

Invest. Medicoquir 2020 (enero-abril); 12 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Efectividad de la liberación local de paclitaxel en la reducción de la restenosis post implante de stent coronario en pacientes diabéticos.  
Effectiveness of local release of paclitaxel in reducing coronary stent post-implant restenosis in diabetic patients.**

Ronald Aroche Aportela,<sup>I</sup> Roberto Lázaro Sosa Saurí,<sup>I</sup> Ángel Yaniel Rodríguez Navarro,<sup>II</sup> Katia Ravelo Llanes,<sup>I</sup> Francisco Vázquez Castro,<sup>I</sup> Juan Oscar Martínez Muñiz.<sup>I</sup>

I Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana. Cuba (CIMEQ).

II Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba

**RESUMEN.**

**Introducción.** Los stent liberadores de fármacos han expandido su utilidad a situaciones clínicas y angiográficas más complejas que las iniciales. **Objetivo.** Evaluar la efectividad de los modelos de stent liberadores de paclitaxel Active<sup>®</sup> y Active Small<sup>®</sup>, (Iberhospitex, Barcelona, España), en pacientes diabéticos frente

a stent metálicos idénticos. **Método.** Estudio prospectivo aleatorizado (2007 – 2015) en CIMEQ, La Habana, Cuba, en 92 pacientes diabéticos seguidos por tres años que aceptaron participar, 48 con tratados con stent liberador de paclitaxel (SLP) y 44 con stent convencional (SMC). Se consideró la muerte, el infarto, nueva revascularización y su combinación, la restenosis y trombosis de stent. Se utilizaron distribución de frecuencias, test de  $\chi^2$ , de Fisher y T-Test de diferencia entre medias, curva de Kaplan-Meier y Test de Rangos Logarítmicos (Mantel-Cox), con significación estadística ( $\alpha < 0,05$ ). Investigación ajustada a la declaración de Helsinki aprobado por el consejo científico, sin conflicto de intereses. **Resultados.** Infarto durante el seguimiento *SLP*: 0 vs *SMC* (4,5%), muerte 4,2% vs 4,5%, nueva revascularización por restenosis 14,6% vs 34,1% y trombosis tardía o muy tardía 2,1% vs 4,5%. Se registraron 27 eventos cardíacos mayores combinados con diferencia significativa entre el grupo *SLP* con respecto al grupo *SMC*, 18,8% vs 40,9% respectivamente;  $p=0,03$ ). **Conclusiones.** Los stent liberadores de paclitaxel son más efectivos que los convencionales en pacientes diabéticos porque reducen la restenosis y los eventos cardíacos mayores combinados, con una incidencia de muerte, infarto y trombosis de stent similar luego de 3 años de seguimiento.

**Palabras Clave:** Stent Coronario, Paclitaxel, Eventos Cardíacos mayores, Diabetes mellitus.

#### **ABSTRACT.**

**Introduction.** Drug-eluting stents have expanded their utility to more complex clinical and angiographic situations than the initial ones. **Objective.** To assess the effectiveness of Active™ and Active Small™ paclitaxel eluting stent models (Iberhospitex, Barcelona, Spain), in diabetic patients versus identical bare metal

stents. **Method.** Prospective randomized study (2007-2015) at CIMEQ, Havana, Cuba, in 92 diabetic patients followed for three years, who agreed to participate, 48 with paclitaxel eluting stents (PES) and 44 with bare metal stents (SMC). Death, myocardial infarction, new target lesion revascularization and their combination, restenosis and stent thrombosis were considered. Frequency distribution,  $\chi^2$  test, Fisher's test and T-Test of difference between means, Kaplan-Meier curve and Logarithmic Range Test (Mantel-Cox) were used, with statistical significance ( $\alpha < 0.05$ ). That Research in line with the Helsinki declaration, approved by the local Scientific Council and the researchers without has conflict of interest to declare. **Results.** Myocardial Infarction during follow-up: SLP (0) vs. SMC (4.5%), death 4.2% vs. 4.5%, new target lesion revascularization due to restenosis 14.6% vs. 34.1%, and late or very late thrombosis 2.1% vs 4.5%. There were 27 combined major cardiac adverse events, with a significant difference between the SLP group and the SMC group, 18.8% vs. 40.9%, respectively;  $p = 0.03$ . **Conclusions.** Paclitaxel eluting stents are more effective than conventional stents in diabetic patients because they reduce restenosis and major cardiac adverse events combined, with a similar incidence of death, myocardial infarction, and stent thrombosis after 3 years of follow-up.

**Key Words:** Coronary Stent, Paclitaxel, Major Cardiac Adverse Events, Diabetes mellitus.

## **INTRODUCCION**

La restenosis de *stent* es aun un punto álgido de la intervención coronaria percutánea (ICP). Aunque los *stents* liberadores de fármacos (SLF) han reducido la incidencia de la misma, sigue siendo un problema importante que afecta entre

5 y 10% de los pacientes sometidos a ICP, aún en la era de los SLF de nuevas generaciones.<sup>1</sup>

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tienen un mayor riesgo de desarrollar restenosis de *stent*, debido al exceso de hiperplasia neointimal, hipercoagulabilidad, aumento de la respuesta inflamatoria, disfunción endotelial y presencia de comorbilidades.<sup>2</sup>

Mientras solo se utilizaba el *stent* metálico convencional (SMC), la diabetes era un factor de riesgo independiente, tanto para restenosis, como para eventos cardíacos adversos mayores después de la ICP. No está claro si riesgo de los diabéticos para desarrollar restenosis, se mantiene en la era del SLF.<sup>3</sup>

