

# Resultados clínicos en el implante telescopado de stents convencionales y farmacoactivos: impacto del uso mixto Vs. exclusivo de stents farmacoactivos

Clinical Outcome after Coronary Stent Overlap: Impact of mixed Vs. exclusive use of bare and drug eluting stent.

Nau Gerardo<sup>1</sup>, Albertal Mariano<sup>2</sup>, Cura Fernando<sup>1</sup>, Padilla Lucio<sup>1</sup>, Candiello Alfonsina<sup>1</sup>, Belardi Jorge<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** El implante telescopado (IT) de stent farmacoactivos (SFA) en lesiones largas ha demostrado ser eficaz; sin embargo se desconoce el impacto clínico del IT de tipo mixto [combinación de SFA y stent convencional (SC)]. **Objetivo:** evaluar los resultados clínicos en pacientes sometidos a IT acorde al tipo de stent utilizado. **Métodos:** incluimos de forma consecutiva pacientes sometidos a IT durante los años 2004-2008. Se dividió a la población según el tipo de stent utilizado (Grupo "E": exclusivamente SFA, Grupo "M": SFA + SC y Grupo "SC": solo SC) evaluándose los resultados clínicos de cada uno de los grupos. El seguimiento clínico fue de 572 días (intercuartiles 25-75: 259-1012 días). **Resultados:** 463 pacientes fueron sometidos a IT (Grupo E 26.6%, grupo M 16.6% y Grupo SC 56.8%). Los pacientes incluidos en el grupo M fueron más jóvenes (Grupo E 67,3±10.7; Grupo M 62.9±10.1; Grupo SC 66.5±11.9; p<0.05) y los pertenecientes al grupo SC fueron intervenidos en forma más frecuente por síndromes coronarios agudos (Grupo E 17,1%; Grupo M 16,9%; Grupo SC 29,7% ; p<0.05). Es importante destacar la mayor utilización de una estrategia mixta en pacientes sometidos a angioplastia de múltiples vasos (Grupo E 22,8%; Grupo M 37,7%; Grupo SC 22,1%; p<0.05). No se evidenciaron diferencias en cuanto a la mortalidad y la trombosis a 30 días. El grupo E se asoció a una menor tasa de eventos cardíacos mayores (ECM) (Grupo E 4,1%; Grupo M 11,7%; Grupo SC 11%, p<0.05). El análisis logístico multivariado identificó al grupo E (OR 0,27; IC 95% 0,10-0,70; p=0,008) y a la longitud del segmento que recibió el IT de stents (OR 1,03; IC 95%1,01-1,05; p=0,01) como predictores independientes de ECM. **Conclusiones:** a) el IT con SFA exclusivo resultó seguro y eficaz b) la longitud del segmento que recibió IT de stents continúa siendo una variable independiente de eventos cardíacos, independientemente de la estrategia utilizada.

**Palabras claves:** enfermedad coronaria, lesiones largas, stent, implante telescopado

## INTRODUCCIÓN

El advenimiento de stent farmacoactivos (SFA) ha permitido actualmente tratar de lesiones complejas que hubieran resultado en una inaceptable tasa de restenosis con el uso de stent convencionales (SC).<sup>1-3</sup> Puntualmente, para el tratamiento de lesiones muy largas, el implante telescopado (IT) con dos o más de SFA ha demostrado ser seguro y superior al IT con SC.<sup>4-6</sup> Sin embargo dichas estrategias conllevan un riesgo aumentado de trombosis. Asimismo, en nuestro medio, limitaciones socioeconómicas invalidan con frecuencia el uso de más de un SFA, utilizándose en ocasiones el IT mixto, es decir, una combinación de SFA y SC. Hasta el momento, existe muy poca información respecto de la seguridad y eficacia del IT mixto. Nuestro objetivo es comparar los resultados clínicos a corto y largo plazo obtenidos en pacientes sometidos a diversas estrategias de IT.

## MÉTODOS

Se incluyeron en forma consecutiva, todos los pacientes a quienes se les realizó angioplastia coronaria con IT desde Enero 2004 hasta Diciembre 2008. Se dividió a la población según el tipo de estrategia: a) uso exclusivo de SFA o grupo E, b) uso mixto o grupo Mixto (M) y c) uso exclusivo de SC o grupo SC.

La utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se dejó a criterio del operador. El éxito angiográfico se definió como la obtención de una estenosis residual < 25% con un flujo TIMI III. La determinación seriada de enzimas no se realizó de manera sistemática, sino sólo en los casos con sospecha clínica o electrocardiográfica de isquemia miocárdica luego de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (complicación en el procedimiento, isquemia y/o síntomas). Todos los pacientes recibieron una carga oral de clopidogrel de 300 a 600 mg antes del procedimiento, y con posterioridad se les indicó una combinación de 100 mg de ácido acetil-salicílico y 75 mg de clopidogrel durante 3 a 12 meses según clínica del paciente, tipo de stent implantado y/o criterio de médico de cabecera.

