

DIABETES Y ENFERMEDAD CORONARIA

DIABETES AND CORONARY ARTERY DISEASE

IRENE MARCO CLEMENT¹, ANDREA SEVERO SÁNCHEZ¹, ALMUDENA CASTRO CONDE¹

RESUMEN

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del paciente diabético. Este paciente suele presentar otros factores de riesgo asociados que le confieren en conjunto un riesgo cardiovascular elevado. En los últimos años el cardiólogo ha tomado una importancia vital en el manejo del paciente diabético, que debe abordarse desde una perspectiva global y de manera multidisciplinaria, en conjunto con endocrinólogos, médicos de atención primaria y nefrólogos, entre otros especialistas. En esta revisión repasaremos, en un primer apartado, las recomendaciones en materia de prevención primaria a la hora de evitar la aparición de enfermedad coronaria en el paciente diabético, tanto a nivel de modificaciones del estilo de vida como en el manejo de los factores de riesgo. En segundo lugar, revisaremos las indicaciones de tratamiento antidiabético actuales a raíz de los últimos ensayos clínicos publicados, así como las particularidades en cuanto a revascularización coronaria del paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad coronaria, riesgo cardiovascular, inhibidores de SGLT2, análogos de GLP1, revascularización coronaria.

ABSTRACT

Coronary artery disease is one of the main causes of morbidity and mortality in diabetic patients, who usually present multiple risk factors and are therefore a population in high cardiovascular risk. During recent years, cardiologists have become essential in the management of diabetic patients, who should be approached in an integrated and multidisciplinary fashion along with other specialists such as endocrinologists, family doctors and nephrologists. In this review, we will describe primary prevention strategies comprising lifestyle modification and risk factors management, in order to prevent coronary artery disease in diabetic patients. New evidence regarding antidiabetic drugs will be detailed afterwards, as well as the particular aspects of coronary artery revascularization in diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiovascular risk, SGLT2 inhibitors, GLP1 RA, coronary artery revascularization.

REVISTA CONAREC 2020;35(154):83-89 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2020154/0083-0089](https://doi.org/10.32407/RCON/2020154/0083-0089)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye actualmente una epidemia global y una de las principales enfermedades crónicas a nivel mundial. Según el último Informe Mundial sobre Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, la cifra de pacientes diabéticos ascendía a 422 millones de personas en 2014, en comparación con los 108 millones que padecían esta enfermedad en 1980¹. En 2016, se estimaron hasta 1,6 millones de muertes directamente relacionadas con la diabetes². Es de sobra conocido que la diabetes es un factor mayor de riesgo cardiovascular (CV), y que se asocia frecuentemente a la presencia de otros factores de riesgo: el 75-85% de los pacientes diabéticos presentan hipertensión arterial, el 80% dislipemia y el 60-70% obesidad³. De esta forma, las complicaciones CV representan la principal causa de muerte. Particularmente, la diabetes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (EC), apareciendo a edades más precoces: se estima que la enfermedad clínica puede manifestarse hasta 15 años antes

que en pacientes no diabéticos⁴. Además, la EC tiene una presentación más agresiva en diabéticos, con un riesgo aumentado de muerte CV, infarto de miocardio recurrente, *ictus* y trombosis de *stent*⁵.

La disfunción endotelial marca el inicio de la patogénesis de la aterosclerosis en pacientes no diabéticos, y en los pacientes diabéticos es secundaria tanto a resistencia insulínica como a un estado hiperglucémico. Ambas provocan una disminución de la producción de óxido nítrico, que actúa como factor antiaterogénico, y un aumento de la producción del inhibidor del activador del plasminógeno - 1 (PAI-1)⁶. La hiperglucemia también provoca un aumento del estrés oxidativo y una acumulación de radicales libres con daño de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos de las células endoteliales y de músculo liso. La acumulación de productos de glicosilación avanzada también contribuye al daño vascular mediante migración de células inflamatorias, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación endotelio-dependiente defectuosa, disfunción de las células progenitoras endoteliales y apoptosis de las células endoteliales⁷. Actualmente, es deber del cardiólogo conocer las particularidades de la EC en diabéticos, así como mantenerse actualizado en las estrategias disponibles para mitigar el riesgo de estos pacientes. Debido a la magnitud del problema, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos y se han redactado guías de práctica clínica entre distintas especialidades, de cara a consensuar y optimizar su manejo de manera multidisciplinaria.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Más allá de volcar nuestros esfuerzos en el manejo de la EC, nuestra principal preocupación debe ser prevenir su aparición de manera eficaz, po-