Algunos estudios sugieren que la diabetes no se asocia con la aparición de restenosis después de la implantación de un SLF. Mientras que, otros trabajos encuentran que se asocia con un mayor riesgo de restenosis.<sup>4-6</sup> Se han reportado resultados clínicos menos satisfactorios en diabéticos después de ICP, en comparación con pacientes no diabéticos, incluso en con SLF.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud estima que, actualmente, unos 422 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, una cifra que probablemente se duplicará en los próximos 20 años.<sup>8</sup> En Cuba en 2018 la prevalencia de diabetes mellitus fue de 64,3 por 1 000 habitantes. Se reportaron, en este país 2 378 defunciones por dicha enfermedad, para una tasa de mortalidad de 21,1 por 100 000 habitantes, con lo cual la diabetes mellitus constituye la octava causa de muerte.<sup>9</sup>

Los SLF de uso rutinario en los laboratorios de hemodinámica en Cuba, son en su mayoría los modelos Active® y Active Small® producidos por la compañía

Iberhospitex, de Barcelona, España. Los mismos son *stent* liberadores de paclitaxel (SLP) y son considerados como SLF de primera generación.<sup>10</sup>

El objetivo de esta investigación fue evaluar la efectividad de los SLP utilizados en Cuba, en comparación a endoprótesis similares no liberadoras del medicamento en pacientes diabéticos.

## **MÉTODO**

La presente investigación es un sub estudio, con los pacientes diabéticos incluidos entre junio del 2007 y diciembre del 2015, en un estudio longitudinal prospectivo aleatorizado, realizado en el laboratorio de hemodinámica del Cardiocentro del CIMEQ de la Habana, Cuba. El universo estuvo constituido por los 1 543 pacientes tratados con ICP, que fueron asignados por aleatorización simple, para la implantación de SLP o SMC, luego de cumplir los siguientes criterios.

### ***Criterios de inclusión:***

- Los pacientes con cuadro clínico y exámenes complementarios pre proceder positivos de isquemia coronaria.
- Los pacientes en los que se diagnosticaron lesiones coronarias, con indicación de colocación de *stent*, con disponibilidad de *stent* convencional y liberador de paclitaxel en el momento de la inclusión.
- Los pacientes que aceptaron participar en la investigación.

### ***Criterios de exclusión:***

- Los pacientes que tuvieran contraindicación a la ingestión de aspirina o clopidogrel por tiempo prolongado.
- Los pacientes con alergia conocida al paclitaxel

- Pacientes en los que no sería posible realizar el seguimiento a largo plazo por cualquier causa.

La muestra quedó conformada por los 92 pacientes diabéticos distribuidos en ambos grupos. En el primer grupo, donde se implantó *stent* liberador de paclitaxel (Active®/Active Small®, Iberhospitex, Barcelona, España) se incluyeron 48 pacientes. En el segundo grupo donde se implantó *stent* metálico convencional (Apolo®/Apolo Small®, Iberhospitex, Barcelona, España) se trabajó con 44 pacientes. Todos los enfermos fueron seguidos en consulta especializada al mes, a los tres, seis y doce meses luego del implante del *stent* y posteriormente cada seis meses durante tres años, por lo que la recogida de información culminó en diciembre de 2018.

En una ficha de recolección de datos elaborada al efecto, se incluyeron las variables de control, edad, sexo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, diagnóstico inicial previo al implante de *stent*, antecedente de infarto y de revascularización quirúrgica o percutánea previa. Se consideraron además, variables relacionadas con la evaluación angiográfica inicial como restenosis de *stent* previamente implantado, extensión de la enfermedad coronaria, vía de acceso arterial y técnica de implante de *stent*. Se tuvo en cuenta también, la arteria coronaria tratada y complejidad de la lesión.

Otro grupo de variables relacionadas con el seguimiento como la reaparición de la angina, la evidencia de test de isquemia positiva y el restudio angiográfico, fueron de igual modo controladas.

El punto final de seguimiento primario fueron los llamados Eventos Cardíacos Mayores (ECM), considerándose como tal: la muerte de origen cardíaco o de cualquier causa, el infarto cardíaco no fatal y la necesidad de nueva

revascularización miocárdica, así como la combinación de los anteriores parámetros. Mientras que el punto final de seguimiento secundario fue la restenosis angiográfica (más del 50% de la luz del vaso) y a trombosis con las definiciones del *Academic Research Consortium* (ARC) del 2006.<sup>11,12</sup>

*Características de los stents implantados:*

El *Stent* ACTIVE®: es un *stent* de acero inoxidable 316 L con dos diseños específicos: Active® (a partir de 2.75 mm de diámetro) y Active Small® (hasta 2,5mm de diámetro) .Es un *stent* de acero inoxidable quirúrgico 316 L tubular, de celda abierta con puentes de conexión alternativos formando espiral. No ferromagnético y de radiopacidad moderada. El grosor del alambre de 0,0045 pulgadas y el acortamiento de expansión del 1,0%. El *stent* está montado en un balón semidistensible con presión de despliegue de 7 atmósferas y presión máxima recomendada de 16 atmósferas. El retroceso elástico de 1,2% y fuerza radial de 4,000 mN.

Se trata de un *stent* recubierto de paclitaxel. Se encuentra recubierto por un polímero biocompatible, denominado P5, que se obtiene a partir del triflusal por lo que además reduce la agregación plaquetaria. La concentración de paclitaxel empleada es de 0,4 µg/mm<sup>2</sup>, la liberación es entre los 30 y 60 días.

