

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Enfermedad coronaria multivaso en el paciente diabético en la vida real: ¿eficacia o efectividad?



Eva María Chueca González^{a,b,c,*}, Fernando Carrasco Chinchilla^{a,b},
 José Luis López Benítez^{a,b}, Juan Horacio Alonso Brialet^{a,b},
 Antonio Jesús Domínguez Franco^{a,b}, Rocío de Lemos Albadalejo^{a,b},
 José María Melero Tejedor^{a,b}, José María Hernández García^{a,b}
 y Manuel Jiménez Navarro^{a,b,*}

^a Unidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Instituto Biosanitario de Málaga (IBIMA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Departamento de Cardiología, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2018

Aceptado el 25 de enero de 2019

On-line el 6 de marzo de 2019

Palabras clave:

Enfermedad coronaria multivaso

Revascularización

Diabéticos

Mundo real

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los resultados del estudio FREEDOM, fundamento de las guías de práctica clínica, concluyen que la cirugía de revascularización coronaria es superior a la intervención coronaria percutánea en pacientes diabéticos multivaso. El objetivo de este trabajo fue evaluar qué porcentaje de pacientes de la vida real serían incluíbles en dicho estudio y sus implicaciones pronósticas.

Métodos: Se siguió a 617 diabéticos multivaso, a los que se les había realizado una coronariografía entre 2012 y 2014. Se clasificaron según el cumplimiento de criterios para participar en dicho estudio y se analizó su impacto en la mortalidad y en los eventos cardiovasculares mayores.

Resultados: El 51,2% de los pacientes no cumplía los criterios de inclusión, tenían más edad (69,3 frente a 66,1 años; $p < 0,001$), mayor riesgo EuroSCORE II (7,8 frente a 2,26%; $p < 0,001$), recibían menos cirugía de revascularización coronaria (6 frente a 15%; $p < 0,001$), más tratamiento conservador (7,6 frente a 2,3%; $p = 0,003$) y menos revascularización completa (26,9 frente al 43,1%; $p < 0,001$). La mortalidad fue mayor en los no incluíbles (OR = 4,42; IC95%, 2,75-7,15; $p < 0,001$) tanto a 30 días (OR = 9,54; IC95%, 2,2-41,2; $p < 0,001$) como a 35 meses (OR = 5,34; IC95%, 3,02-9,45; $p < 0,001$). En el análisis multivariable la mortalidad se asoció independientemente al no cumplimiento de los criterios de inclusión (HR = 2,77; IC95%, 1,77-4,37; $p = 0,001$), la revascularización incompleta (HR = 2,46; IC95%, 1,46-4,13; $p = 0,001$),

Abbreviations: CABG, cirugía de revascularización coronaria; ICP, intervención coronaria percutánea; MACE, evento cardíaco adverso mayor; MACCE, evento cardiovascular adverso mayor; MVD, pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso; TCI, tronco común izquierdo.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: kuesha@hotmail.com (E.M. Chueca González), mjimeneznavarro@gmail.com (M. Jiménez Navarro).
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.022>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la situación clínica (HR = 1,34; IC95%, 1,15-1,67; $p = 0,001$) y la edad (HR = 1,04; IC95%, 1,02-1,06; $p < 0,001$).

Conclusiones: Más de la mitad de los diabéticos multivaso de la vida real no serían incluibles en un gran ensayo clínico, presentando 4 veces más riesgo de muerte en el seguimiento.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Coronary multivessel disease in the diabetic patient in the real life setting: Efficacy or effectiveness?

A B S T R A C T

Keywords:

Multivessel coronary artery disease
Revascularization
Diabetics
Real-life

Introduction and objectives: The results of the FREEDOM study, the basis of clinical practice guidelines, conclude that coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. The aim of this study was to evaluate the percentage of real-life patients that would be suitable for inclusion in the study and the prognostic implications.

Methods: An evaluation was performed on 617 diabetic patients with multivessel coronary artery disease who underwent coronary angiography between 2012 and 2014. Patients were classified according to the criteria for participation in the FREEDOM study, with the impact on mortality and major cardiovascular events being analysed.

Results: Of all patients, 51.2% did not meet the inclusion criteria. They were older (69.3 vs 66.1 years; $P < .001$), with a higher EuroSCORE II (7.8 vs 2.26%; $P < .001$), underwent coronary artery bypass grafting less (6 vs 15%; $P < .001$), had more conservative treatment (7.6 vs 2.3%; $P = .003$), and less complete revascularisation (26.9 vs 43.1%; $P = .001$). Mortality was higher in non-eligible patients (OR, 4.42; 95%CI, 2.75-7.15; $P < .001$) both at 30 days (OR, 9.54; 95%CI, 2.2-41.2; $P < .001$), and at 35 months (OR, 5.34; 95%CI, 3.02-9.45; $P < .001$). The multivariate analysis showed mortality to be independently associated with not meeting inclusion criteria (HR, 2.77; 95%CI, 1.77-4.37; $P = .001$), incomplete revascularisation (HR, 2.46; 95%CI, 1.46-4.13; $P = .001$), clinical status (HR, 1.34; 95%CI, 1.15-1.67; $P = .001$), and age (HR, 1.04; 95%CI, 1.02-1.06; $P < .001$).

Conclusions: Over half of real-life MVD patients would not be suitable for inclusion in a large clinical trial as they had four times more risk of death in follow-up.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de la diabetes mellitus en el mundo aumenta continuamente y es un importante problema de salud pública. Según la OMS, la prevalencia en 2014 fue del 8,5% y en 2012 causó más de 1,5 millones de defunciones¹. Esta situación empeora en España ya que afecta a casi el 14% de la población mayor de 18 años (más de 5,3 millones de personas)².