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

✉ **Correspondencia:** Irene Marco Clement. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. C/ Paseo de la Castellana nº 261, 28046 Madrid, España. Tel.: (0034) 659879316. irene.marcoacle@gmail.com

La doctora Almudena Castro Conde ha ejercido como consultora de los laboratorios Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca, MSD, NovoNordisk, Esteve y Janssen. Las restantes autoras no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 05/04/2020 | Aceptado: 10/05/2020

Tabla 1. Efectos cardioprotectores de la actividad física en el paciente diabético.

Efectos hemodinámicos	Disminución de la frecuencia cardíaca Disminución de la presión arterial Aumento del consumo máximo de oxígeno Aumento del tono vagal Disminución de la actividad simpática
Efectos antiisquémicos	Aumento del flujo coronario Disminución de la demanda miocárdica de oxígeno Disminución de la disfunción endotelial Aumento de óxido nítrico
Efectos antitrombóticos	Disminución de fibrinógeno Disminución de la viscosidad sanguínea Potenciación de la fibrinólisis Disminución de la adhesividad plaquetaria Disminución de los marcadores inflamatorios
Efectos sobre otros factores de riesgo asociados	Aumento de HDL, disminución de triglicéridos Disminución de la adiposidad Pérdida de peso

HDL: lipoproteínas de alta densidad

niendo en práctica el arsenal de medidas preventivas del que disponemos. El paciente diabético, en el que suelen confluír numerosos factores de riesgo CV, es el prototipo de paciente que se beneficia de una intervención global en su estilo de vida, tanto aquel con EC establecida como aquel en riesgo de desarrollarla. Por otra parte, debe prevenirse de manera activa el paso de prediabetes a una diabetes establecida.

A) ESTILO DE VIDA

Actividad física

La actividad física ha demostrado mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones CV; en el estudio prospectivo EPIC se objetivó que niveles mayores de actividad física se asociaban con menor mortalidad y menor riesgo CV⁸. El estudio Look AHEAD demostró que la actividad física en pacientes diabéticos de tipo 2 resultaba en una pérdida de peso, un aumento de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), una mayor disminución de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y una reducción de la necesidad de fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes y hipolipemiantes frente a pacientes sin actividad física regular. Sin embargo, no logró demostrar una disminución de eventos CV, quizá debido a la disminución del uso de fármacos cardioprotectores⁹. La **Tabla 1** detalla los efectos cardioprotectores del ejercicio físico regular.

Alimentación

En términos generales se recomienda una dieta equilibrada con predominio de frutas, verduras, cereales y lácteos desnatados. El estudio aleatorizado PREDIMED, que demostró una disminución del 30% del riesgo cardiovascular en los pacientes que siguieron una dieta mediterránea, incluyó un grupo preespecificado de pacientes diabéticos en el que se demostraron resultados similares¹⁰. La utilidad de una dieta baja en carbohidratos sigue siendo dudosa, y un reciente metaanálisis mostró una mejoría del control glucémico a corto plazo, sin mostrar diferencias en pérdida de peso, control glucémico o niveles de colesterol LDL a largo plazo¹¹.

Pérdida de peso

En cuanto a la pérdida de peso, el estudio Look AHEAD⁹ y el estudio italiano IDEAS¹² demostraron una mejoría en el control de los factores

de riesgo cardiovascular, sin demostrar disminución de eventos CV; el mantenimiento de la pérdida de peso durante 5 años se ha asociado a un mejor control de HbA1c y a un mejor control lipídico¹³. Es frecuente que para conseguir la pérdida de peso sea necesario utilizar fármacos además del cambio en el estilo de vida. Las guías de ACC/AHA/TOS para el manejo de la obesidad y el sobrepeso¹⁴ recomiendan iniciar farmacoterapia en pacientes con índice de masa corporal entre 25-30 kg/m² con diabetes o prediabetes. La cirugía bariátrica ha demostrado mejoría del control glucémico, de los factores de riesgo CV, y en el estudio Swedish Obese Subjects¹⁵ remisiones de diabetes y una disminución de la mortalidad cardiovascular.

