

# Estrategia invasiva en pacientes con diabetes avanzada y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Hallazgos angiográficos y evolución clínica. Resultados del estudio PREDICAR

Juan Sanchís<sup>a</sup>, Vicente Bertomeu González<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Julio Núñez<sup>a</sup>, Catherine Lauwers<sup>b</sup>, Juan M. Ruiz-Nodar<sup>c</sup>, José L. Díez<sup>d</sup>, Vicente Bertolín<sup>e</sup>, Ernesto Casabán<sup>e</sup>, Alejandro Navarro<sup>d</sup>, Araceli Frutos<sup>c</sup>, Javier Carratalá<sup>c</sup> y Ángel Llàcer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Cardiología. Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de San Juan. Alicante. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General. Castellón. España.

<sup>e</sup>Unidad de Cardiología. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** La diabetes avanzada se puede asociar con una enfermedad coronaria difusa de difícil revascularización. Se estudiaron los hallazgos angiográficos y la evolución clínica de pacientes con diabetes avanzada (insulindependencia o más de 5 años con fármacos) y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados con estrategia invasiva.

**Métodos.** Se incluyó a 141 pacientes. En la coronariografía se cuantificó la extensión de la enfermedad coronaria mediante un sistema de puntuación sobre 29 segmentos. Durante 1 año se recogió el evento combinado de muerte, infarto o reingreso por angina.

**Resultados.** La extensión de la enfermedad coronaria se asoció con 4 variables: grado Killip > 1 en el momento del ingreso ( $p = 0,02$ ), cirugía coronaria previa ( $p = 0,003$ ), descenso del segmento ST ( $p = 0,01$ ) y peor fracción de eyección ( $p = 0,0001$ ). La presencia de un mayor número de estas variables (0, 1, 2 o  $\geq 3$  variables) implicaba un incremento en la extensión de la enfermedad coronaria ( $12 \pm 7$ ,  $15 \pm 7$ ,  $21 \pm 6$  y  $23 \pm 7$  puntos;  $p = 0,0001$ ), y las diferencias eran significativas entre los pacientes con 2 o más variables frente a los que tenían menos de 2. Durante el ingreso se revascularizó a 85 pacientes (60%) y durante el seguimiento se produjeron eventos en 39 (28%). La revascularización fue la única variable relacionada con los eventos (*hazard ratio* [HR] = 0,43; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,20-0,90;  $p = 0,02$ ), incluso tras ajustar por un *propensity score* (índice C = 0,80) para revascularización.

**Conclusiones.** En pacientes con diabetes avanzada y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados con estrategia invasiva, los antecedentes de ci-

rugía coronaria, el descenso del segmento ST y la depresión de la función ventricular se asocian con enfermedad coronaria difusa. Los resultados del seguimiento clínico indican que la revascularización durante el ingreso mejora el pronóstico.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Angina inestable. Infarto de miocardio. Revascularización.

## Invasive Strategy in Patients With Advanced Diabetes and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Angiographic Findings and Clinical Follow-Up. PREDICAR Study Results

**Introduction and objectives.** Advanced diabetes can be associated with diffuse coronary artery disease that is difficult to treat by revascularization. We studied angiographic findings and disease progression in patients with advanced diabetes (either insulin-dependent or taking antidiabetic drugs for >5 years) and non-ST-elevation acute coronary syndrome who were being treated using an invasive strategy.

**Methods.** The study included 141 patients. The extent of the coronary artery disease was quantified using a score derived from a 29-segment coronary angiogram. The composite endpoint was death, myocardial infarction, or readmission for unstable angina within one year of follow-up.

**Results.** The extent of coronary disease was associated with Killip class >1 at admission ( $P=.02$ ), previous coronary surgery ( $P=.003$ ), ST-segment depression ( $P=.01$ ), and a poor ejection fraction ( $P=.0001$ ). The more of these factors present (i.e., 0, 1, 2 or 3 factors), the greater the extent of the coronary disease (i.e., 12 [7], 15 [7], 21 [6] and 23 [7] points, respectively;  $P=.0001$ ). There was a significant difference between patients with  $\geq 2$  factors and those with <2 factors. Eighty-five patients (60%) underwent revascularization during hospital

Correspondencia: Dr. J. Sanchís.  
Hospital Clínic Universitari. Servei de Cardiologia.  
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: sanchis\_juafor@gva.es

Recibido el 23 de junio de 2005.