La diabetes se asocia a una morbilidad y mortalidad muy aumentada de origen principalmente cardiovascular³; se estima que está asociada a alrededor del 50% de las muertes y a más del 75% de las causas de hospitalización^{4,5}, aunque en descenso por la mejora del control desde atención primaria y especializada⁶. Los pacientes presentan una afección coronaria más compleja, extensa y difusa con mayor daño multivaso en comparación con los pacientes no diabéticos⁵, lo que hace más controvertido su tratamiento óptimo.

Diversos estudios clásicos⁷ sentaron la indicación de cirugía de revascularización coronaria (CABG) como la primera opción de tratamiento en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso (MVD), pero con la mejora y la simplificación de las técnicas de intervención coronaria percutánea (ICP) y la aparición del stent farmacológico surgió la necesidad de responder nuevamente a esta pregunta recurrente. Para darle respuesta surge el estudio FREEDOM^{8,9}, base científica de las últimas guías de práctica clínica¹⁰, que concluye nuevamente la superioridad de la CABG frente a la ICP con stent Taxus pese al bajo porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria inestable, y con amplios criterios de exclusión. Ante la falta de evidencia actual sobre este tema, diferentes registros publicados en los últimos años han mostrado que no solo los stents de nueva generación son superiores al stent Taxus¹¹⁻¹³, sino que cada vez se hacen más ICP y más complejas en los hospitales encuestados, y se deriva a CABG apenas a un tercio de los pacientes^{14,15}, principalmente aquellos en situación aguda.

A pesar de que el ensayo clínico es el tipo de estudio epidemiológico que permite establecer relaciones causales de mayor rigor epidemiológico, sus resultados no siempre son reproducibles en la población general por razones muy diversas: estructurales, organizativas, por las características epidemiológicas de los enfermos tratados y por las diferencias entre los sistemas sanitarios^{16,17}. Los pacientes llamados «del mundo real», cada vez de mayor edad, con más comorbilidad y en peor situación clínica, son diferentes de los pacientes «ideales» incluidos en los ensayos clínicos. Esto limita la aplicabilidad práctica de sus resultados en la toma de decisiones clínicas^{18,19}. Es necesario describir estas diferencias para establecer directrices y guías de práctica clínica.

Nuestro objetivo fue describir cuántos pacientes MVD de la vida real hubieran sido elegibles para participar en un ensayo clínico (estudio FREEDOM), conocer la estrategia de revascularización miocárdica empleada y evaluar su mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo a partir de historias clínicas electrónicas y bases de datos de nuestro centro de todos los pacientes con MVD que se sometieron a coronariografía entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014. Se excluyó a aquellos que padecían afección grave de tronco común izquierdo (TCI), CABG previa y valvulopatía significativa y se clasificaron en función de si eran susceptibles o no de ser incluidos en el ensayo y qué estrategia de revascularización se eligió.

Dado el porcentaje de eventos de estudios previos, se calculó un tamaño muestral para mostrar diferencias del 7% de eventos entre los 2 grupos de 604 pacientes, incluidas las pérdidas de seguimiento (intervalo de confianza del 95% [IC95%] y una potencia del 80%).

El protocolo de estudio recibió la aprobación del comité ético del hospital y todos los datos se trataron de forma anónima.

Definiciones

Se definió como diabético todo aquel paciente que en el momento de la coronariografía diagnóstica estaba en tratamiento hipoglucemiante según la historia clínica o presentaba historia previa de diabetes mellitus.

Se definió como MVD la detección de lesiones de más del 70% en ≥ 2 vasos epicárdicos y ≥ 2 territorios arteriales coronarios separados, susceptible de revascularización tanto por ICP como por CABG. Todos los pacientes tenían indicación para revascularización basada en las guías de revascularización miocárdica vigentes en el momento y el criterio del cardiólogo hemodinamista cuando el tratamiento fue percutáneo, y por decisión colegiada cuando el tratamiento fue quirúrgico.

Se consideró una definición de revascularización completa anatómica si se trataron todos los vasos epicárdicos de calibre ≥ 2 mm con lesiones $\geq 70\%$, independientemente de si tenían viabilidad o isquemia.

Se agrupó a los pacientes en función de si eran susceptibles o no de inclusión para el estudio de referencia,

y se los clasificó como «susceptible» o «no susceptible». Se asignó al grupo no susceptible los pacientes que: a) hubieran presentado infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en las 72 h previas a la coronariografía; b) se hubieran sometido a ICP en los 6 meses anteriores; c) presentaran insuficiencia cardíaca grave con clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*; d) hubieran presentado un ictus en los 6 meses previos o que tuvieran un déficit neurológico residual $>$ Rankin 1; e) tuvieran historia previa de sangrado significativo en los 6 meses previos; f) el vaso diana presentara reestenosis de stent en caso de ICP previa; g) presentaran demencia conocida o una dependencia al menos moderada según la escala Barthel, y h) presentaran enfermedad extracardiaca que limitara la supervivencia por debajo de 5 años, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, hepatitis activa, fallo hepático grave o enfermedad renal grave.

Se excluyó de ambos grupos a los pacientes previamente sometidos a cirugía cardíaca (valvular o CABG); también a los que padecían valvulopatía significativa susceptible de intervención o presentaban afección grave ($> 50\%$) de TCI por ser entidades que aportarían demasiada heterogeneidad a la muestra del grupo no susceptible, limitando con ello la interpretación de los resultados por ser una afección para la que las guías recomiendan más frecuentemente el tratamiento quirúrgico.