Tabaquismo

El cese del hábito tabáquico es esencial a la hora de reducir el riesgo cardiovascular. A pesar de que el abandono del tabaquismo provoca un aumento de peso posterior, un estudio prospectivo de 2013 sugiere que este aumento de peso no disminuye la reducción del riesgo CV¹⁶.

B) MANEJO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Hipertensión arterial

La terapia antihipertensiva disminuye el riesgo de eventos CV en el paciente diabético¹⁷. Las últimas guías europeas de Cardiología (ESC) sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de 2019¹⁸ recomiendan un objetivo de tensión arterial sistólica (TAS) de 130 mmHg, menor si es bien tolerada; en pacientes mayores de 65 años se recomienda un objetivo de 130-140 mmHg si se tolera adecuadamente; además, los pacientes diabéticos deberían mantener TAS >120 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) >80 mmHg. Las reducciones de TAS <130 mmHg se han asociado a beneficio a expensas de disminución de eventos cerebrovasculares, sin clara disminución de otro tipo de eventos¹⁹. Se recomienda elegir un IECA / ARA II frente a otro fármaco antihipertensivo, sobre todo en pacientes con lesión de órgano diana²⁰. En pacientes con prediabetes se recomienda evitar usar la combinación de diurético y betabloqueante, que puede favorecer el desarrollo de diabetes.

Control lipídico

Las últimas guías europeas recomiendan un objetivo de LDL colesterol (LDL-C) <100 mg/dl en los pacientes diabéticos con moderado riesgo CV; <70 mg/dl y una reducción de al menos el 50% en los pacientes de alto riesgo CV, y <55 mg/dl y al menos una reducción del 50% en pacientes de muy alto riesgo CV. Además, se recomienda un nivel de HDL-C <85 mg/dl en muy alto riesgo y <100 mg/dl en alto riesgo CV¹⁸.

Para conseguir estos objetivos, las estatinas siguen siendo nuestra principal herramienta. Suelen tolerarse adecuadamente; la aparición de mialgias es rara y deben evitarse en pacientes embarazadas. La diabetes asociada al uso de estatinas se asocia con la edad y riesgo previo del paciente, aunque el beneficio CV supera ampliamente el potencial riesgo CV asociado al uso de estatinas²¹.

Si no se consigue alcanzar objetivos con dosis máxima tolerada de estatinas, las guías europeas recomiendan realizar tratamiento com-



Figura 1. Individualización del objetivo glucémico en el paciente diabético según sus características basales, basada en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)³⁰ y de la SEC²⁷.

binado con ezetimibe. Finalmente, las guías recomiendan añadir inhibidores de PCSK9 en caso de intolerancia a estatinas o persistencia de LDL-C elevado a pesar del tratamiento combinado¹⁸.

C) TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

En el ámbito de la prevención primaria, el uso de aspirina sigue siendo controvertido. Recientemente el estudio ASCEND aleatorizó 15.480 pacientes con diabetes sin enfermedad CV a recibir o no 100 mg de aspirina diarios; el uso de aspirina se asoció con una reducción de eventos CV pero con un aumento del riesgo de sangrados mayores que superó ampliamente el beneficio demostrado²². Es cierto que en este estudio solo 1 de cada 4 pacientes tomaba un inhibidor de la bomba de protones, cuyo uso podría aumentar el beneficio de la aspirina en estos pacientes. En el ámbito de la prevención secundaria, el uso de aspirina a dosis bajas sigue siendo de elección. Tras un síndrome coronario agudo, el tratamiento dual con aspirina y ticagrelor o prasugrel ha demostrado ser superior al tratamiento con aspirina y clopidogrel en los subgrupos de pacientes diabéticos²³⁻²⁴. Recientemente, el estudio THEMIS aleatorizó a pacientes diabéticos con EC en tratamiento con aspirina a recibir ticagrelor o placebo de manera prolongada (durante 40 meses); se observó una reducción de muerte CV, infarto de miocardio e ictus a favor del grupo ticagrelor a expensas de un aumento de los sangrados mayores²⁵. De esta manera, actualmente la mayoría de pacientes diabéticos no se beneficiarían de tal tratamiento, aunque podría ser de interés en pacientes seleccionados con mayor riesgo isquémico y menor riesgo hemorrágico.