Los datos se registraron en una base de datos en el programa SPSS versión 20.0 donde se realizó el análisis de la información. Se utilizaron medidas de tendencia central y distribución de frecuencias, los test de  $\chi^2$ , y de probabilidad exacta de Fisher así como el T-Test de diferencia entre medias. Para el análisis de supervivencia se utilizó la curva de Kaplan-Meier y el Test de Rangos Logarítmicos (Mantel-Cox). Se asumió  $\alpha < 0,05$  como nivel de significación estadística.

En la realización de este estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos, ajustado a la declaración de Helsinki. Se utilizan dispositivos intracoronarios (*stent*) autorizados para su comercialización en Cuba, por el CECMED, que es la autoridad reguladora del país y con certificaciones de calidad de su España que es su país de origen.

Se obtuvo la aceptación libre del paciente (verbal y escrita), previamente informado de su inclusión en el estudio, de las ventajas y posibles complicaciones a las que se enfrentarían, exámenes a realizar (de su importancia y utilidad), así como de los objetivos del estudio, los riesgos y beneficios posibles. Se informaron además del derecho a no participar y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a limitaciones para su atención médica u otro tipo de represalia.

Todo el trabajo de atención y evaluación de los pacientes corrió a cargo de personal médico, especializado y capacitado. Se respetó la integridad de los pacientes en la investigación, asegurando la confidencialidad de los datos de los mismos. El grupo de investigación no tiene conflicto de intereses con la firma productora de los *stents* utilizados. El proyecto de investigación fue aprobado por el consejo científico y el Comité de ética del CIMEQ.

#### *Limitaciones del estudio*

La angiografía de control solo se realizó a los enfermos sintomáticos, con test de isquemia positivas o que acudieron por síndrome coronario agudo, por lo que no pudo ser incluida la variable pérdida luminal tardía, ni establecerse la permeabilidad de las endoprótesis en aquellos pacientes que permanecieron asintomáticos.



## RESULTADOS

Al evaluar el comportamiento de las características basales de los 92 pacientes diabéticos que conformaron la muestra, se comprobó que no existen diferencias significativas en cuanto a la edad, los factores de riesgo coronarios estudiados, la frecuencia de revascularizaciones previas al proceder practicado, así como tampoco en la prevalencia de infartos del miocardio previos o restenosis de *stent* implantados en intervenciones anteriores. Es de señalar la elevada frecuencia de factores de riesgo coronario, con predominio de la hipertensión arterial en 85,4% en el grupo SLP y 86,4% en el grupo SMC, seguido del sexo masculino 77,1% y 70,5% respectivamente en cada grupo. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características clínico basales de los pacientes estudiados.**

Características n (%)	SLP(n=48)	SMC(n=44)	Total	p
Edad en años (m± DS)	62,5±10,2	59,9±9,2	61,2±9,7	0,20
Sexo masculino	37(77,1)	31(70,5)	68 (73,9)	0,47
Hipercolesterolemia	23(47,9)	18(40,9)	41(44,5)	0,50
Hipertensión arterial	41(85,4)	38(86,4)	79(85,8)	0,90
Tabaquismo	23(47,9)	27(56,0)	50(54,3)	0,20
Infarto del miocardio previo	18(37,5)	15(34,1)	33(35,8)	0,73
CRM previa	3(6,2)	3(6,8)	6(6,51)	0,91
ICP previa	18(37,5)	14(31,8)	32(34,7)	0,57
Reestenosis previa	8(16,7)	2(4,5)	10(10,8)	0,62

SMC: Stent Metálico convencional, SLP: Stent Liberador de Paclitaxel, ICP: Intervención coronaria percutánea, CRM: Cirugía de revascularización Miocárdica, m± DS: (media ± desviación estándar)

En el grupo SLP predominaron los enfermos cuyo diagnóstico previo al proceder de ICP es el Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) con 54,2%. Mientras que en el grupo SMC en 50,0% acudieron con diagnóstico de angina de esfuerzo estable. No obstante a esta tendencia, en cuanto al diagnóstico inicial tampoco se marcó una diferencia significativa entre los enfermos tratados con ambos tipos de endoprótesis. (Tabla 2)

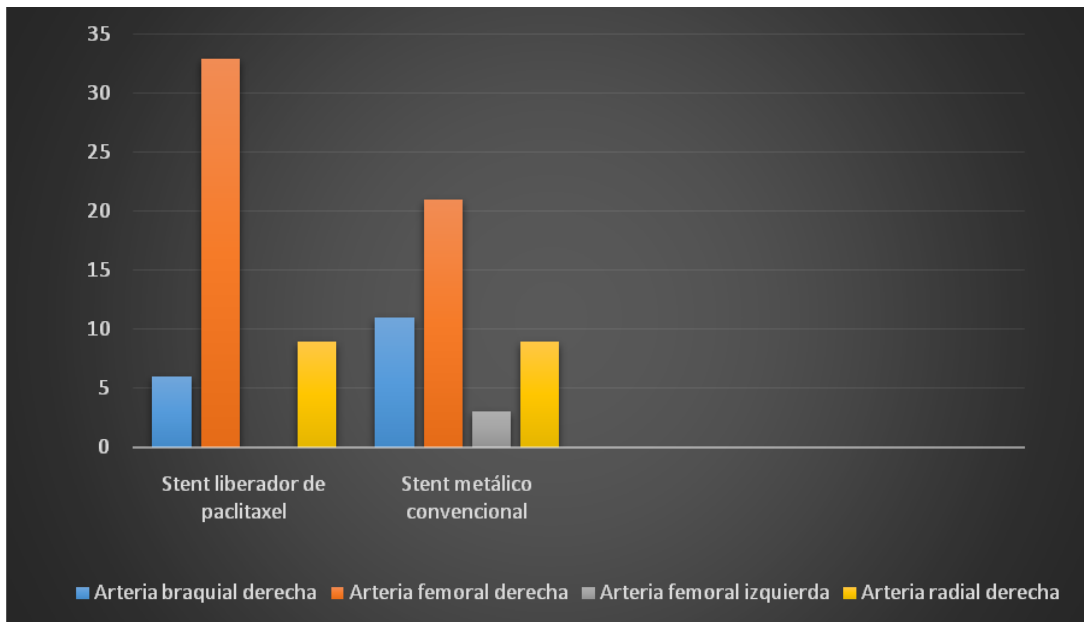
**Tabla 2. Diagnóstico inicial de los pacientes de la muestra**