La indicación de coronariografía se sentó en función del cuadro que motivó el ingreso: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, y se utilizó la cuarta definición universal de infarto, angina estable y otros (insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico, parada cardiorrespiratoria, arritmias ventriculares).

La función de eyección del ventrículo izquierdo se clasificó como $> 40\%$ o $\leq 40\%$, medida por ecocardiografía al ingreso.

El grado de afección renal se clasificó según la clasificación de insuficiencia renal. Se midió el filtrado glomerular por el método *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* en ml/min/1,73 m² y se definió como reducido cuando el filtrado glomerular era ≤ 45 (estadio 3B).

Se definió como evento cardíaco adverso mayor (MACE) el evento combinado de muerte, infarto no letal y nueva revascularización, y evento cardiovascular adverso mayor (MACCE), el evento combinado de muerte, infarto no mortal, nueva revascularización e ictus. Dichos datos se obtuvieron retrospectivamente a través del sistema de información clínica hospitalario del Sistema Andaluz de Salud Diraya y el acceso a la Historia de Salud Única de cada paciente.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar. La comparación entre medias se realizó mediante el test de la t de Student y se calculó el IC95% para las diferencias entre medias. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y su comparación, mediante el test de χ^2 con IC95%. Para el análisis de supervivencia se realizaron tablas de mortalidad y curvas de Kaplan-Meier. En el análisis de supervivencia

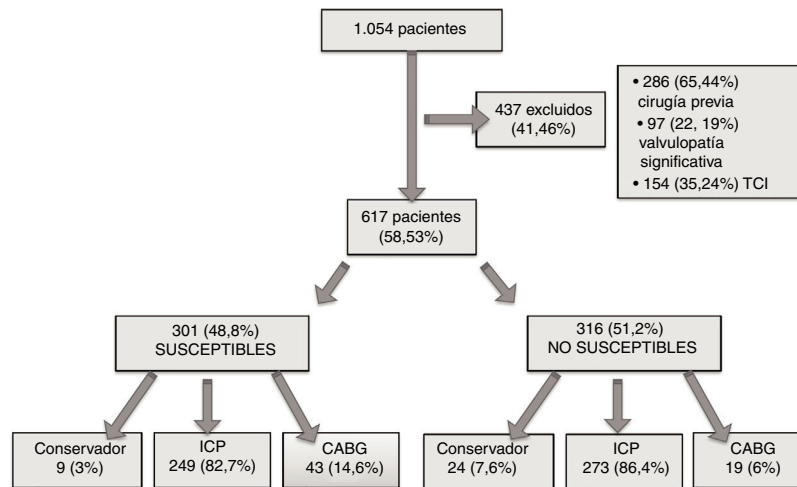


Figura 1 – Diagrama de flujo de pacientes. CABG: cirugía de revascularización miocárdica; ICP: intervención coronaria percutánea; TCI: tronco común izquierdo.

multivariable se empleó el método de riesgos proporcionales de Cox, indicando los IC95% para las *hazard ratio* (HR) de las covariables. La significación estadística se alcanzó con $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPSS versión 20.0 para Mac.

Resultados

De enero de 2012 a diciembre de 2014 se realizaron 1.011 coronariografías en MVD. Se excluyó del análisis a 394 pacientes (39%) por haberse sometido previamente a cirugía cardíaca ($n = 154$; 15,24%), presentar valvulopatía significativa susceptible de intervención ($n = 117$; 11,57%) o presentar afección de TCI ($n = 123$; 12,16%) (fig. 1).

Se estudió a 617 pacientes (58,8% del total), en los que se analizó la estrategia terapéutica seguida (quirúrgica, percutánea o tratamiento médico conservador). De estos pacientes, 301 (48,8%) cumplieron los criterios clínicos de inclusión; el resto se clasificó en el grupo no susceptible, el 85,8% ($n = 271$) por motivos clínicos y demográficos y el 29,1% ($n = 92$) por motivos angiográficos; el 43,15% ($n = 170$) no cumplía ninguno de los 2 criterios (tabla 1).

Las características basales del total de los pacientes y de los subgrupos susceptible y no susceptible se muestran en la tabla 2.

Los pacientes no susceptibles eran de mayor edad (69 ± 10 frente a 66 ± 9 años; $p < 0,001$) y tenían un perfil clínico más desfavorable (mayor frecuencia de historia de infarto e intervencionismo coronario previo, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular y riesgo quirúrgico más alto medido por EuroSCORE II). La indicación de la coronariografía fue también diferente: más SCA (74,9 frente a 66,1%) y menos angina estable (10,8 frente a 27,9%). Al analizar la anatomía coronaria, el grupo no

susceptible presentó un mayor porcentaje de daño de 3 vasos (54,4 frente a 44,9%; $p = 0,017$) comparado con el grupo susceptible.

Se revascularizó al 84,6% de los pacientes de forma percutánea, al 10,4% de forma quirúrgica y un 5% recibió tratamiento médico conservador (tabla 3). El grupo no susceptible recibió menos frecuentemente CABG (6 frente a 15%; $p < 0,001$) y un mayor tratamiento conservador (7,6 frente a 2,3%; $p = 0,003$).

De los pacientes sometidos a ICP, se trataron $2,51 \pm 1,27$ lesiones en $1,77 \pm 0,65$ vasos por paciente, sin diferencias entre grupos ($p = 0,149$); se emplearon stents liberadores de fármacos de nueva generación (everolimus, sirolimus, zotarolimus y biolimus) en el 84,5% de los casos y stents convencionales en el 15,6%. El grupo no susceptible recibió menos porcentaje de stents liberadores de fármacos (79,9 frente a 89,5%; $p = 0,032$).