D) CONTROL GLUCÉMICO

Aunque un control glucémico estricto se ha asociado de manera consistente con disminución de las complicaciones microvasculares, no se ha logrado demostrar un beneficio claro del control glucémico sobre las complicaciones macrovasculares²⁶. Las guías europeas¹⁸ recomiendan un objetivo de HbA1c < 7%, mientras que la Sociedad Española de Cardiología aboga por objetivos más estrictos, recomendando HbA1c ≤ 6,5% si no existe riesgo de hipoglucemias²⁷ (Figura

Tabla 2. Resultados de los principales ensayos clínicos de seguridad CV con iSGLT2.

	EMPA-REG OUTCOME ³⁰	CANVAS ³¹	DECLARE TIMI 58 ³²
Fármaco (vs. placebo)	Empaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina
Seguimiento (años)	3.1	2.4	4.5
Uso de metformina (%)	74	77	82
Prevalencia de enfermedad CV (%)	99	65	40
MACE (muerte CV, infarto de miocardio, ictus isquémico) (HR [IC95%])	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)	0.93 (0.84-1.03)
Infarto de miocardio (HR [IC95%])	0.87 (0.70-1.09)	0.89 (0.73-1.09)	0.89 (0.77-1.01)
Muerte CV (HR [IC95%])	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.98 (0.82-1.17)
Muerte por cualquier causa (HR [IC95%])	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)	0.93 (0.82-1.04)

CV: cardiovascular. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%

1). Los fármacos recomendados para alcanzar un control glucémico adecuado se detallan en los siguientes apartados.

MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO CON ENFERMEDAD CORONARIA

A) TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO

La diabetes se ha considerado clásicamente un trastorno secundario a niveles altos de glucosa, siendo la base de su tratamiento el control glucémico. Como se ha comentado previamente, y en oposición a las complicaciones microvasculares, no se ha conseguido demostrar una clara reducción de los eventos CV gracias a un control glucémico estricto. La aparición reciente de moléculas que demuestran una reducción de eventos cardiovasculares ha supuesto un cambio radical en el enfoque terapéutico de la diabetes. Actualmente el tratamiento debe ir más allá del control glucémico, y por ello ha sido necesario reexaminar las terapias farmacológicas de cara a comprobar no solo seguridad, sino también el beneficio cardiovascular de cada intervención. Es necesario revisar los algoritmos clásicamente utilizados y priorizar aquellos fármacos que supongan un beneficio cardiovascular para el paciente coronario; las últimas guías europeas¹⁸ así como el documento de consenso de expertos de la ACC de 2018²⁸ ya abren este camino. Repasaremos a continuación los principales fármacos antidiabéticos que han demostrado un beneficio en términos de riesgo CV.

Inhibidores SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) se han establecido como una de las terapias antidiabéticas principales. SGLT2 es un cotransportador de sodio y glucosa presente en el túbulo proximal responsable del 90% de la reabsorción de glucosa; su inhibición provoca glucosuria con disminución de la glucemia, pero también conlleva efectos diurético y natriurético, pérdida de peso y disminución de la tensión arterial²⁹. Al día de hoy se han publicado los resultados de tres grandes ensayos clínicos con iSGLT2 sobre seguridad CV (EMPA-REG, CANVAS y DECLARE-TIMI 58), cuyos resultados se resumen en la **Tabla 2**³⁰⁻³². Los estudios se realizaron en pacientes diabéticos con enfermedad CV establecida exclusivamente (EMPA-REG) o en pacientes con enfermedad CV establecida o con alto riesgo CV (CANVAS y DECLARE-TIMI 58). En el estudio EMPA-REG, la empaglifozina demostró una reducción del objetivo primario de