Aceptado para su publicación el 27 de enero de 2006.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.  
 HR: *hazard ratio*.  
 IC: intervalo de confianza.  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
 OR: *odds ratio*.  
 PREDICAR: Protocolo de REvascularización en pacientes con DIabetes avanzada y CARdiopatía Isquémica.  
 ROC: *receiver operating characteristic*.

admission and 39 (28%) experienced endpoint events during follow-up. Revascularization was the only factor related to outcome (hazard ratio [HR] =0.43; 95% confidence interval [CI], 0.20-0.90;  $P=0.02$ ), even after adjustment using a revascularization propensity score (C-index 0.80).

**Conclusions.** In patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and advanced diabetes being managed using an invasive strategy, a history of coronary surgery, ST-segment depression and poor left ventricular function were all associated with the presence of diffuse coronary artery disease. Clinical follow-up indicated that revascularization during hospital admission improved prognosis.

**Key words:** *Diabetes mellitus. Unstable angina. Myocardial infarction. Revascularization.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del *stent* en la angioplastia coronaria, la controversia entre un tratamiento conservador o invasivo en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se ha decantado hacia la estrategia invasiva. Su beneficio se ha demostrado en estudios aleatorizados<sup>1-4</sup> y en registros observacionales<sup>5</sup>, especialmente en subgrupos de alto riesgo indicado por un descenso del segmento ST o una elevación de la troponina<sup>6,7</sup>. En relación con la diabetes, sin embargo, los resultados no son tan evidentes. En el estudio FRISC II se observó una tendencia no significativa hacia un mejor pronóstico con la estrategia invasiva en los diabéticos<sup>1</sup>. En el estudio TACTICS, aunque la diferencia absoluta en el objetivo primario (muerte, infarto o rehospitalización por síndrome coronario agudo a los 6 meses) fue mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (el 7,6 frente al 2,2%), no se observaron diferencias significativas en el beneficio relativo de la estrategia invasiva entre pacientes con o sin dia-

betes<sup>3,8</sup>. Además, en estos estudios no se controló el tratamiento médico del paciente diabético ni se analizó específicamente a los diabéticos de larga evolución.

Diversos factores podrían disminuir el beneficio de la estrategia invasiva en los diabéticos: *a)* alta prevalencia de enfermedad coronaria difusa que limita las posibilidades reales de revascularización<sup>9</sup>; *b)* peor evolución tras la angioplastia debido a la mayor frecuencia de reestenosis y a la más rápida progresión de la arteriosclerosis<sup>10</sup>, y *c)* mayor mortalidad quirúrgica, tanto por causas cardíacas como extracardíacas<sup>11</sup>. Todos estos factores se presentan con mayor frecuencia en los diabéticos de larga evolución, sobre todo en los insulinodependientes<sup>11,12</sup>.

En el presente estudio se incluyó una serie de pacientes con diabetes avanzada remitidos para coronariografía por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según una estrategia invasiva. Junto con el tratamiento invasivo, se siguió un tratamiento médico óptimo. Se plantearon 2 objetivos: *a)* estudiar la prevalencia de la enfermedad coronaria difusa y sus predictores, y *b)* analizar la evolución de los pacientes revascularizados y no revascularizados al año de seguimiento.

## MÉTODOS

### Grupo de estudio

Se trata de un estudio observacional y prospectivo, desde octubre de 2002 hasta junio de 2004, en el que se incluyó a 141 pacientes de 5 hospitales, 3 de ellos con unidad de hemodinámica. Todos los pacientes habían sido remitidos para que se les practicara cateterismo cardíaco debido a la presencia de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y diabetes mellitus avanzada; se siguió una estrategia invasiva consistente en coronariografía sistemática durante el ingreso y revascularización si era anatómicamente factible. El diagnóstico de síndrome coronario agudo se basó, en el momento del ingreso, en la presencia de dolor torácico y al menos una de las siguientes condiciones: *a)* elevación de la troponina; *b)* descenso del segmento ST (al menos 1 mm en 2 o más derivaciones contiguas) o inversión de la onda T (al menos 1 mm en 2 o más derivaciones contiguas); *c)* antecedentes de cardiopatía isquémica documentados mediante coronariografía, y *d)* prueba de esfuerzo con signos de isquemia en ausencia de los 3 criterios anteriores. La diabetes avanzada se definió por uno de estos 2 criterios: *a)* insulinodependencia antes del ingreso, y *b)* tratamiento con antidiabéticos orales durante al menos 5 años. El criterio de diabetes avanzada se basó en estudios previos de nuestro grupo que evidenciaron el mal pronóstico de los diabéticos insulinodependientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, probablemente como expresión

de larga evolución del trastorno metabólico<sup>13,14</sup>. Con el fin de ampliar el número de pacientes incluidos se consideró también a los tratados con antidiabéticos orales durante al menos 5 años. La insuficiencia renal (creatinina > 2,5 mg/dl) o un procedimiento de revascularización en los 6 meses previos fueron criterios de exclusión.