A todos los pacientes revascularizados quirúrgicamente se les hizo al menos un injerto arterial, con una media de $2,73 \pm 0,66$ injertos. Se realizó cirugía sin bomba extracorpórea en el 95% de los casos.

La revascularización fue completa en el 35,1% de los pacientes; dicho porcentaje fue menor en el grupo no susceptible (39,53 frente a 60,47%; $p < 0,001$) tanto cuando se sometieron a ICP (43,3 frente a 56,7%; $p = 0,001$) como a CABG (21,6 frente a 78,4%; $p = 0,262$), como se muestra en la tabla 3.

El 94% de los pacientes completaron un seguimiento medio de 35 ± 15 meses. La incidencia de mortalidad, mortalidad cardíaca, infarto no mortal, ictus y eventos combinados MACE y MACCE a 30 días y 35 meses fue significativamente mayor en el grupo no susceptible (tabla 4).

La mortalidad por cualquier causa en un seguimiento medio de 35 meses fue 4,42 veces más frecuente en el grupo no susceptible (IC95%, 2,75-7,15; $p < 0,001$), hubo también 4,64 veces más mortalidad de causa cardíaca (IC95%, 2,53-8,51;

Tabla 1 – Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión	Exclusión	
Varón o mujer ≥ 18 años	Clínicos y demográficos	n = 271 (85,8%)
Historia de diabetes mellitus (tipo 1 o 2) o en tratamiento al ingreso	Insuficiencia cardíaca grave congestiva (CF III-IV NYHA o edema pulmonar)	n = 53 (16,7%)
Enfermedad coronaria grave ($\geq 70\%$) de ≥ 2 vasos epicárdicos mayores	ICP con stent en los 6 meses previos	n = 5 (1,3%)
y ≥ 2 territorios arteriales separados (DA, CX, CD) confirmados por angiografía	Ictus en los últimos 6 meses o >6 meses con afectación neurológica residual significativa reflejada con escala de Rankin >1	n = 28 (8,9%)
Características angiográficas susceptibles de revascularización tanto por CABG como por ICP	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia o diátesis hemorrágica significativa previa o historia de sangrado significativo (en los 6 meses previos) que podría ocurrir durante la ICP/CABG secundaria a la anticoagulación	n = 49 (15,5%)
Indicación de revascularización basada en síntomas de angina o evidencia objetiva de isquemia miocárdica	IAMCEST en < 72 h de la revascularización	n = 125 (39,6%)
	Dependencia medida por escala de Barthel moderada o grave	n = 120 (38,0%)
	Enfermedad extracardiaca que limite la supervivencia a < 5 años (EPOC oxígeno-dependiente, hepatitis activa o fallo hepático, enfermedad renal grave)	n = 54 (17,1%)
	Angiográficos	n = 92 (29,1%)
	Reestenosis intrastent de vaso diana	n = 47 (14,9%)
	≥ 2 oclusiones crónicas totales en territorios coronarios mayores considerados vasos diana	n = 45 (14,2%)

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CD: arteria coronaria derecha; CF: clase funcional; CX: arteria circunfleja; DA: arteria descendente anterior; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; NYHA: New York Heart Association.

Tabla 2 – Características basales de los pacientes y en función del cumplimiento de criterios

	Total	Susceptibles	No susceptibles	p
N	617	301 (48,8%)	310 (51,2%)	
Edad	67,8 $\pm$ 9,6	66,16 $\pm$ 9	69,32 $\pm$ 10	0,001
Edad > 80 años	113 (11,3%)	21 (7%)	49 (15,5%)	0,001
Mujer	193 (31,3%)	90 (29,9%)	103 (32,6%)	0,471
Tres vasos	307 (49,8%)	135 (44,9%)	172 (54,4%)	0,017
Indicación				0,001
SCACEST	129 (20,9%)	6 (2%)	123 (38,9%)	
SCASEST	333 (54%)	193 (64,1%)	140 (44,3%)	
AE	118 (19,1%)	84 (27,9%)	34 (10,8%)	
Otros	37 (6%)	18 (6%)	19 (6%)	
FEVI $\leq 40\%$	144 (22,9%)	44 (14,6%)	97 (30,7%)	0,001
Hipertensión	517 (83,8%)	254 (84,4%)	263 (83,2%)	0,697
Dislipidemia	388 (62,9%)	202 (67,1%)	186 (58,9%)	0,034
Obesidad	174 (28,9%)	84 (27,9%)	90 (28,5%)	0,874
Historia tabaquismo	274 (44,4%)	139 (46,2%)	135 (42,7%)	0,135
Tratamiento DM				0,478
Dieta	42 (6,8%)	23 (7,6%)	19 (6%)	
Antidiabéticos orales	397 (64,3%)	197 (65,4%)	200 (63,3%)	
Insulina	178 (28,8%)	81 (26,9%)	97 (30,7%)	
Infarto previo	95 (15,4%)	38 (12,6%)	57 (18%)	0,063
Insuficiencia cardíaca	43 (7%)	13 (4,3%)	30 (9,5%)	0,012
Arteriopatía periférica	67 (10,9%)	25 (8,3%)	42 (13,3%)	0,047
Ictus	47 (7,6%)	19 (6,3%)	28 (8,9%)	0,233
EPOC	95 (15,4%)	42 (13,6%)	54 (17,1%)	0,233
FG ≤ 45	62 (10,4%)	22 (7,3%)	42 (13,3%)	0,015
ICP previa	129 (20,9%)	52 (17,3%)	77 (24,4%)	0,030
EuroSCORE II	5,1 $\pm$ 8,55	2,26 $\pm$ 2,26	7,8 $\pm$ 11	0,001