Diagnóstico Inicial n (%)	SLP(n=48)	SMC(n=44)	Total	p
Angina de esfuerzo estable	19(39,6)	22(50,0)	41(44,5)	0,31
SCA sin elevación de ST	26(54,2)	18(40,9)	44(47,8)	0,20
SCA con elevación de ST	2(4,2)	2(4,5)	4(4,3)	0,92
Otros diagnósticos	1(2,1)	2(4,5)	3(3,2)	0,51

SMC: *Stent*Metálicoconvencional, SLP: *Stent*Liberador de Paclitaxel, SCA:

Síndrome Coronario Agudo

La vía de acceso a través de la cual se realizaron los procedimientos de intervención coronaria percutánea, fue la punción de la arteria femoral derecha en el 68,85 % de los enfermos en el grupo SLP y 47,7% en el grupo SMC, sin diferencias estadísticamente significativas. En ambos grupos la segunda vía más frecuente es la punción de la arteria radial derecha, 18,8% (SLP) y 20,5%(SMC. (Figura 1).



**Figura 1. Vía de acceso utilizada en la intervención coronaria percutánea**

Más del 70% de los enfermos incluidos en la investigación fueron multiarteriales, sin demostrarse diferencias significativas, en la distribución del número de vasos enfermos entre ambos grupos. (Tabla 3)

**Tabla 3. Extensión de la enfermedad coronaria**

Características	SLP(n=48)	SMC (n= 44)	Total(n=92)	p
Biarterial	12(25)	13(29,5)	25(27,1)	0,62
Triarterial	18(37,5)	15(34,1)	33(35,8)	0,73
Uniarterial	18(37,5)	16(36,4)	34 (36,9)	0,91

SMC: *Stent* metálico convencional, SLP: *Stent* liberador de paclitaxel

Sin embargo, en la mayoría de los enfermos tratados con ambos tipos de *stent*, durante la intervención se aborda una sola arteria 58,3% (SLP) y 50,0%(SMC), no existiendo diferencias significativas en esta distribución. (Tabla 4)

**Tabla 4. Número de lesiones tratadas por paciente en cada grupo.**

Lesiones tratadas n (%)	SLP(n=48)	SMC(n=44)	Total (n=92)	p
una	28(58,3)	22(50,0)	50(54,3)	0,51
dos	10(22,7)	15(34,9)	25(27,2)	0,18
tres	6(12,5)	4 (9,1)	10 (10,9)	0,61
cuatro	3(6,2)	3 (6,8)	6(6,5)	0,87
cinco	1(2,1)	0	1 (1,1)	-

SMC: *Stent* metálico convencional, SLP: *Stent* liberador de paclitaxel

La técnica con más frecuencia usada para el implante de *stent* en ambos grupos fue la predilatación con balón; 70,8% (SLP) y 52,3% (SMC). En segundo lugar se encontró en ímplate de *stent* directo 27,1% (SLP) y 47,7%(SMC), sin diferencias significativas en esta distribución entre ambos grupos tratados; p=0,89.

En los pacientes tratados con *stent* liberadores de paclitaxel fueron dilatadas 83 lesiones mientras que en el grupo abordado con *stent* convencional, se trataron 76 lesiones. En ambos grupos, en las 2/3 partes de los enfermos incluidos, fueron abordadas lesiones complejas, predominando las tipos B2, sin diferencias estadísticamente significativas en este aspecto. (Tabla 5)

Los *stent* liberadores de paclitaxel fueron implantados con mayor frecuencia en la arteria coronaria derecha (38,6%), seguido de la descendente anterior (37,3%). Sin embargo, los *stent* convencionales predominaron en la descendente anterior (35,5%) y en segundo lugar de frecuencia se implantaron en coronaria derecha (31,6%). No obstante, la distribución de las arterias

tratadas en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 5)