En los 5 hospitales se recomendó la estrategia invasiva para este tipo de pacientes, aunque la decisión final de aplicar dicha estrategia dependió del cardiólogo responsable. No se incluyó a 20 pacientes, por comorbilidad en 14 casos, enfermedad no revascularizable conocida en 5 o falta de consentimiento del enfermo en 1. Además, 3 pacientes con intención de ser incluidos fallecieron antes del cateterismo.

El tratamiento en el momento del ingreso se realizó en todos los casos con aspirina 100 mg/día, clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg/día) y enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h por vía subcutánea. Además, se recomendó el tratamiento con bloqueadores beta, estatinas e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

### Cateterismo cardiaco

Se efectuaron una ventriculografía izquierda de contraste y una coronariografía. En la ventriculografía se calculó la fracción de eyección y se consideró que los valores < 55% eran indicativos de depresión de la función ventricular. En la coronariografía se cuantificó la extensión de la enfermedad coronaria dividiendo el árbol coronario en 29 segmentos según el esquema BARI<sup>15</sup>. A cada segmento se le asignó una puntuación del siguiente modo<sup>16</sup>: 0 = normal, 1 = estenosis < 30%, 2 = estenosis 30-70%, 3 = estenosis 70-90%, 4 = oclusión). La suma total de puntos representó la extensión de la enfermedad coronaria. También se analizó el número de vasos principales (descendente anterior, circunfleja y derecha) con estenosis  $\geq$  70%, así como la presencia de estenosis  $\geq$  50% en el tronco coronario izquierdo. Se estimó el calibre de los lechos distales de los 2 vasos principales, la arteria descendente anterior y el otro vaso dominante (coronaria derecha o circunfleja), mediante su comparación con el catéter (6 Fr en todos los casos). Se definió el lecho distal como fino si su calibre era inferior al del catéter (2 mm) en los 2 vasos principales. El análisis de las angiografías lo efectuó un único observador (JS) sin conocimiento previo de las características de los pacientes.

La decisión de aplicar angioplastia o cirugía quedó al criterio conjunto del cardiólogo intervencionista y el cirujano responsables del paciente. En el caso de un procedimiento de revascularización, se determinó la concentración de la isoenzima MB de la creatinincinasa (CK-MB) a las 12 y a las 24 h después del procedimiento.

### Seguimiento

Se efectuó un control clínico en las consultas externas a los 2, 6 y 12 meses. Durante el año de seguimiento se recomendó el tratamiento con aspirina, clopidogrel, estatinas, bloqueadores beta, IECA o ARA-II.

Se registraron los siguientes eventos después del cateterismo: a) muerte por cualquier causa; b) infarto agudo de miocardio definido como un nuevo episodio de dolor torácico con incremento de la troponina, o de la CK-MB en los pacientes con elevación previa de troponina, o elevación de la CK-MB > 3 veces al valor normal tras la angioplastia, o > 5 veces tras la cirugía coronaria, y c) reingreso por angina, definida por dolor torácico indicativo de origen coronario con cambios electrocardiográficos o prueba de esfuerzo anormal o coronariografía anormal. Se consideró el evento combinado de muerte o infarto agudo de miocardio o reingreso por angina.

### Análisis estadístico

Se planteó un objetivo angiográfico, la extensión de la enfermedad coronaria y la presencia de lechos distales finos, y un objetivo clínico, el evento combinado al año.

Se estudió la relación de las variables angiográficas con variables clínicas (edad, sexo, insulino-dependencia, tabaquismo activo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, historia familiar de cardiopatía isquémica, angioplastia coronaria previa, cirugía coronaria previa, antecedentes de ictus cerebral, arteriopatía periférica y grado Killip > 1 en el momento del ingreso), descenso del segmento ST, elevación de la troponina y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En el análisis univariable se comparó la extensión de la enfermedad coronaria, introducida como variable continua (número de puntos), entre los grupos definidos por variables dicotómicas mediante el test de la t de Student para datos no emparejados. La relación de la extensión de la enfermedad coronaria con las variables continuas edad y fracción de eyección se analizó con el test de correlación de Pearson. Se utilizó un análisis de regresión múltiple escalonada, incluidas las variables con  $p < 0,1$  en el análisis univariable, para determinar los predictores independientes de la extensión de la enfermedad coronaria. Se utilizó un modelo de regresión con una probabilidad de F para entrar  $\leq 0,05$  y una probabilidad F para salir  $\geq 0,1$ .