AE: angina estable; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Tabla 3 – Distribución de los pacientes en función de su estrategia de tratamiento y si la revascularización fue completa/incompleta

Tratamiento	Total, n (%)	Susceptibles, n (%)	No susceptibles, n (%)	p
Conservador	31 (5)	7 (2,3)	24 (7,6)	0,003
ICP	522 (84,6)	249 (82,7)	273 (86,4)	0,169
CABG	64 (10,4)	45 (15)	19 (6)	0,001
Revascularización completa	215 (35,1)	130 (60,47)	85 (39,53)	0,001
ICP	178 (29,1)	101 (56,7)	77 (43,3)	0,001
CABG	37 (6)	29 (78,4)	8 (21,6)	0,235

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea.

Tabla 4 – Eventos mayores en el seguimiento a 30 días y 35 meses en susceptibles y no susceptibles

Evento	30 días, n (%)		p	35 meses, n (%)		p
	Susceptibles	No susceptibles		Susceptibles	No susceptibles	
Mortalidad	2 (0,7)	20 (6,6)	0,001	17 (9,5)	79 (36)	0,001
Mortalidad cardiaca	1 (0,4)	17 (5,6)	0,001	10 (5,6)	55 (25)	0,001
IAM	3 (1,1)	6 (2,1)	0,356	13 (7,7)	16 (10,5)	0,387
Ictus	2 (0,7)	1 (0,3)	0,536	5 (3)	11 (7,7)	0,07
MACE	6 (2,2)	29 (9,5)	0,001	54 (27,6)	108 (46,6)	0,001
MACCE	8 (2,9)	29 (9,5)	0,001	59 (30)	115 (49,6)	0,001

IAM: infarto agudo de miocardio; MACCE: evento mayor combinado de muerte, infarto no mortal, necesidad de nueva revascularización e ictus; MACE: evento mayor combinado de muerte, infarto no mortal y necesidad de nueva revascularización.

$p < 0,001$), 2,24 más riesgo de MACE (IC95%, 1,56-3,2; $p < 0,001$) y 2,24 veces más riesgo de MACCE (IC95%, 1,59-3,18; $p < 0,001$).

En el análisis de supervivencia, los pacientes del grupo no susceptible presentaron una mayor mortalidad por cualquier causa (HR = 3,916; IC95%, 2,519-6,088; $p < 0,001$) y por causa cardiaca (HR = 4,45; IC95%, 2,487-7,950; $p < 0,001$) durante el seguimiento, así como una mayor incidencia de MACE (HR = 1,97; IC95%, 1,46-2,66; $p < 0,001$) y MACCE (HR = 1,93; IC95%, 1,46-2,56; $p < 0,001$), como se muestra en la [figura 2](#).

La revascularización completa se asoció a una menor mortalidad a corto y largo plazo de forma global (HR = 0,3; IC95%, 0,18-0,5; $p > 0,001$) y en los 2 subgrupos (HR = 0,36; IC95%, 0,22-0,61; $p < 0,001$). Cuando la revascularización fue completa, se redujeron las diferencias entre susceptibles y no susceptibles tanto en mortalidad por cualquier causa (HR = 2,96; IC95%, 1,09-8,0; $p = 0,033$) como por causa cardiaca (HR = 4,81; IC95%, 0,97-23,86; $p = 0,054$) ([fig. 3](#) y [tabla 5](#)).

En el análisis multivariable, la mortalidad se asoció independientemente con el no cumplimiento de criterios (HR = 2,77; IC95%, 1,77-4,37; $p = 0,001$), la revascularización incompleta (HR = 2,46; IC95%, 1,46-4,13; $p = 0,001$), la situación clínica (HR = 1,34; IC95%, 1,15-1,67; $p = 0,001$) y la edad (HR = 1,04; IC95%, 1,02-1,06; $p < 0,001$).

Discusión

Este trabajo destaca varios aspectos: a) más de la mitad de los pacientes con MVD en los que se plantea tomar una decisión sobre la mejor estrategia de revascularización no serían incluíbles en el estudio FREEDOM, fundamento de las guías de práctica clínica en este campo; b) su pronóstico es mucho peor, más del cuádruple de probabilidad de presentar eventos durante un periodo de tiempo similar, y c) realizar

una revascularización coronaria completa podría mejorar el pronóstico de todos los pacientes.

Existen numerosas barreras que impiden reproducir los resultados de los ensayos clínicos en el mundo real por razones muy diversas, por lo que cobra importancia la necesidad de registros tanto en el campo de la cardiología general²⁰ como en el de la revascularización coronaria en particular²¹; la calidad de los existentes es muy discutible, lo cual limita la información aportada²².