**Tabla 5. Localización y complejidad de las lesiones coronarias tratadas.**

Arteria tratada n (%)	SLP(n=83)	SMC (n=76)	Total (n=159)	p
Coronaria derecha	32(38,6)	25(31,6)	56(35,2)	0,45
Tronco coronario izquierdo	1(1,2)	0	1(0,6)	-
Descendente anterior	31(37,3)	27(35,5)	58(36,5)	0,81
Circunfleja	14(16,9)	17(22,4)	31(19,5)	0,38
Puente de vena safena	0	1(1,3)	1(0,6)	-
Puente de MI	0	2(2,6)	2(1,3)	-
<b>Lesiones simples</b>	19(22,9)	22(28,9)	41(25,7)	0,38
A	4(4,8)	4(5,3)	8(5,0)	0,89
B1	15(18,1)	18(23,7)	33(20,8)	0,38
<b>Lesiones complejas</b>	64(77,2)	54(71,0)	118(74,2)	0,38
B2	32(38,6)	34(44,7)	66(41,5)	0,42
C	19(22,9)	22(28,9)	41(25,7)	0,38

SMC: *Stent* Metálico Convencional, SLP: *Stent* Liberador de paclitaxel, MI:

Mamaria Izquierda

El 45,5% de los pacientes diabéticos incluidos en la investigación, tuvieron síntomas durante el período de tres años en que fueron seguidos. Un 52,3% de los que fueron tratados con SMC tuvieron síntomas, en mientras que en los

tratados con *stent* liberador de paclitaxel Active® o Active Small® aparecieron síntomas en el 35,4%, esta tendencia no resultó estadísticamente significativa (p=0,10). (Tabla 6)

Sin embargo, la necesidad de restudio angiográfico se encontró en el 63,6% de los enfermos tratados con *stent* convencional y solo en el 37,5% de los que recibieron un SLP, con diferencia marcadamente significativa (p=0,012). Aunque la restenosis afectó al 23,9% del total de diabéticos estudiados, es notable la reducción en un 20% en el grupo SLP. (Tabla 6)

**Tabla 6. Necesidad de restudio angiográfico y restenosis de *stent* en tres años de seguimiento.**

	SLP (%) n=48	SMC (%) n=44	Total (%)	p*
Síntomas anginosos o equivalentes	17 (35,4)	23 (52,3)	40 (45,5)	0,10
Test no invasivos positivo de isquemia	14 (29,2)	19 (43,3)	33 (35,9)	0,16
Restudio angiográfico	18(37,5)	28(63,6)	46(50,0)	<b>0,01</b>
Restenosis de <i>stent</i>	7(14,6)	15(34,1)	22(23,9)	<b>0,03</b>
Trombosis tardía o muy tardía	1(2,1)	2(4,5)	3(3,3)	0,51

SMC: *Stent* metálico convencional, SLP: *Stent* liberador de paclitaxel

La trombosis tardía o muy tardía de la endoprótesis afectó al 2,1% de los enfermos en el grupo SLP y al 4,5% en el grupo SMC, sin lograrse demostrar diferencias estadísticamente significativas en esta tendencia (p=0,51). (Tabla 6)

No se demostraron tampoco diferencias en la mortalidad entre ambos grupos 4,2% y 4,5% en SLP y SMC respectivamente;  $p=0,92$ . Ni en la presentación de infarto cardíaco no fatal 0 vs 4,5%;  $p=0,22$ . (Tabla 7)

Solo el 14,6% de los diabéticos que se trataron con SLP tuvieron necesidad de un nuevo proceder de revascularización, comparado a 34,1% que lo precisaron dentro de los tratados con *stent* convencional;  $p=0,03$ . (Tabla 7)

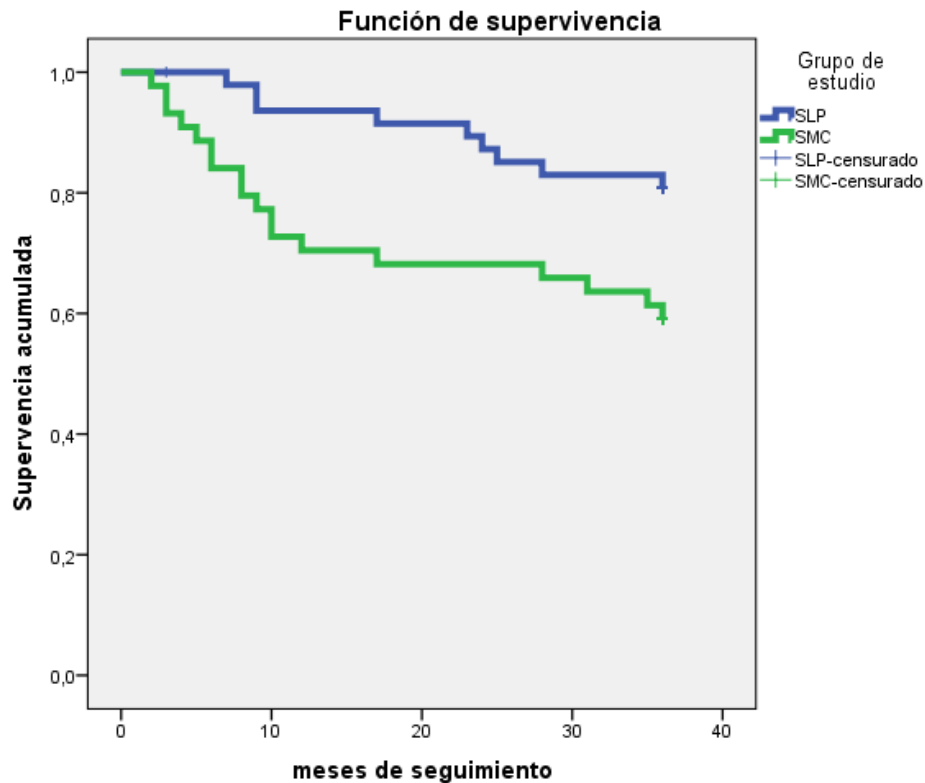
**Tabla 7. Eventos cardíacos mayores durante tres años de seguimiento.**