1. Servicio de Cardiología Intervencionista y Terapéuticas Endovasculares. Instituto Cardiovascular Bs. As.
2. Departamento de investigación ICBA

✉ Correspondencia: Gerardo Nau, Blanco Encalada 1543 Capital Federal  
Tel. y Fax: 00 11 47877500, e-mail: g\_nau@yahoo.com

## SEGUIMIENTO CLÍNICO

El seguimiento clínico se ha efectuado mediante una consulta clínica o telefónica a los 6 y 12 meses del procedimiento, continuando luego en forma anual. Los eventos se clasificaron en: 1. Muerte. 2. Infarto de miocardio con onda Q definido por la aparición de nuevas ondas Q en el electrocardiograma (ECG), precedidas o no de cuadro clínico sintomático, o infarto sin onda Q definido como síndrome coronario agudo asociado con elevación enzimática (más del doble del límite superior de la normalidad para la isoenzima MB de la creatinincinasa [CK-MB]) sin la aparición ulterior de ondas Q en el ECG. 3. Trombosis de stent dentro de los 30 días, definida como la observación angiográfica de una oclusión-suboclusión del stent por material de aspecto trombótico precedida de un cuadro clínico agudo que puede cursar con elevación del segmento ST. 4. Nueva revascularización de la lesión tratada (RLT), ya sea percutánea o quirúrgica. 5. Eventos cardiacos mayores (ECM): combinación de muerte, RLT y trombosis intrastent.

## ESTADÍSTICA

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje y las variables continuas como media y desviación estándar. La asociación de variables con eventos se expresó a través de odds ratio (OR) y de su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las comparaciones entre los dos grupos se realizaron mediante las pruebas de la t de Student o de Wilcoxon en el caso de variables continuas y con la prueba de chi cuadrado en el caso de las categóricas. Realizamos un análisis de regresión logística multivariado ingresando las variables que obtuvieron  $p < 0,20$  en la regresión logística simple para identificar predictores de ECM. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De 3300 angioplastias realizadas, 463 (14%) fueron con IT. De estos 463 casos, en 123 (26,6%) se utilizó una estrategia exclusiva de SFA (grupo E), en 77 (16,6%) una estrategia mixta (grupo M), mientras que en 263 (56,8%) solo se utilizó SC (grupo SC).

Las características basales clínicas de los tres grupos se encuentran listadas en **Tabla 1**. Es de destacar, que los pacientes incluidos en el grupo M, fueron más jóvenes que en los otros dos grupos, no se observándose diferencias significativas en cuanto al sexo o presencia de diabetes mellitus. Por otro lado, fue más frecuente la presentación con síndrome coronario agudo en el grupo SC ( $p < 0,05$ , **Tabla 1**).

Los diámetros de los stents utilizados fueron similares, independiente de la estrategia utilizada. Si bien la longitud total empleada fue similar entre los grupos E y M, resultó significativamente menor en el grupo SC (**Tabla 2**).

En los grupos E y M, se realizó IT en la arteria descendente anterior en aproximadamente dos tercios de los

**TABLA 1. Características basales**

Variables	Grupo E (n=123)	Grupo M (n=77)	Grupo SC (n=263)
Edad, años $\pm$ SD	67.3 $\pm$ 10.7	62.9 $\pm$ 10.1*	66.5 $\pm$ 11.9
Sexo masculino (%)	87	86.3	82.7
Diabetes mellitus (%)	7.8	11	10.2
Tabaquismo (%)	51.3	37	49
IAM previo (%)	11.3	21.9	19.2
CRM previa (%)	11.3	13.7	16.5
Síndromes coronarios agudos	17.1	16.9	29.7*

\* $P < 0,05$  comparación entre grupos (ANOVA). IAM: infarto agudo de miocardio. CRM: cirugía de revascularización miocárdica

pacientes comparado con solo un 36,4% en el grupo SC ( $p < 0,05$ , **tabla 2**). Asimismo, es importante destacar la mayor utilización de una estrategia mixta en pacientes sometidos a angioplastia a múltiples vasos ( $p < 0,05$ ). La necesidad del implante de un segundo stent para el tratamiento de lesión larga fue del 77% para el grupo E y solo del 31,8% para el grupo M. En un 68,2% de los casos del grupo M, se requirió un segundo stent (SC) debido al desarrollo de disección o remodelamiento o *shift* de placa a nivel distal.

El seguimiento clínico fue del 92%, con una mediana de 572 días (intercuartiles 25-75: 259-1012 días). No se evidenciaron diferencias en cuanto a la mortalidad y la trombosis a 30 días, en las diferentes estrategias utilizadas. Sin embargo, el grupo E se asoció a una menor tasa de RLT y ECM (**Tabla 3; Figura 1**).