La evidencia científica actual apoya la CABG como la mejor estrategia de revascularización miocárdica en MVD¹⁰. Sin embargo, se sabía que un elevado porcentaje de los pacientes con enfermedad coronaria a los que se atiende no serían incluíbles en los grandes ensayos clínicos^{17,23} y, al igual que en nuestra serie, son de mayor edad y con un perfil de riesgo más elevado. No obstante, se desconoce el número de pacientes no incluíbles en ensayos clínicos en aquellos con MVD de la época contemporánea, que como se muestra en el presente manuscrito, es también muy elevado (el 70% de todos los MVD y el 51% si se excluye la CABG previa o la valvulopatía grave con indicación quirúrgica por la misma y enfermedad del TCI), congruente con lo documentado por el Registro British Columbia de Canadá¹⁵, en el que de 6.830 pacientes que presentan SCA solo 4.661 hubieran cumplido criterios de inclusión. Aunque el conjunto de características que definen al grupo no susceptible son factores de mal pronóstico, en el presente trabajo se optó por excluir a los pacientes que presentaban enfermedad de TCI, valvulopatía significativa con indicación quirúrgica y cirugía cardiaca previa para minimizar la heterogeneidad de los resultados y posibles factores de confusión. La afección de TCI se asocia a más morbilidad por la gran cantidad de miocardio en riesgo, y su diagnóstico²⁴ y tratamiento son controvertidos a la luz de los resultados de los ensayos clínicos¹⁰, y más aún en los diabéticos, escasamente

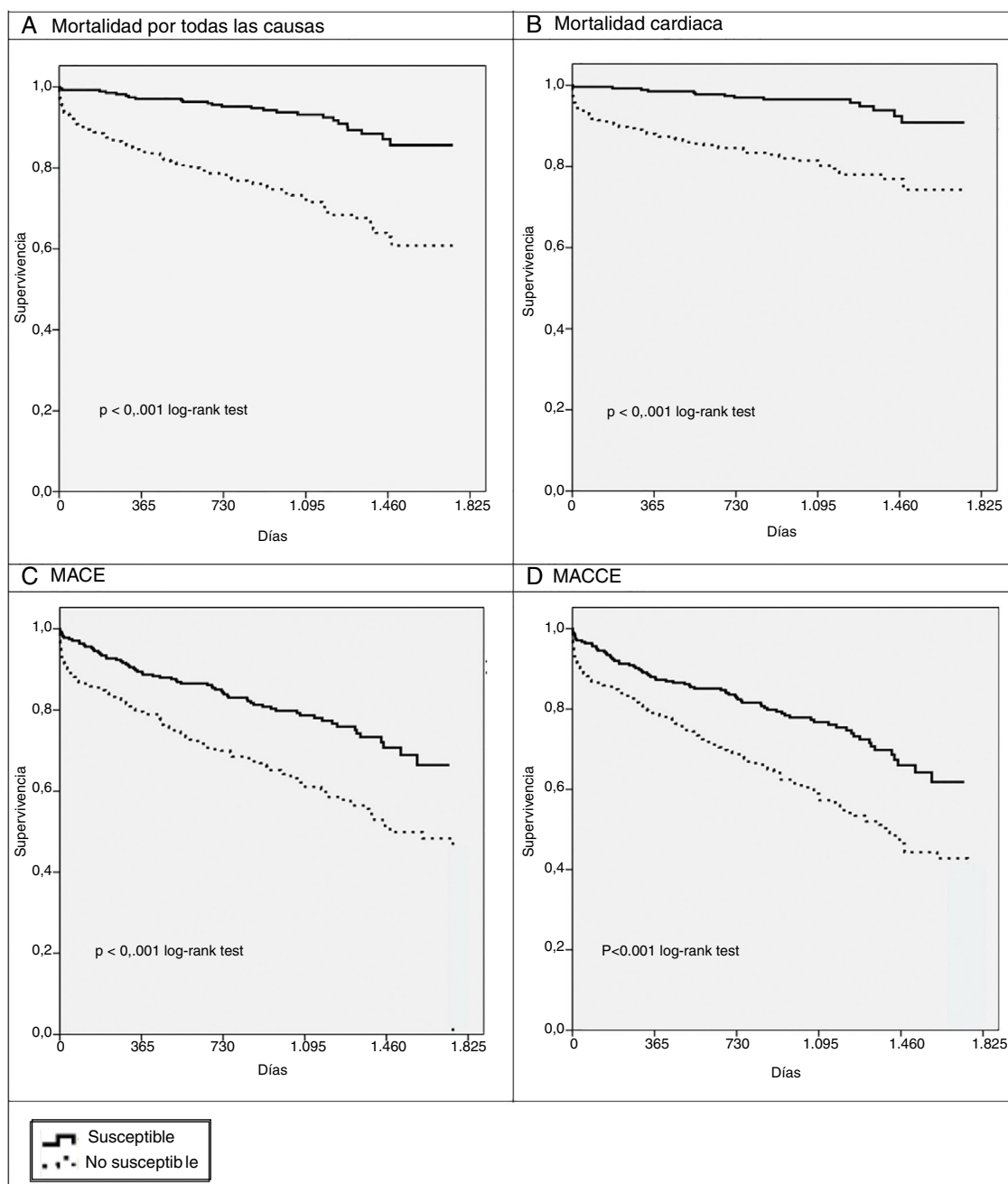


Figura 2 – Eventos clínicos entre pacientes susceptibles y no susceptibles en el seguimiento. IAM: infarto agudo de miocardio; MACCE: eventos adversos cardiovasculares mayores; MACE: eventos adversos cardiacos mayores.

representados^{25,26}. En presencia de valvulopatía significativa, la revascularización percutánea no está indicada para reducir eventos perioperatorios cardiacos²⁷. Finalmente, se excluyó a los pacientes sometidos previamente a cirugía cardiaca, pues son un cajón de sastre con indicaciones más dudosas, la relación de causalidad síntomas-hallazgos es compleja y las herramientas de medición del riesgo son siempre mayores por razones múltiples^{28,29}.