La presencia de lechos distales finos en los dos vasos coronarios principales se utilizó como variable cualitativa dicotómica. Los análisis univariables se realizaron mediante el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas y el test de la t de Student no emparejados para las variables continuas edad y fracción de eyección. Para el análisis multivariable se utilizó la regresión binaria logística con el método condicional hacia

adelante, con una probabilidad para entrar  $\leq 0,05$  y una probabilidad para salir  $\geq 0,1$ .

Debido a las diferentes características demográficas, clínicas y angiográficas entre los pacientes revascularizados y no revascularizados, se utilizó un *propensity score* que evaluara la probabilidad de que un paciente fuera revascularizado<sup>17,18</sup>. El objetivo del *propensity score* fue minimizar el sesgo inherente a la decisión de revascularización. Con el fin de evitar el efecto de confusión de los 10 pacientes sin estenosis coronarias significativas, obviamente no revascularizados, estos pacientes se excluyeron del análisis del efecto de la revascularización. Para el cálculo del *propensity score* se analizaron, en primer lugar, las variables relacionadas con la probabilidad de revascularización y, a continuación, se calculó el *propensity score* incluyendo la edad y el sexo, así como las covariables relacionadas ( $p \leq 0,2$ ) con la revascularización: diabetes insulino dependiente, hábito tabáquico, hipertensión arterial, antecedentes de hipercolesterolemia, antecedentes de cirugía coronaria, extensión de la enfermedad coronaria, lecho distal fino, interacción diabetes insulino dependiente y extensión de la enfermedad coronaria, interacción varón e hipercolesterolemia, interacción edad y lecho distal fino, interacción diabetes insulino dependiente e ictus, e interacción arteriopatía periférica y extensión de la enfermedad coronaria. Se utilizó la regresión multivariable de Cox para evaluar el efecto de la revascularización ajustado por el *propensity score*, que se introdujo como variable continua.

Los análisis estadísticos se han realizado con los programas SPSS 9.0 y STATA.

## RESULTADOS

### Características de la población

El diagnóstico de síndrome coronario agudo en los 141 pacientes incluidos se basó en la elevación de la troponina en 97 casos (69%), el descenso del segmen-

to ST con una troponina normal en 20 (14%), la inversión de la onda T con una troponina normal en 8 (6%), los antecedentes documentados angiográficamente de cardiopatía isquémica sin elevación de la troponina ni cambios electrocardiográficos en 10 (7%), y la inducción de isquemia en la prueba de esfuerzo sin ninguno de los criterios anteriores en 6 (4%). En la tabla 1 se presentan las características de la población. El subgrupo de 20 pacientes no incluidos en el estudio se diferenció significativamente de los incluidos en la edad ( $75 \pm 10$  frente a  $68 \pm 9$  años;  $p = 0,005$ ) y la frecuencia de grado Killip  $> 1$  en el momento del ingreso (el 55 frente al 16%;  $p = 0,0001$ ).

El cateterismo cardiaco se realizó a los  $4 \pm 2$  días del ingreso. Se revascularizó a 85 pacientes (60%), 59 mediante angioplastia coronaria y 26 mediante cirugía. Se utilizaron *stents* recubiertos de fármaco (rapamicina o paclitaxel) en el 73% de las angioplastias, y abciximab en el 36%. En el momento del alta, el 92% de los pacientes recibió tratamiento con aspirina, el 72% con clopidogrel, el 78% con bloqueadores beta, el 82% con estatinas y el 81% con IECA o ARA-II.

Durante el seguimiento fallecieron 15 enfermos (10,6%), 28 (20%) presentaron muerte o infarto agudo de miocardio y 39 (27,7%), muerte, infarto o reingreso por angina. Ocho infartos y 1 muerte se relacionaron con el procedimiento de revascularización. No hubo ninguna pérdida durante el seguimiento. El subgrupo de pacientes no incluidos tuvo una mayor mortalidad (30%;  $p = 0,03$ ) y una mayor frecuencia del triple evento combinado (55%;  $p = 0,02$ ).

### Hallazgos angiográficos

La media de la extensión de la enfermedad coronaria fue de  $16 \pm 8$  puntos (mediana, 17 puntos). Dieciocho pacientes (12,8%) mostraron lechos distales finos. Se observó enfermedad de 1 vaso en 18 pacientes (13%), de 2 vasos en 29 (20%) y de 3 vasos en 84 (60%). No se apreciaron estenosis coronarias significativas en 10 pacientes (7%). La media de vasos afectados fue de  $2,3 \pm 1$  y se revascularizaron  $1 \pm 1$  vasos. La revascularización fue incompleta en 38 pacientes (27%). Se detectó afección del tronco coronario izquierdo en 9 casos (6%).