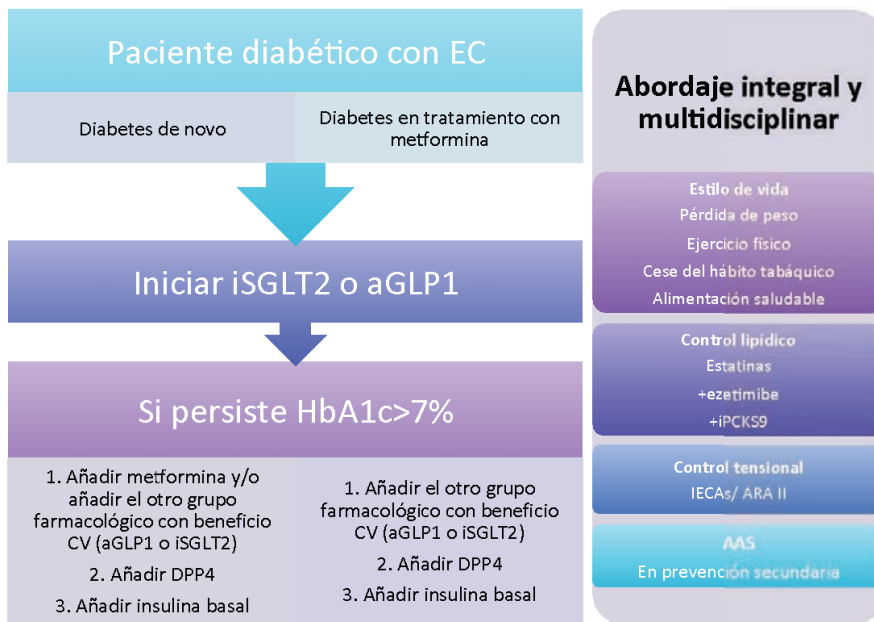


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del paciente diabético con enfermedad coronaria (EC).

MACE (muerte CV, infarto de miocardio no fatal e ictus isquémico) del 14%, fundamentalmente a costa de una reducción del 38% de muerte CV³⁰. Por su parte, el estudio CANVAS demostró una reducción del mismo objetivo primario del 14% con canaglifozina, sin disminución significativa de la mortalidad CV³¹. Finalmente, en el estudio DECLARE-TIMI2, dapaglifozina demostró no inferioridad en el objetivo primario, pero no alcanzó significación estadística en el objetivo primario de MACE³². Un metaanálisis de los tres estudios sugiere que estos fármacos reducen el riesgo de muerte CV en el paciente diabético en general, mientras que la reducción de MACE se produce solo en los pacientes con enfermedad CV establecida³³.

Análogos de GLP1

Existen actualmente siete grandes ensayos clínicos randomizados sobre los efectos CV de los análogos de GLP1 (aGLP1). De entre ellos, el estudio LEADER con liraglutide demostró en pacientes con alto riesgo CV (81% con enfermedad CV establecida) una reducción significativa del 13% del objetivo primario combinado de mortalidad CV, ictus e infarto de miocardio no fatal; también disminuyó la mortalidad CV y la mortalidad total³⁴. Por su parte, semaglutide demostró en el estudio SUSTAIN-6 una reducción del mismo objetivo primario del 26%³⁵ y en su forma oral en el estudio PIONEER-6 una reducción de la mortalidad CV³⁶; en ambos estudios se incluyeron pacientes diabéticos con alto riesgo CV. En 2018, en el estudio HARMONY, albiglutida demostró una reducción del objetivo primario de eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos en prevención secundaria³⁷. Solo los fármacos análogos humanos han demostrado un beneficio cardiovascular, y no así los agonistas no análogos, lo que podría explicarse por un posible mecanismo de inmunogenicidad. El meca-

nismo por el cual se produce el beneficio CV de los aGLP1 no está claramente dilucidado, aunque parece basarse en sus semividas prolongadas, así como en una reducción de la TAS y una clara reducción del peso¹⁸.

Otros fármacos antidiabéticos

En el caso de los inhibidores de DPP-4, su efecto CV se ha estudiado en cinco grandes estudios prospectivos; en general han demostrado no inferioridad versus placebo —es decir, seguridad CV— sin demostrar reducción del riesgo CV. En cuanto a la metformina, clásico fármaco antidiabético, parece mejorar el pronóstico CV en estudios observacionales³⁸, sin embargo, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que así lo haya demostrado. En los ensayos clínicos con aGLP1 y iSGLT2 mencionados, la mayoría de los pacientes recibía metformina de manera concomitante; sin embargo, esto se producía de igual forma en ambos grupos, de manera que no contribuiría al efecto beneficioso de los fármacos estudiados.