<b>Eventos cardíacos mayores</b>	<b>SLP (%) (n=48)</b>	<b>SMC (%) (n=44)</b>	<b>Total (%) (n=92)</b>	<b>p</b>
<b>Muerte</b>	2(4,2)	2(4,5)	4(4,3)	0,92
Muerte cardíaca	1(2,1)	0	1(1,1)	-
<b>IAM no fatal</b>	0	2 (4,5)	2 (2,2)	0,22
Con onda q	0	2 (4,5)	2 (2,2)	0,22
Sin onda q	0	0	0	-
<b>NRLT</b>	7 (14,6)	15 (34,1)	22 (23,9)	<b>0,03</b>
CRM	2 (4,2)	2 (4,5)	4 (4,3)	0,92
ICP	5(10,4)	13(29,5)	18(19,6)	<b>0,02</b>
<b>Muerte/IMA/NRLT</b>	9 (18,8)	18 (40,9)	27 (29,3)	<b>0,03</b>

SMC: *Stent* metálico convencional, SLP: *Stent* liberador de paclitaxel, IAM: Infarto agudo del miocardio, ICP: Intervención coronaria percutánea, CRM: Cirugía de revascularización miocárdica.

Del grupo de 92 enfermos diabéticos incluidos en esta serie, en 27 (29,3%) se constató la presencia un evento cardíaco mayor (muerte/infarto/necesidad de nueva revascularización). Esta condición afectó significativamente más al grupo SLP (18,8%) que al grupo SMC (40,9%);  $p=0,03$ . (Tabla 7)

Resultó notable, la diferencia de supervivencia libre de eventos cardíacos mayores, a favor de los pacientes tratados con *stent* liberadores de paclitaxel a los tres años de seguimiento (Test de rangos logarítmicos; Mantel-Cox , $p=0,015$ ) con respecto a los tratados con *stent* convencional. (Figura 2)



**Figura 2. Supervivencia libre de eventos cardíacos mayores.**

## DISCUSION

### **Inclusión de pacientes diabéticos en estudios aleatorizados de SLP vs SMC**

La serie que se presenta, al tratarse de un sub estudio, incluyó solo los pacientes diabéticos que representan el 28,4% de los enfermos inicialmente aleatorizados, para la investigación original. Las características clínicas y angiográficas basales de los pacientes de ambos grupos son muy similares, lo cual aporta mayor validez a la naturaleza comparativa de este estudio. Teniendo en cuenta que no se usaron criterios restrictivos de inclusión, las características de la casuística



empleada, fueron similares a las publicadas por los estudios llamados en el “mundo real”, es decir, que no establecen condiciones para la inclusión de los pacientes, sino que evalúan el desempeño de las endoprótesis en series consecutivas no seleccionadas.

Los primeros estudios realizados con pacientes a los que se implantaron *stent* liberadores de paclitaxel fueron los estudios de la serie de ensayos clínicos TAXUS<sup>13</sup> los cuales se desarrollaron entre octubre del 2000 y marzo del 2004. En esa serie de estudios se enrolaron 3 445 pacientes aleatorizados a los grupos de *stent* liberador de paclitaxel (Taxus) y un *stent* convencional idéntico. De los enfermos incluidos en esas investigaciones el 25% diabéticos.

El Registro ARRIVE I<sup>14</sup> fue el estudio de control en Estados Unidos para comprobar la seguridad de los SLP Taxus en torno a su aprobación por la FDA; participaron 2 585 pacientes de 50 centros. Después de la aprobación, se ampliaron los resultados de ARRIVE I en el estudio ARRIVE II<sup>15</sup>, para controlar la seguridad al estudiar a 5.007 pacientes consecutivos en 53 centros, incluidos los casos con diabetes (32%).

En el año 2013, el profesor Eulogio García y colaboradores publican los resultados del registro REWAC<sup>16</sup> que evaluó el desempeño clínico del *stent* Active®, el cual es objeto esta investigación, en población de 5 países (incluida Cuba), su propósito fue estudiar la incidencia de necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada durante seis meses y los eventos clínicos mayores durante dos años, en 537 pacientes. El 30,48% de los enfermos incluidos en el mismo eran diabéticos.

**Reducción de los eventos cardíacos mayores, la trombosis y la restenosis con el uso de SPL en pacientes diabéticos.**

El presente estudio arrojó una reducción de la restenosis de casi un 20% en el grupo tratado con stent Active®/Active Small® con respecto a los enfermos tratados con stent Apolo®/Apolo Small®, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, el infarto del miocardio no, ni la incidencia de trombosis tardía o muy tardía. No obstante, el análisis de los eventos cardíacos mayores combinados (Muerte/Infarto/Necesidad de nueva revascularización) favorece significativamente a los enfermos que fueron tratados con SLP. Coincidiendo con múltiples estudio publicados sobre el tema.

Ejemplo de ello, es un metanálisis<sup>17</sup> en el que se agruparon los datos de cinco ensayos clínicos prospectivos, doble ciego, aleatorizados de 3 513 pacientes diabéticos tratados con SLP versus SMC. Con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de los *stents* liberadores de paclitaxel en pacientes con diabetes mellitus. En estos cinco trabajos se incluyeron solo pacientes con lesiones únicas, principalmente no complejas. El tratamiento con SLP en comparación con el tratamiento con SMC fue seguro y efectivo, lo que resultó en tasas marcadamente más bajas de revascularización de la lesión objetivo a los cuatro años, con tasas similares de muerte, miocardio infarto y trombosis del stent, con lo cual coincide el resultado de la investigación que se presenta.

