinado paciente a un procedimiento coronario percutáneo, y se comparó a los grupos resultantes con el grupo que recibió únicamente tratamiento médico. Además, todos los pacientes fueron aleatorizados a recibir medicación antidiabética con uno de los dos tipos de fármacos siguientes: un fármaco proporcionador de insulina (insulina, sulfonilurea) o un fármaco sensibilizador a la insulina (tiazolida, metformina). Los resultados de este estudio demuestran que no hubo diferencias en la supervivencia libre de episodios entre los pacientes que recibieron tratamiento médico y los revascularizados¹³ (fig. 8) y que, por lo tanto, para muchos diabéticos con enfermedad coronaria el tratamiento médico óptimo puede ser una excelente estrategia terapéutica. Una vez más se pone de manifiesto la importancia que tiene el juicio clínico en la aleatorización de los pacientes¹³.

En el estudio FREEDOM (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus), del cual soy investigador principal, se tienen

en cuenta muchas de las variables clínicas que se habían analizado de forma independiente en los estudios clínicos previos (anatomía, flujo, diabetes). Se trata de un estudio internacional diseñado para definir la estrategia óptima de revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso¹⁴. Tiene un diseño multicéntrico y prospectivo, y compara la superioridad terapéutica entre la intervención coronaria percutánea con un *stent* farmacológico y la cirugía de revascularización en al menos 2.000 pacientes diabéticos con indicación clara de revascularización. Las expectativas de este gran estudio clínico se pueden clasificar en tres grandes bloques: a) a partir de los pacientes incluidos, se pretende constituir la mayor base de datos existente hasta la fecha sobre revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso; b) debido a que las lesiones individuales de los pacientes se tabulan según el *score* SYNTAX, se espera establecer definitivamente el valor de este índice para guiar el tratamiento y comprobar si los pacientes con mayor grado de complejidad en las lesiones obtienen mayores beneficios asociados a la cirugía, y c) se reconoce la importancia del tratamiento mé-

dico, y todos los pacientes se someten a un régimen farmacológico muy agresivo (estatinas en un 88,5% de los casos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en un 85,4%, bloqueadores beta en un 77,2% e insulina en un 31,2%), con el objeto de modificar el perfil de riesgo. Los resultados de este estudio pueden ser, por lo tanto, decisivos para determinar el tratamiento más adecuado para los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria compleja, ya que se propone integrar las distintas evidencias disponibles hasta la fecha.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto anteriormente se desprende que, en el momento actual, ya no es posible seguir abordando la enfermedad multivaso con el enfoque simplista e ingenuo que se ha utilizado en los años previos. El planteamiento de si un determinado paciente debe someterse a cirugía o a revascularización percutánea no es suficiente para garantizar unos resultados óptimos en el tratamiento, capaces de ajustarse a las características específicas del riesgo de ese paciente. Los conocimientos derivados de los estudios clínicos y registros multicéntricos que se han estado llevando a cabo en los últimos años indican que la enfermedad multivaso es una afección compleja y multifactorial, y que las características anatómicas de las lesiones no son suficientes para predecir la respuesta al tratamiento. Para responder a este importante reto terapéutico, es imperativo profundizar en el conocimiento fisiopatológico de esta enfermedad y considerar otras variables, como el grado de isquemia causada por la lesión, la función miocárdica o el *score* SYNTAX, a la hora de aleatorizar a los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento. Las técnicas de imagen altamente resolutivas, como la angiografía 3.0-T por resonancia magnética o TC, pueden convertirse en herramientas imprescindibles para integrar estos objetivos, aunque su especificidad y su sensibilidad no están plenamente establecidas y siguen siendo objeto de estudio¹⁵. Por otra parte, tal como ha quedado patente en numerosos estudios, no es posible prescindir del juicio clínico del equipo medicoquirúrgico responsable si queremos mejorar las probabilidades de éxito de la estrategia terapéutica. En todos los casos, hay que tener presentes los enormes beneficios derivados de establecer un tratamiento médico muy agresivo capaz de modificar de forma drástica el perfil de riesgo en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
2. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-41.
3. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
4. Sianos G, Morel MA, 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;1:219-27.
5. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, Van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-11.
6. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1009-23.
7. Gaemperli O, Husmann L, Schepis T, Koepfli P, Valenta I, Jenni W, et al. Coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging to detect flow-limiting stenoses: a potential gatekeeper for coronary revascularization? *Eur Heart J*. 2009;30:2921-9.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al; for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
9. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
10. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Sedlis SP, Bates ER, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009;104:1055-62.
11. Tran HA, Barnett SD, Hunt SL, Chon A, Ad N. The effect of previous coronary artery stenting on short- and intermediate-term outcome after surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:316-23.
12. Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N, Marr A, Kleinkamp G, Maleszka A, et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:840-5.
13. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
14. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, et al. Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J*. 2008;155:215-23.
15. Yang Q, Li K, Liu X, Bi X, Liu Z, An J, et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0-T: a comparative study with X-ray angiography in a single center. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:69-76.