Algoritmo de tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria

A la luz de esta nueva evidencia se modifican los algoritmos clásicos del tratamiento médico de la diabetes, siendo recomendable el uso de iSGLT2 y aGLP1 en pacientes con EC establecida o con alto riesgo de desarrollarla (con múltiples factores de riesgo o con enfermedad de órgano diana). La Figura 2 esquematiza el algoritmo de tratamiento global de estos pacientes. En cuanto a la elección entre iSGLT2 y aGLP1, se preferirá los aGLP1 cuando se busque particularmente una pérdida de peso mientras que se escogerá un iSGLT2 cuando el paciente presente insuficiencia cardíaca, ya que han demostrado prevenir hospitalizaciones³².

B) REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Indicaciones de revascularización en el paciente diabético

El patrón de afectación de la anatomía coronaria en los pacientes con DM influye claramente en su pronóstico y en la respuesta a la revascularización. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia afectación del tronco coronario izquierdo y enfermedad multivaso. Además, la enfermedad del árbol coronario es con mayor frecuencia difusa y afecta a los vasos de pequeño calibre³⁹. A ello se suma la presencia de comorbilidades como la enfermedad renal crónica, la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica, que afectan de forma negativa a los resultados de la revascularización coronaria. Las indicaciones de revascularización coronaria no difieren en los pacientes con o sin DM.

En el ensayo BARI 2D⁴⁰, los pacientes con DM y EC estable fueron aleatorizados a tratamiento médico óptimo frente a revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) añadida al tratamiento médico óptimo. Tras 5 años de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en el objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o *ictus* entre ambos grupos. En el marco de la insuficiencia cardíaca crónica de origen isquémico, solo un ensayo clínico aleatorizado (n: 1212 pacientes) ha comparado la revascularización (quirúrgica) junto con el tratamiento médico óptimo frente al tratamiento médico por sí solo, objetivando un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes revascularizados con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior al 35%, tras una media de seguimiento de 9,8 años. Este beneficio también se observó en los pacientes con DM y disfunción ventricular, si bien no alcanzó significación estadística⁴¹. Un metaanálisis reciente con datos de 5.324 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST sugiere, con una media de seguimiento de 6 meses, que una estrategia invasiva precoz comparada con una estrategia diferida se asocia a una reducción de la mortalidad en pacientes con DM [hazard ratio (HR)=0,67; IC95%: 0,45-0,99], en ausencia de reducción del infarto de miocardio recurrente⁴².

Revascularización coronaria percutánea (PCI) vs. cirugía de revascularización coronaria (CABG)

La DM es una entidad clave que debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la estrategia de revascularización a seguir. Tres ensayos clínicos aleatorizados han comparado las dos modalidades de revascularización en pacientes con DM, fundamentalmente en el ámbito de la EC multivaso estable utilizando *stents* farmacoactivos de primera generación; no obstante, uno de ellos tuvo que ser interrumpido de forma prematura⁴³.

En el ensayo CARDia, 510 pacientes con EC multivaso o EC compleja de un solo vaso fueron aleatorizados a revascularización quirúrgica o percutánea, sin encontrarse diferencias entre los dos grupos para el objetivo a un año de muerte, infarto de miocardio o *ictus*. Sin embargo, este ensayo carecía de potencia estadística suficiente para detectar estas diferencias⁴⁴. El ensayo FREEDOM aleatorizó a 1.900 pacientes diabéticos con EC multivaso (excluyendo estenosis del tronco coronario izquierdo) a cirugía de revascularización o re-