Un sub estudio del Registro SCAAR (Registro sueco de angiografía coronaria y angioplastia, por sus siglas en inglés) entre los años 2003 y 2006<sup>18</sup>, siguió durante una media de 2,5 años a un grupo de 4 754 pacientes diabéticos que recibieron al menos un SLF y los comparó con los 4 956 a diabéticos que recibieron solo SMC en el procedimiento de índice. El resultado combinado de muerte o infarto de miocardio no mostró diferencias para SLF versus SMC, riesgo relativo (RR), 0,91 [intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,77-1,06]. El

infarto de miocardio fue significativamente menos común con SLP en pacientes que recibieron solo un stent RR, 0.80 (IC 95%, 0.66-0.96). La tasa de restenosis fue 50% menor en RR tratados con SLF, 0,50 (IC 95%, 0,35-0,70) y se asoció con un RR ajustado mayor de infarto, RR, 5,03 (IC 95%, 4,25-5,97). El SLF se asoció con tasas reducidas de restenosis en todos los subgrupos de pacientes diabéticos con el mayor beneficio en diámetros de stent <3 mm o longitud del stent> 20 mm. El número de lesiones tratadas con SLF para prevenir una restenosis varió de 11 a 47 entre los subgrupos. Este registro muestra que la restenosis en pacientes diabéticos se redujo a la mitad por el uso de SLF con enfermedad coronaria estable o inestable, con un riesgo similar de muerte o IM hasta cuatro años en comparación con SMC. Como es de notar la investigación mostrada en este artículo no obtiene resultados tan promisorios, pues la reducción de la restenosis es mucho menor con el modelo de stent Active® que con los que se presentan en la investigación de referencia.

Witzenbichler y colaboradores<sup>19</sup> publican un análisis con 478 pacientes con diabetes y 2527 sin diabetes que fueron asignados al azar para recibir un SLP versus BMS. Con el objetivo de evaluar el impacto del SLP en pacientes diabéticos con IAMST (Infarto del miocardio agudo con elevación del ST) que habían sido incluidos en el ensayo HORIZONS-AMI. A los 12 meses de nueva revascularización de la lesión tratada por isquemia, se redujeron significativamente en el grupo SLP en comparación con el grupo SMC tanto en pacientes diabéticos (11.2% versus 5.2%; OR [IC del 95%] = 0.45 [0.21 a 0.93];  $p = 0.03$ ) como en no diabéticos (6.8 % versus 4.3%, OR [IC del 95%] = 0.63 [0.44 a 0.92];  $p = 0.02$ ). La pérdida angiográfica tardía y la restenosis binaria también se redujeron significativamente en pacientes diabéticos tratados con

SLP. No hubo diferencias significativas entre los grupos SLP y SMC en las tasas de muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular ni trombosis del stent a los 12 meses en pacientes diabéticos y no diabéticos. Estos resultados sugieren que el PSA puede usarse de manera segura para reducir la restenosis en pacientes diabéticos de alto riesgo que se presentan con IAMST. En la presente serie no predominan los pacientes con infarto agudo del miocardio, sin embargo coincide en encontrar el beneficio del uso de los SLP en pacientes diabéticos.

La diabetes mellitus juega el rol más importante en la determinación del desarrollo de la restenosis intrastent. El estado protrombótico típico de las arterias coronarias del diabético, incluida el incremento de la viscosidad de la sangre, la disminución de la actividad biológica de la antitrombina II. El aumento de los niveles de fibrinógeno, el factor VIII y la actividad plaquetaria pueden ser determinantes en este fenómeno.<sup>20</sup> Por lo que todo esfuerzo futuro en la reducción de la restenosis debe tenerla en cuenta.

## **CONCLUSIONES**

Los *stent* liberadores de paclitaxel Active®/Active Small® , son más eficaces que sus plataformas de acero inoxidable, los *stent* Apolo®/Apolo Small® en un seguimiento a tres años después de su implante en pacientes diabéticos, puesto que reducen marcadamente la restenosis y necesidad de revascularización de la lesión coronaria intervenida. Aun cuando no se modifica la mortalidad, ni la ocurrencia de infarto del miocardio, la supervivencia libre de eventos cardíacos mayores combinados (muerte/infarto/necesidad de nueva revascularización), es superior en los diabéticos tratados con *stent* liberador de paclitaxel.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paramasivam G, Devasia T, Jayaram A, Razak A, Rao MS, Vijayvergiya R, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol J Cardiol* [Internet]. enero de 2020 [citado 6 de junio de 2020];23(1):28-34. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141436/>
2. Abud MA, Padilla LT, Pedernera GO, Spaletta PM, Lamelas PM, Candiello A, et al. Impact diabetes mellitus in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. octubre de 2019 [citado 6 de junio de 2020];87(5):344-51. Disponible en:  
<http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/rac/article/view/15204/pdf>
3. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* [Internet]. 10 de agosto de 2012 [citado 6 de junio de 2020];345. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415955/>
4. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Markwardt C, Bruskina O, Pache J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *American Heart Journal* [Internet]. octubre de 2007 [citado 6 de junio de 2020];154(4):688-93. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870307005054>
5. Billinger M, Räber L, Hitz S, Stefanini GG, Pilgrim T, Stettler C, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after

revascularization with early generation drug-eluting stents. American Heart Journal [Internet]. 1 de mayo de 2012 [citado 6 de junio de 2020];163(5):876-886.e2. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870312000981>