En la tabla 2 se presenta la relación de las variables demográficas y clínicas con la extensión de la enfermedad coronaria (puntos) mediante análisis univariable. Además, la extensión de la enfermedad coronaria se correlacionó de forma inversa y significativa con la fracción de eyección ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,0001$ ) y no se correlacionó con la edad ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,1$ ). Mediante análisis de regresión múltiple escalonada se asociaron con la extensión de la enfermedad coronaria los antecedentes de cirugía coronaria ( $\beta = 0,23$ ;  $p = 0,003$ ), el descenso del segmento ST ( $\beta = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ), el grado Killip  $> 1$  ( $\beta = 0,19$ ;  $p = 0,02$ ) y la fracción de eyección

TABLA 1. Características de la población (n = 141)

Edad, media $\pm$ DE, años	68 $\pm$ 9
Varón	90 (64%)
Diabetes mellitus insulino dependiente	70 (50%)
Tabaquismo	22 (16%)
Hipertensión arterial	100 (71%)
Hipercolesterolemia	82 (58%)
Historia familiar	20 (14%)
Angioplastia previa	11 (8%)
Cirugía coronaria previa	17 (12%)
Ictus	14 (10%)
Arteriopatía periférica	23 (16%)
Killip $> 1$	23 (16%)

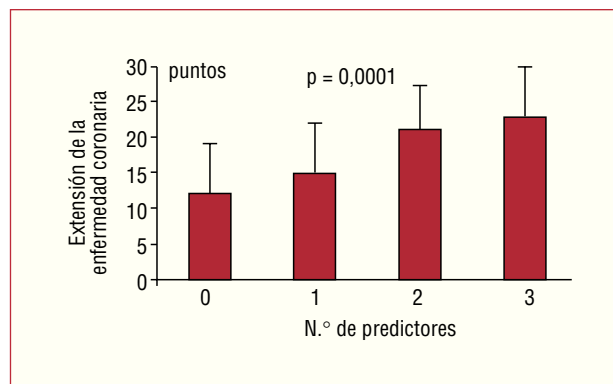
DE: desviación estándar.

**TABLA 2. Relación entre la extensión de la enfermedad coronaria (expresada en puntos) y las variables demográficas y clínicas en los 141 pacientes**

	Puntos Media $\pm$ DE	p
Varón	16 $\pm$ 8	0,6
Mujer	17 $\pm$ 7	
Diabetes insulino dependiente	18 $\pm$ 8	0,005
Diabetes no insulino dependiente	14 $\pm$ 7	
Fumador	15 $\pm$ 7	0,3
No fumador	17 $\pm$ 7	
Hipertensión	16 $\pm$ 7	1
Sin hipertensión	16 $\pm$ 8	
Hipercolesterolemia	16 $\pm$ 8	1
Sin hipercolesterolemia	16 $\pm$ 8	
Historia familiar	15 $\pm$ 9	0,3
Sin historia familiar	17 $\pm$ 7	
Angioplastia previa	11 $\pm$ 7	0,03
Sin angioplastia previa	17 $\pm$ 7	
Cirugía coronaria previa	21 $\pm$ 5	0,004
Sin cirugía coronaria previa	16 $\pm$ 8	
Ictus	20 $\pm$ 9	0,07
Sin ictus	16 $\pm$ 7	
Arteriopatía periférica	17 $\pm$ 8	0,5
Sin arteriopatía periférica	16 $\pm$ 8	
Killip > 1	21 $\pm$ 7	0,002
No Killip > 1	15 $\pm$ 7	
Descenso del segmento ST	18 $\pm$ 7	0,005
Sin descenso del segmento ST	15 $\pm$ 7	
Elevación de troponina	17 $\pm$ 7	0,1
Sin elevación de troponina	15 $\pm$ 8	

DE: desviación estándar.

(beta = -0,30; p = 0,0001). A partir de estas 4 variables, la población se dividió en 4 grupos según se presentaron 0 (n = 36), 1 (n = 54), 2 (n = 37) o 3 (n = 14) de estas variables (ningún paciente presentó las 4 variables). La extensión de la enfermedad coronaria (12  $\pm$  7, 15  $\pm$  7, 21  $\pm$  6 y 23  $\pm$  7 puntos; p = 0,0001) se incrementó al aumentar el número de variables predictoras (figs. 1 y 2), y las