Se dividió a toda la población en tercios según la longitud total de stent telescopado ( $>36$  mm, 36-56 mm y  $>56$  mm), observándose una relación directa entre las tasas de trombosis y de ECM y la longitud total de stent implantado (**Tabla 4; Figura 2**).

El análisis logístico multivariado identificó al grupo E (OR 0,27; IC 95% 0,10-0,70;  $p=0,008$ ) y a la longitud de stent solapado implantada (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05;  $p=0,01$ ) como predictores independiente de ECM. Un segundo análisis logístico incluyó únicamente pacientes portadores de SFA (grupo E, M), identificando el uso exclusivo de SFA (OR 0,18; IC 95% 0,046-0,68;  $p=0,01$ ) y la longitud total (OR 1,05; IC 95% 1,02-1,08;  $p < 0,01$ ) como únicos predictores de ECM.

## DISCUSIÓN

La gran expansión de los SFA ha generado nuevas indicaciones para su uso denominadas como *off-label*<sup>7-8</sup>. El tratamiento de lesiones largas es una de ellas y normalmente requiere el implante de SFA largos o de IT. En el presente estudio, una considerable proporción de pacientes (14%) requirió IT. La estrategia exclusiva

TABLA 2. Características del procedimiento

Variables continuas	Grupo E (n =123 )	Grupo M (n=77)	Grupo SC (n=263)
Longitud maxima de stent implantado (mm)	50.4±11.8	54.9±26.5	42.1±14.5*
Número de stent solapados	2.05±0.2	2.17±0.45	2.33±0.54
Diámetro SC (mm)		3.03±0.43	3.08±0.38
Diámetro SFA (mm)	2.96±0.37	3.02±0.34	
Longitud SFA (mm)	50.4±11.8	34.2±16.5*	
Variables categóricas (%)			
Vaso tratado			
Descendente anterior	60.3	50.6	36.4**
Circunfleja	24	13	25.9
C. derecha	15.7	33.8	36.4
Otras	0	2.6	1.4
Angioplastia a múltiples vasos	22.8	37.7**	22.1
Oclusión total crónica	8.6	8.8	10.6

Valores en media y desvío standard. \*P<0.05 comparación entre grupos (ANOVA).

\*\* p<0.05 comparación entre grupos (Chi Square). SC=Stent Convencional SFA= Stent Farmacoactivo

TABLA 3. Seguimiento a largo plazo

	Grupo E (n =123 )	Grupo M (n=77)	Grupo SC (n=263)
Mortalidad cardiovascular (%)	1.6	2.6	3
Nueva Revascularización de la lesión tratada (%)	2.4*¶	9.1	7.2
Eventos cardiacos mayores (%)	4.1*¶	11.7	11.0

\* p<0.05 versus SFA selectivos, ¶ p<0.05 versus SC

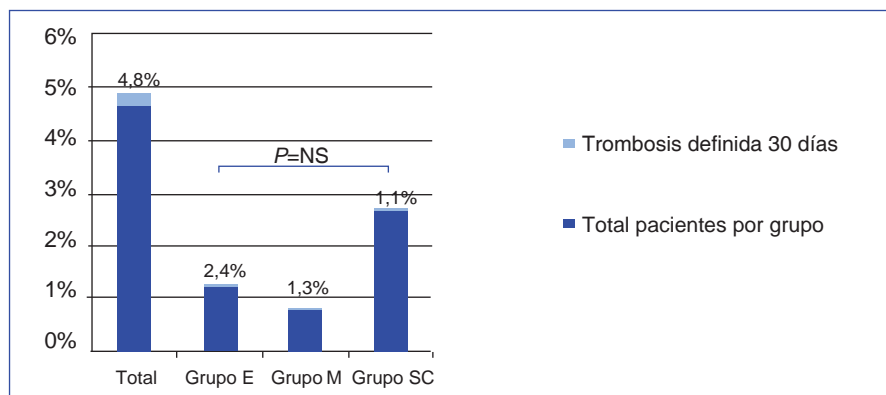


Figura 1. Trombosis definida a 30 días.

de SFA demostró ser segura y se asoció a menores tasas de reintervención y ECM que la estrategia mixta. De nuestro conocimiento, esta serie representa la mayor comparación hasta el momento publicada entre ambas estrategias en el contexto de IT. En nuestro centro, la decisión por una estrategia mixta surgió en aproximadamente dos tercios de los casos luego del im-

plante de un SFA asociado a disección coronaria distal o remodelamiento de placa a nivel distal que motivó el implante de un stent adicional. Intuitivamente, es razonable teorizar que estas situaciones (disección o remodelamiento de placa) no se encuentran asociadas a una elevada tasa de restenosis ya que es de esperar que la carga ateroesclerótica en ese segmento sea menor