vascularización percutánea de forma electiva⁴⁵. El objetivo primario de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o *ictus* a 5 años ocurrió en un 26,6% en los pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo y en un 18,7% en los pacientes quirúrgicos. Por su parte, en el subgrupo de 452 pacientes diabéticos reclutados en el ensayo SYNTAX no hubo diferencias significativas entre intervención coronaria percutánea con DES de primera generación y cirugía de revascularización en el objetivo compuesto de muerte, *ictus* o infarto de miocardio (IM) a 5 años. Sin embargo, las tasas de 5 años de eventos adversos mayores CV y cerebrovasculares y la necesidad de nueva revascularización fueron superiores en el grupo percutáneo⁴⁶. Los pacientes con DM presentaron una mayor tasa de revascularización repetida tras PCI en comparación con la CABG en los grupos con SYNTAX bajo (≤ 22) o intermedio (23-33). Se observó una mayor incidencia de mortalidad cardíaca en el grupo de pacientes insulinodependientes tratados con PCI. En el estudio SYNTAX la DM no fue un predictor independiente de resultados en el análisis multivariado. Por tanto, el score SYNTAX 2 no incluye la DM como una de las 8 variables que influyen en la selección del modo de revascularización.

Un metaanálisis compuesto por 3052 pacientes con DM aleatorizados a PCI (fundamentalmente con DES de primera generación) frente a CABG mostró un riesgo superior de muerte o infarto de miocardio con la intervención percutánea (riesgo relativo [RR]=1,51) mientras que el riesgo de *ictus* fue inferior (RR=0,59)⁴⁷.

Estos hallazgos sustentan un beneficio para los pacientes con DM de la cirugía comparada con la PCI. Respecto a los DES de nueva generación, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados incluyendo 8095 pacientes con DM demostró una reducción significativa en infarto de miocardio, trombosis del *stent* y MACE en pacientes aleatorizados a *stents* de nueva generación liberadores de everolimus en comparación con aquellos que recibieron *stents* farmacoactivos de primera generación⁴⁸. Queda por determinar en qué medida el uso de DES de nueva generación reducirá, al menos en parte, la brecha en los resultados a favor de la CABG en pacientes con DM y enfermedad multivaso.

En los SCASEST existe escasa evidencia que compare PCI y CABG. En un registro de 2947 pacientes con DM y SCA estabilizado, se realizó la comparación entre CABG y PCI con DES, y se objetivó el beneficio de CABG sobre PCI a 30 días y tras un seguimiento de 3,3 años, siendo el objetivo primario un combinado de muerte, infarto de miocardio e *ictus* no fatal⁴⁹.

En conclusión, la modalidad de revascularización más apropiada en los pacientes con DM y enfermedad multivaso debería ser discutida por el *heart team*, teniendo en cuenta las características individuales cardíacas y extracardíacas así como las preferencias del paciente, que debe ser adecuadamente informado. Basándonos en los resultados del estudio BARI 2⁴⁰ y más recientemente los del estudio ISCHEMIA, en pacientes estables se debe considerar el tratamiento médico óptimo como tratamiento por defecto excepto en aquellos casos en que los síntomas sean incontrolables, existan amplias áreas de isquemia o enfermedad de la arteria descendente anterior proximal o del tronco coronario izquierdo. En caso de que la revascularización sea necesaria, la anatomía coronaria susceptible de revascularización técnicamente por PCI o cirugía y la mortalidad quirúrgica estimada baja,

Tabla 3. Recomendaciones sobre el tipo de revascularización en pacientes con diabetes y EC estable (traducido de las Guías de la ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares¹⁸).

Recomendaciones de acuerdo con la extensión de la EC.	CABG		PCI	
	Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Un vaso				
Sin estenosis ADA proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis ADA proximal	I	A	I	A
Dos vasos				
Sin estenosis ADA proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis ADA proximal	I	B	I	C
Tres vasos				
Complejidad baja (SYNTAX 0-22)	I	A	IIb	A
Complejidad intermedia – alta (SYNTAX > 22)	I	A	III	A
Tronco coronario izquierdo				
Complejidad baja (SYNTAX 0-22)	I	A	I	A
Complejidad intermedia-alta (SYNTAX 23-32)	I	A	IIa	A
Complejidad muy alta (SYNTAX ≥ 33)	I	A	III	B

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; ADA: arteria descendente anterior.

se puede estructurar la estrategia de revascularización en el paciente diabético de la siguiente forma, basándose en las recomendaciones recientes de las Guías de la ESC¹⁸:

- La PCI no se recomienda en pacientes con enfermedad de TCI y puntuación SYNTAX alta, así como en pacientes con enfermedad de tres vasos y puntuación SYNTAX intermedia o alta.
- La cirugía de revascularización coronaria se favorece, aunque la PCI se puede considerar como alternativa razonable, en pacientes con enfermedad de TCI y puntuación SYNTAX intermedia.
- Son alternativas comparables la PCI y la CABG en la enfermedad de TCI y puntuación SYNTAX baja, así como en la enfermedad de dos vasos incluyendo afectación de la DA proximal.
- Finalmente, se favorece la PCI en la enfermedad de 1 o 2 vasos sin afectación de la DA así como la CABG en la enfermedad de tres vasos, aunque presenten puntuación SYNTAX baja. En estos contextos se pueden considerar sus alternativas con nivel de recomendación IIb.

En la **Tabla 3** se recoge el nivel de evidencia y el grado de recomendación de cada indicación según las Guías de la ESC.

CONCLUSIONES

El cardiólogo actual tiene el deber de conocer las particularidades del paciente diabético, que encontrará con frecuencia en la consulta y en la sala de hemodinamia debido a su alta prevalencia de EC. De igual manera, debe conocer las estrategias de prevención primaria para evitar la aparición de EC en el paciente diabético, tanto mediante modificaciones en el estilo de vida, control de sus múltiples factores de riesgo y elección adecuada del tratamiento antidiabético, acorde a las últimas evidencias disponibles. Finalmente, el cardiólogo y el cirujano cardíaco deben escoger en consenso mediante *heart team* la estrategia de revascularización más adecuada para cada paciente en particular, basándose en la anatomía coronaria y las últimas recomendaciones.

REFERENCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [published correction appears in *Lancet*. *Lancet* 2016;387(10027):1513-30. Erratum in *Lancet* 2017;389(10068):e2.
2. WHO Mortality Database [online database]. Geneva: World Health Organization. Disponible en https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
3. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;120(3):212-20.
4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368(9529):29-36.
5. Lajoie L, Arora S. Atherosclerotic Risk Factors: Diabetes. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy* 2014, Chapter 12, 129-137.e3.
6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-20.
7. Kovacic JC, Castellano JM, Farkouh ME, Fuster V. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):41-57.
8. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Føns Johnsen N, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172(17):1285-1295.
9. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark J, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1866]. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54.
10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.
11. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1):e000354
12. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170(20):1794-803.

13. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000259.
14. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard J, Comuzzie A, Donato K, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 (25 suppl 2):S102-38.
15. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219-34.
16. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among people with and without diabetes. *JAMA* 2013;309(10):1014-21.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
18. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
19. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Ptef A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6):603-15.
20. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
21. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
22. ASCEND Study Collaborative Group. Bowman L, Mafham M, Walledszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-39.
23. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118(16):1626-36.
24. James S, Angiolillo DJ, Cornell JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31(24):3006-16.
25. Steg PG, Bhatt DL, Simon T. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(14):1309-20.
26. Group AC, Patel A, MacMahon S. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
27. Castro A, Marzal D, Arrarte V, Campuzano R, Dalmau R, Fernández Olmo R, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. *REC: CardioClinics* 2019;54(3):183-92.
28. Das SR, Everett BM, Birtcher KK. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *JACC* 2018;72(24):3200-23.
29. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60(2):215-25.
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
33. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT 2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019(10166):393:31-9.
34. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(9):839-48.
35. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44.
36. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. PIONEER 6 investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51.
37. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-1529.
38. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy on metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(11):740-51.
39. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *JACC* 2001;37(6):1543-50.
40. 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(24):2503-15.
41. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374(16):1511-20.
42. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;390(10096):737-46.
43. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. VA CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *JACC* 2013;61(8):808-16.
44. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *JACC* 2010;55(5):432-40.
45. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375-84.
46. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):1006-13.
47. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354.
48. Bavishi C, Baber U, Panwar S, Pirrotta S, Dangas GD, Moreno P, et al. Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017;230:310-8.
49. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *JACC* 2017;70(24):2995-3006.
50. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care* 2020;43(1):S66-S76.