Con el incremento de la prevalencia de diabetes y la esperanza de vida de la población y la tendencia al tratamiento invasivo, ha aumentado el número de pacientes con peor perfil

en las salas de hemodinámica, lo que ha llevado a optar principalmente por el tratamiento percutáneo de sus lesiones, dado su alto riesgo quirúrgico o su fragilidad. Aunque la indicación quirúrgica en el presente trabajo sea menor de lo esperado, es razonable pensar que se deba a una derivación muy seleccionada de pacientes (aquellos con perfil clínico más favorable, principalmente con enfermedad de 3 vasos y todos ellos con afección de la descendente anterior). Cuando se compara con el resto del territorio nacional, aunque no se dispone de datos específicos sobre diabéticos, se observa que el número de ICP multivaso en 2017 ascendió a 13.313³⁰, mientras que la CABG

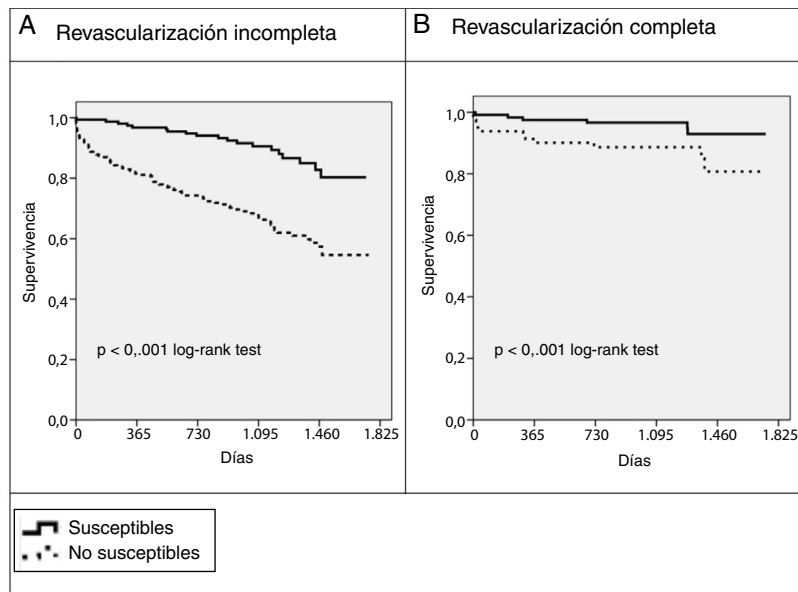


Figura 3 – Diferencias en mortalidad por todas las causas entre susceptibles y no susceptibles en función de si se hizo revascularización incompleta o completa.

Tabla 5 – Mortalidad a 30 días y 35 meses estratificada en función de revascularización completa/incompleta

	30 días, n (%)			35 meses, n (%)		
	Susceptibles	No susceptibles	p	Susceptibles	No susceptibles	p
Completa	1 (0,8)	4 (4,9)	0,067	5 (6,76)	10 (20,8)	0,021
Incompleta	1 (0,65)	16 (7,2)	0,003	12 (11,5)	68 (40)	0,001

fue de 5.029³¹ (más del doble) con ratios ICP/CABG distintos por comunidades autónomas³², por lo que en muchos casos la individualización del tratamiento no viene regida por criterios médicos, sino de disponibilidad del medio donde se trata a los enfermos^{33,34}.

Esta tendencia también se ha observado en el registro estadounidense NCDR Action Registry-GWTG¹⁴ con pacientes agudos, en el que hubo una diferencia amplia entre centros a la hora de derivar a los pacientes a CABG frente a ICP (0-78 frente a 22-100%; $p < 0,0001$), influidos principalmente por las comorbilidades y la gravedad de las lesiones coronarias, al igual que en el Registro British Columbia¹⁵ de pacientes agudos, en el que el 60% de los pacientes fueron sometidos a ICP. Es, por tanto, habitual en la práctica clínica no aplicar taxativamente el modelo de riesgo derivado de los resultados de los ensayos clínicos, que no contempla adecuadamente el nivel de complejidad de los pacientes. Desde mediados de 2013, herramientas como las escalas Syntax³⁵, la Syntax residual³⁶ y la Syntax II³⁷ se han aproximado a la estimación teórica del riesgo en estos pacientes, aunque la población de DMV estaba escasamente representada, apenas un 30% de los pacientes, e incluía en el análisis a personas con enfermedad de TCI. En nuestro estudio no se tuvieron en cuenta dichas escalas, dado que su uso aún no estaba extendido en el periodo histórico del presente trabajo.

Otra de las conclusiones que extrae este trabajo, aunque con escasa potencia, es cómo a los pacientes de peor

perfil (no susceptibles) se les realiza menos revascularización completa, a veces fundamentado en este mismo hecho, lo que contribuye a su peor pronóstico pese a la evidencia actual³⁸; las diferencias se redujeron al comparar grupos y estrategias terapéuticas cuando la revascularización fue completa.

Es en este contexto del mundo real donde la eficacia (lo demostrado en ensayos multicéntricos con pacientes seleccionados) no se traduce necesariamente en efectividad, lo que evidencia la necesidad de registros bien diseñados y estudios con «pacientes no seleccionados» que completen la información científica disponible.

Limitaciones

Se trata de un registro unicéntrico retrospectivo a partir de las bases de datos locales que recoge pacientes derivados a coronariografía procedentes de diferentes puntos geográficos, incluidos pacientes extranjeros, lo que propicia cierta pérdida de seguimiento.

Los datos de los pacientes sometidos a CABG no corresponden al total de los pacientes operados por el servicio de cirugía cardíaca, dado que se excluyó a aquellos diagnosticados de enfermedad coronaria de 2 o más vasos en otros centros sin cirugía, lo cual limitó el tamaño muestral y la potencia del trabajo.