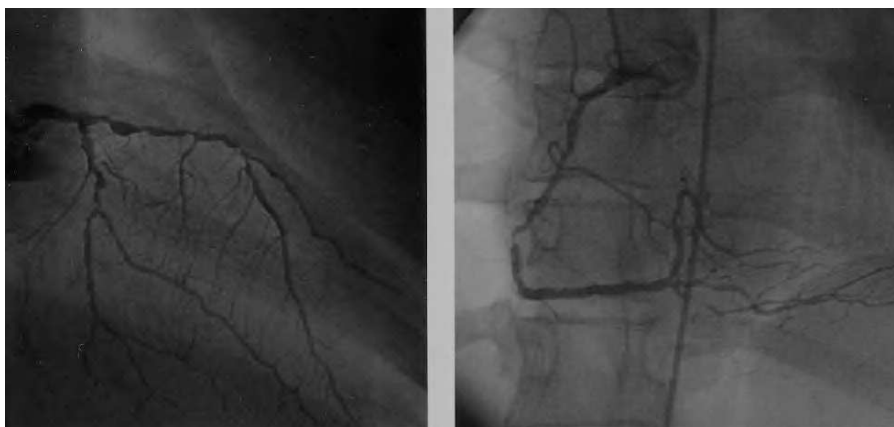


**Fig. 1.** Variables predictoras de la extensión de la enfermedad coronaria: antecedentes de cirugía coronaria, descenso del segmento ST, clase Killip > 1 en el momento del ingreso y fracción de eyección < 55%. La extensión de la enfermedad coronaria (12  $\pm$  7, 15  $\pm$  7, 21  $\pm$  6 y 23  $\pm$  7 puntos; p = 0,0001) se incrementó al aumentar el número de variables predictoras, y las diferencias fueron significativas entre los pacientes con 2 o más variables frente a los pacientes con menos de 2 variables.

diferencias fueron significativas entre los pacientes con 2 o más variables frente a los pacientes con menos de 2 variables. Por el contrario, la frecuencia de revascularización mostró una tendencia a reducirse (el 77, el 67, el 57 y el 50%; p = 0,2), particularmente la angioplastia coronaria (el 68, el 49, el 27 y el 28%; p = 0,004), al aumentar el número de estas variables predictoras.

En la tabla 3 se presenta la relación de las variables demográficas y clínicas con la presencia de lechos distales finos mediante análisis univariable. Además, los pacientes con lechos distales finos fueron de mayor edad (72  $\pm$  4 frente a 67  $\pm$  9 años; p = 0,06) y con peor fracción de eyección (46  $\pm$  13% frente a 56  $\pm$  14%; p = 0,004). Mediante análisis multivariable, la presencia de lechos distales finos se asoció con los antecedentes de cirugía coronaria (odds ratio [OR] = 5,6; IC del 95%, 1,5-20,9; p = 0,01), el descenso del segmento ST (OR = 6,0; IC del 95%, 1,7-21,5; p = 0,006) y la fracción de eyección (OR = 0,95; IC del 95%, 0,91-0,98; p = 0,009).

**Fig. 2.** Ejemplo de los hallazgos angiográficos en un paciente con diabetes avanzada y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Este paciente mostró descenso del segmento ST en el electrocardiograma y depresión de la función ventricular (FE = 48%). Se observa enfermedad coronaria extensa (26 puntos). FE: fracción de eyección.





**TABLA 3. Relación entre la presencia de lechos distales finos y las variables demográficas y clínicas en los 141 pacientes**

	Pacientes	p
Varón	10%	0,2
Mujer	18%	
Diabetes insulino dependiente	16%	0,3
Diabetes no insulino dependiente	10%	
Fumador	0%	0,8
No fumador	15%	
Hipertensión	16%	0,1
Sin hipertensión	5%	
Hipercolesterolemia	15%	0,6
Sin hipercolesterolemia	10%	
Historia familiar	15%	0,7
Sin historia familiar	12%	
Angioplastia previa	9%	1
Sin angioplastia previa	13%	
Cirugía coronaria previa	35%	0,01
Sin cirugía coronaria previa	10%	
Ictus	7%	1
Sin ictus	13%	
Arteriopatía periférica	22%	0,2
Sin arteriopatía periférica	11%	
Killip > 1	22%	0,2
No Killip > 1	11%	
Descenso del segmento ST	21%	0,006
Sin descenso del segmento ST	5%	
Elevación de troponina	14%	0,4
Sin elevación de troponina	9%	

**TABLA 4. Diferencias en las características demográficas, clínicas y angiográficas entre los pacientes revascularizados y no revascularizados**

	No revascularizados n = 46	Revascularizados n = 85	p
Edad, media ± DE, años	69 ± 8	68 ± 9	0,5
Varón	57%	68%	0,3
Diabetes			
insulino dependiente	64%	43%	0,03
Tabaquismo	11%	21%	0,2
Hipertensión	79%	68%	0,2
Hipercolesterolemia	66%	54%	0,2
Historia familiar	13%	13%	1
Angioplastia previa	6%	8%	1
Cirugía coronaria previa	23%	7%	0,01
Ictus	11%	11%	1
Arteriopatía periférica	21%	16%	0,5
Killip > 1	21%	16%	0,5
Descenso del segmento ST	50%	46%	0,6
Elevación de troponina	66%	74%	0,4
Extensión enfermedad			
coronaria, media ± DE	20 ± 6	16 ± 7	0,008
Lechos distales finos	26%	7%	0,007
Fracción de eyección, media ± DE, %	54 ± 16	55 ± 14	0,6

DE: desviación estándar.