6. Tada T, Kimura T, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, et al. Comparison of Three-Year Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Among Insulin-Treated Diabetic, Non-Insulin-Treated Diabetic, and Non-Diabetic Patients from j-Cypher Registry. The American Journal of Cardiology [Internet]. 15 de abril de 2011 [citado 6 de junio de 2020];107(8):1155-62. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914910027165>

7. Kedhi E, Généreux P, Palmerini T, McAndrew TC, Parise H, Mehran R, et al. Impact of Coronary Lesion Complexity on Drug-Eluting Stent Outcomes in Patients With and Without Diabetes Mellitus: Analysis From 18 Pooled Randomized Trials. J Am Coll Cardiol [Internet]. 27 de mayo de 2014 [citado 6 de junio de 2020];63(20):2111-8. Disponible en:

<https://www.onlinejacc.org/content/63/20/2111>

8. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Diabetes. Estadísticas Mundiales. Factográfico salud [Internet]. 2019 Jun [citado Día Mes Año];5(6):[aprox. 14 p.]. Disponible en:<http://files.sld.cu/bmn/files/2019/06/factografico-de-salud-junio-2019.pdf>

9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 21 mayo 2019]. Disponible en: Disponible en:

<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

10. García E, Serra A, Zueco JJ, Larman M, Rumoroso JR, Moreu J, et al. Long-Term Clinical Performance of Paclitaxel-Eluting Stents Coated With a Bioactive Polymer (P-5) Containing a Triflusal Derivative: Results of the REWAC Registry. *J invasive cardiol* 2013;25(8):391-396. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/255178558>
11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials. *Circulation* [Internet]. 1 de mayo de 2007 [citado 7 de junio de 2020];115(17):2344-51. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313>
12. Cutlip DE, Nakazawa G, Krucoff MW, Vorpahl M, Mehran R, Finn AV, et al. Autopsy Validation Study of the Academic Research Consortium Stent Thrombosis Definition. *J Am Coll Cardiol Intv* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 7 de junio de 2020];4(5):554-9. Disponible en: <https://interventions.onlinejacc.org/content/4/5/554>
13. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, Timing, and Correlates of Stent Thrombosis With the Polymeric Paclitaxel Drug-Eluting Stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. marzo de 2007 [citado 9 de junio de 2019];49(10):1043-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109707002161>
14. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, Muhlestein JB, Katopodis JN, Revtyak G, et al. Usage patterns and 2-year outcomes with the TAXUS express stent:

Results of the US ARRIVE 1 registry. Cathet Cardiovasc Intervent [Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 9 de junio de 2019];72(4):433-45. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.21618>

15. Lasala J, Cox D, Lewis S, Tadros P, Haas R, Schweiger M, et al. Expanded use of the TAXUS Express Stent: two-year safety insights from the 7,500 patient ARRIVE Registry programme. EuroIntervention [Internet]. mayo de 2009 [citado 9 de junio de 2019];5(1):67-77. Disponible en: [http://www.pcronline.com/eurointervention/19th\\_issue/11](http://www.pcronline.com/eurointervention/19th_issue/11)
16. García E, Serra A, Zueco JJ, Larman M, Rumoroso JR, Moreu J, et al. Long-Term Clinical Performance of Paclitaxel-Eluting Stents Coated With a Bioactive Polymer (P-5) Containing a Triflusal Derivative: Results of the REWAC Registry. J invasive cardiol 2013;25(8):391-396. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/255178558>
17. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, et al. Paclitaxel-Eluting Coronary Stents in Patients With Diabetes Mellitus. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 19 de febrero de 2008;51(7):708. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/51/7/708.abstract>
18. Stenestrand U, James SK, Lindback J, Frobert O, Carlsson J, Schersten F, et al. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). European Heart Journal [Internet]. 2 de enero de 2010 [citado 7 de junio de 2020];31(2):177-86. Disponible en:



<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp424>

19. Witzentbichler Bernhard, Wöhrle Jochen, Guagliumi Giulio, Peruga Jan Z., Brodie Bruce R., Dudek Dariusz, et al. Paclitaxel-Eluting Stents Compared With Bare Metal Stents in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 7 de junio de 2020];4(2):130-8. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circinterventions.110.960245>
20. Mancini GBJ, Farkouh M, Verma S. Revascularization for patients with diabetes mellitus and stable ischemic heart disease: an update. *Current Opinion in Cardiology* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 8 de junio de 2019];32(5):608-16. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001573-201709000-00018>

**Recibido** 10 de abril de 2020

**Aceptado** 1 de junio de 2020

Ronald Aroche Aportela. Calle 19 #8827 e/4ta y 6ta. Reparto Guiteras, La Habana, Cuba. email: ronald.arochegmail.com

**Autores.**

Dr. Ronald Aroche Aportela Orcid (0000-0002-8416-7945)

Dr. Roberto Lázaro Sosa Saurí Orcid (0000-0003-1278-9224)

Dr. Ángel Yaniel Rodríguez Navarro Orcid (0000-0001-8267-6810)

Dra. Katia Ravelo Llanes Orcid (0000-0002-8002-0161)

Dr. Francisco Vázquez Castro Orcid (0000-0003-4450-1950)

Dr. Juan Oscar Martínez Muñiz Orcid (0000-0003-1529-6871)