Conclusiones

En la vida real, más de la mitad de los pacientes no hubieran sido elegibles para participar en un ensayo clínico como el estudio FREEDOM. Dado su perfil, el pronóstico de dichos pacientes es peor, con una mayor mortalidad y con más eventos cardiovasculares mayores, independientemente de si la revascularización fue completa o no. Dichas características llevan a los cardiólogos y miembros del equipo multidisciplinar a recomendar de forma individualizada qué estrategia de revascularización es la más idónea para cada paciente, con la que obtener los mejores resultados para el paciente según su situación determinada.

¿Qué se sabe del tema?

- La diabetes se asocia a una morbilidad aumentada de origen cardiovascular con más afección coronaria multivaso.
- Diversos estudios sentaron la indicación de CABG como la primera opción en MVD, aunque determinados subgrupos mostraron eventos similares en poblaciones seleccionadas.
- El estudio FREEDOM concluye que la CABG es superior a la PCI en la reducción de muerte e infarto agudo de miocardio, base de las últimas guías de revascularización.
- Los pacientes del mundo real no están bien representados en los ensayos clínicos, por lo que en la práctica diaria no siempre se tratan según las guías de actuación clínica.

¿Qué novedades aporta?

- Más de la mitad de los MVD no serían incluibles en un gran ensayo clínico, ya que presentan un peor pronóstico.
- En nuestro medio se opta principalmente por la ICP como estrategia de revascularización, pese a las guías de práctica clínica.
- Los pacientes con un peor perfil reciben menos revascularización completa, pese a estar relacionada con un mejor pronóstico, independiente del riesgo.
- Surge la necesidad de registros nacionales auditados como herramienta de conocimiento y control de resultados de los diferentes centros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Diabetes: Fact sheet [consultado 3 Ene 2017]. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 2):S14-S21.
4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-954.
6. Cabezas-Agrícola JM. Tendencias de la mortalidad por diabetes en España: por el buen camino. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:421-422.
7. Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, Sonnad SS, Weintraub WS. Comparison of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease: Meta-analysis of six randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:70-77.
8. Farkouh M, Dangas G, Leon M, et al. Design for the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J*. 2008;155:215-223.
9. Farkouh M, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
11. Buja P, Facchin M, Musumeci G, et al. Paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in older patients with diabetes mellitus: Results of a real-life multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:1117-1124.
12. Bartorelli AL, Edigý Assenza G, Abizaid A, et al. One-year clinical outcomes after sirolimus-eluting coronary stent implantation in diabetics enrolled in the worldwide e-SELECT registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:52-62.
13. Smits PC, Vlachoiannis GJ, McFadden EP, et al. Final 5-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: The COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1157-1165.
14. Pandey A, McGuire DK, de Lemos JA, et al. Revascularization trends in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease presenting with non-ST elevation myocardial infarction: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:197-205.

15. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2995-3006.
16. Linde-Estrella A, Domínguez-Franco AJ, Muñoz-García AJ, Jiménez-Navarro MF. Eficacia y efectividad en la revascularización coronaria multivaso de pacientes diabéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:115-116.
17. Wasilewski J, Polonski L, Lekston A, et al. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center. *Trials*. 2015;16:411.
18. Domínguez-Franco A, Jiménez-Navarro MF, Hernández-García JM, et al. Comparación de los resultados clínicos a medio plazo de los stents farmacoactivos frente a la cirugía de revascularización coronaria en una población no seleccionada de pacientes diabéticos con afección multivaso. Análisis mediante *propensity score*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:491-500.
19. De la Torre JM, Edelman ER. De la investigación no clínica a los ensayos y registros clínicos: retos y oportunidades en la investigación biomédica. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1121-1133.
20. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010;31:525-529.
21. Mack MJ. Clinical trials versus registries in coronary revascularization: Which are more relevant? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:524-528.
22. Granger CB, Gersh BJ. Clinical trials and registries in cardiovascular disease: Competitive or complementary? *Eur Heart J*. 2010;31:520-521.
23. Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*. 2006;27:671-678.
24. Jiménez-Navarro M, Hernández-García JM, Alonso-Briales JH, et al. Should we treat patients with moderately severe stenosis of the left main coronary artery and negative FFR results? *J Invasive Cardiol*. 2004;16:398-400.
25. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial. *Circulation*. 2014;129:2388-2394.
26. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2223-2235.
27. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77-e137.
28. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-823.
29. Nashef S, Roques F, Sharples L, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734-745.
30. Cid Álvarez AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXVII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1036-1046.
31. López Menéndez J, Cuerpo Caballero G, Centella Hernández T, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2017. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiov*. 2018;26:8-27 [consultado 13 Ene 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.circv.2018.10.003>.
32. Iñiguez Romo A, Bertomeu Martínez V, Rodríguez Padial L, et al. Proyecto RECALCAR. La atención al paciente en las unidades de cardiología del Sistema Nacional de Salud, 2011-2014. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:567-575.
33. Bangalore S, Bhatt DL. Do we need a trial of DES versus CABG surgery in diabetic patients with ACS? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3007-3009.
34. Vázquez E. Utilización de la cirugía de revascularización coronaria en nuestro medio. ¿Seguimos las recomendaciones de las guías? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:63563-63566.
35. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.
36. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularisation and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. Validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128:141-151.
37. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639-650.
38. Ando T, Takagi H, Grines CL. Complete versus incomplete revascularization with drug-eluting stents for multi-vessel disease in stable, unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2017;30:309-317.