## Evolución clínica

Durante el año de seguimiento fallecieron 10 pacientes (22%) no revascularizados y 5 (6%) revascularizados ( $p = 0,01$ ); presentaron muerte o infarto agudo de miocardio 14 pacientes (30%) no revascularizados y 14 (17%) revascularizados ( $p = 0,08$ ); y muerte, infarto o reingreso por angina, 21 (46%) no revascularizados y 18 (21%) revascularizados ( $p = 0,005$ ).

En la tabla 4 se presentan las diferencias entre los pacientes revascularizados y no revascularizados. El *propensity score* calculado a partir de las variables relacionadas con la probabilidad de revascularización y que representa la probabilidad de que un paciente fuera revascularizado mostró un área bajo la curva ROC de 0,80 (0,72-0,87;  $p = 0,0001$ ), lo que indica que el modelo discriminaba adecuadamente a los pacientes que fueron revascularizados de los que no lo fueron. Mediante análisis univariable, los pacientes con muerte, infarto o reingreso por angina tenían menor *propensity score* ( $0,59 \pm 0,24$  frente a  $0,69 \pm 0,23$ ;  $p = 0,03$ ). En el análisis multivariable de Cox, la revascularización fue la única variable relacionada con el evento combinado (*hazard ratio* [HR] = 0,43; IC del 95%, 0,20-0,90;  $p = 0,02$ ), mientras que el *propensity score* no se asoció significativamente (HR = 0,90; IC del 95%, 0,21-3,80;  $p = 0,9$ ).

## DISCUSIÓN

### Hallazgos angiográficos en diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Diversos estudios han evidenciado el peor patrón angiográfico de la cardiopatía isquémica de los diabéticos respecto al de los no diabéticos. Así, se ha observado una mayor prevalencia de enfermedad multivaso, vasos finos, calcificaciones, trombo intracoronario y peor desarrollo de colaterales<sup>19-22</sup>. La afección coronaria difusa con vasos finos es especialmente frecuente en el diabético insulino dependiente, tal vez debido a la más larga evolución y severidad del trastorno metabólico.

Nuestro estudio confirma la grave afección coronaria en la diabetes avanzada y el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Se analizaron las variables relacionadas con la extensión de la enfermedad coronaria. Esta información podría ser útil para el cardiólogo intervencionista con el fin de conocer *a priori* qué pacientes tendrían peor perfil anatómico de las arterias coronarias y, por tanto, menor probabilidad de angioplastia. Se asociaron con la extensión de la enfermedad coronaria los antecedentes de cirugía coronaria, el descenso del segmento ST y la afección de la función ventricular reflejada por el grado Killip > 1 en el momento del

ingreso o la disminución de la fracción de eyección en la ventriculografía izquierda. Los pacientes con 2 o más de estos factores tuvieron una enfermedad coronaria más extensa y menor probabilidad de angioplastia.

### Estrategia invasiva y revascularización

La diabetes es un predictor independiente de mortalidad en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST<sup>23-25</sup>, sobre todo la diabetes insulino dependiente<sup>13,14</sup>. Además, tras la angioplastia coronaria, el pronóstico es peor en los diabéticos por la mayor frecuencia de reestenosis<sup>26</sup>, especialmente también en los insulino dependientes<sup>12</sup>. La introducción de los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos ha supuesto un nuevo avance en el campo de la angioplastia coronaria, al reducir la tasa de reestenosis incluso en diabéticos<sup>27</sup>, aunque algunos estudios indican que en los diabéticos insulino dependientes la frecuencia de reestenosis podría no ser despreciable<sup>28</sup>. La diabetes también es un factor de mal pronóstico tras la cirugía coronaria, por la mayor comorbilidad y extensión de la enfermedad coronaria, de nuevo particularmente en los diabéticos insulino dependientes<sup>11</sup>.

Los factores señalados con anterioridad pueden limitar los beneficios de la estrategia invasiva en diabéticos. Aunque los estudios aleatorizados indican la estrategia invasiva en diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST<sup>1-3,8</sup>, cabrían las siguientes objeciones: *a)* los resultados proceden de análisis por subgrupos *a posteriori*; *b)* las diferencias no alcanzan la significación estadística; *c)* no se ha efectuado un análisis diferenciado en los pacientes con diabetes avanzada, y *d)* no se ha controlado el tratamiento médico ni se han utilizado *stents* recubiertos.

En el presente estudio se incluyó a pacientes con diabetes avanzada definida por más de 5 años de tratamiento farmacológico o necesidad de insulina para su control metabólico. En el tratamiento de los enfermos destacan 2 circunstancias: *a)* se optimizó el tratamiento médico, como indica la alta frecuencia de doble antiagregación y tratamiento con bloqueadores beta, estatinas y fármacos IECA o ARA-II, y *b)* se implantaron *stents* recubiertos en el 73% de las angioplastias. La baja utilización de abciximab se explica porque todos los pacientes fueron tratados con doble antiagregación desde el ingreso. Los pacientes revascularizados presentaron significativamente menos eventos durante el seguimiento, a pesar de que los no revascularizados recibieron un tratamiento farmacológico óptimo. Aunque el peor pronóstico de los no revascularizados debe relacionarse en parte con la selección para revascularización de los pacientes con mejor perfil anatómico, el beneficio de la revascularización persistió tras ajustar por un *propensity score*.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con diabetes avanzada y síndrome coronario agudo sin elevación del ST muestran una enfermedad coronaria extensa. Los antecedentes de cirugía coronaria, el descenso del segmento ST y la afección de la función ventricular se asocian con una mayor extensión de la enfermedad coronaria. Los resultados del seguimiento clínico indican que la revascularización mejora el pronóstico de estos enfermos.

### Limitaciones

Estudiar el beneficio de la revascularización exige un estudio aleatorizado en el que pacientes similares sean tratados de forma invasiva o conservadora. En el presente estudio, la decisión de revascularizar, dejada a criterio de los investigadores, introdujo variables de confusión que interfieren en la evaluación de los beneficios de la revascularización y, por tanto, no se puede analizar con rigor este objetivo. No obstante, se utilizó un *propensity score* para minimizar el sesgo inherente a la decisión de revascularización y, después de ajustar el análisis predictivo por un *propensity score* con capacidad discriminatoria adecuada (estadístico C = 0,80), la revascularización durante el ingreso hospitalario disminuyó la probabilidad de eventos al año. Por otra parte, no se incluyó en el estudio a algunos pacientes con morbilidad asociada o con enfermedad coronaria no revascularizable conocida. Finalmente, debido a que el cateterismo se realizó a una media de 4 días desde el ingreso, no se incluyó a 3 pacientes que fallecieron antes de éste.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Instituto Valenciano del Corazón (INSVACOR) su labor de coordinación para la realización del estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:708-15.
2. Wallentin L, Lagerqvist B, Usted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
4. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:743-51.

5. Bodí V, Sanchis J, Llácer A, Facial L, Núñez J, Pellicer M, et al. Estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De los grandes estudios al mundo real. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:143-50.
6. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: The FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J.* 2002;143:760-7.
7. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J.* 2002;23:41-9.
8. Cannon Ch, Bruanwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1573-5.
9. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol.* 1998;81:1290-394.
10. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Serrador A, Fernández-Avilés F. Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1185-200.
11. Carson JL, Scholz PM, Chen AN, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:418-23.
12. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.
13. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Pellicer M, Bertomeu V, et al. Estratificación del riesgo de pacientes con dolor torácico agudo sin elevación del segmento ST en la puerta de urgencias. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:955-62.
14. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu V, Gómez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation and normal troponin concentrations. A comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:443-9.
15. Protocol for the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation.* 1991;84 Suppl V:1-27.
16. Serrano Martínez M, Palacios M, Lezaun R. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease. *Circulation.* 2003;108:75.
17. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Association of revascularization with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:1494-501.
18. Martí H, Pérez-Bárcena J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E, et al. Análisis de la asociación entre un tratamiento y un acontecimiento de interés en estudios observacionales utilizando la probabilidad de recibir el tratamiento (propensity score). Un ejemplo con la reperfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:126-36.
19. Morgan KP, Kapur A, Beatt KJ. Anatomy or coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart.* 2003;90:732-8.
20. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1661-9.
21. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White Ch. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. *Circulation.* 1995;92:1731-6.
22. Abaci A, Oguzhan A, Hahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation.* 1999;99:2239-42.
23. Malberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao H, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of OASIS registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
24. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Núñez J, Bertomeu V, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;91:13-6.
25. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart.* 2005;91:1013-8.
26. Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL, Huber KC, Laster SB, Shelton Ch J, et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in-hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25223 patients over 20 years. *Am Heart J.* 2003;145:270-7.
27. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
28. Moussa I, Leon MB, Baim D, O'Neill WW, Popma J, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS substudy. *Circulation.* 2004;109:2273-8.