TABLA 4. Evolución clínica en relación a la longitud de stent

	Longitud continua máxima del stent		
	>36 mm (n =147 )	36-56 mm (n=225)	>56 mm (n=91)
Trombosis a 30 días confirmada (%)	0.7	0.9	4.4
Nueva Revascularización del vaso culpable (%)	3.4	5.8	12.1
Eventos cardíacos adversos mayores (%)	4.1	9.3	17.6

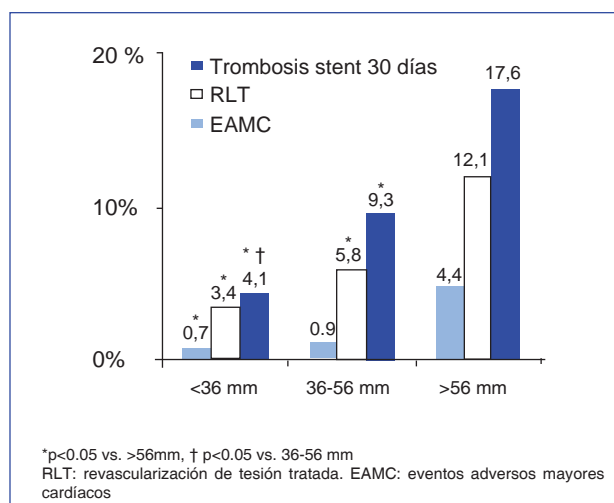


Figura 2. Resultados Clínicos según longitud del stent.

a la carga de una lesión coronaria larga<sup>9</sup>. Además, la liberación de la droga por parte del SFA a nivel proximal podría inhibir el crecimiento miointimal a nivel distal donde el SC sería implantado<sup>10</sup>. Es posible que estos tipos de razonamientos junto con las innegables limitaciones económicas que los operadores se enfrentan con frecuencia hayan derivado en la decisión de una estrategia mixta. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el implante mixto podría menoscabar la efectividad del SFA.

En nuestro estudio, una mayor longitud de IT resultó en una mayor tasa de eventos trombóticos y de reintervenciones. Nuestros hallazgos se encuentran en concordancia con estudios clínicos publicados tanto luego del implante de SC como de SFA<sup>11-13</sup>. En el estudio ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study Part II), la longitud total de stent implantada resultó predictor independiente de trombosis intrastent (OR: 1.14, IC 95%: 1,04-1,25, p<0,01),<sup>14</sup> mientras que Suh y cols. (n=3145) identificaron un valor de corte de longitud total de SFA implantada de 31,5 mm como predictor de trombosis intrastent en un intervalo de seguimiento de 3 años.<sup>15</sup> Nuevas generaciones de SFA (ej. Xience V y Resolute Endeavor) poseen tasas muy bajas de trombosis tempranas y tardías.<sup>16-19</sup> Es posible que su implante en el contexto de IT resulte más seguro que los SFA de primera generación.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es necesario señalar que nuestro estudio no fue aleatorizado y podrían existir diferencias no observadas en favor de la estrategia exclusiva de SFA. No obstante, el análisis multivariado confirmó su efectividad sobre las otras dos estrategias, demostrando ser predictor independiente de ECM. Esto último se confirmó al analizar sólo los pacientes que recibieron al menos un SFA, donde el uso de una estrategia exclusiva de SFA resultó predictor independiente de ECM. En el presente trabajo, la asociación entre los diferentes tipos de SFA y la ocurrencia de eventos no fue evaluada. Además, la ausencia de evaluación de tipo angiográfico en el seguimiento alejado probablemente redujo el poder del estudio. Sin embargo, un estricto seguimiento angiográfico eleva la tasa de revascularización sin una clara ventaja clínica y su implementación es desaconsejada<sup>20</sup>. Si bien limitaciones de tipo económicas parecerían primar en la opción por una estrategia mixta, no realizamos un análisis de costo-efectividad. Indudablemente, ese tipo de análisis constituiría un importante complemento a nuestro estudio.

## CONCLUSIÓN

El implante de stent telescopados constituye una práctica frecuente. El uso exclusivo de SFA es seguro, eficaz y superior a una estrategia mixta. Sin embargo, la longitud del stent implantado continúa siendo una variable independiente de eventos cardíacos, independientemente de la estrategia utilizada. Futuros estudios randomizados deberán evaluar nuevas técnicas para el tratamiento de estas lesiones desafiantes.

## SUMMARY

**Clinical Outcome after Coronary Stent Overlap: Impact of mixed Vs exclusive use of bare and drug eluting stent.**

**Background:** Effective coverage of long coronary lesions usually requires stent overlap (SO). The clinical impact of hybrid stents (drug-eluting stent + bare metal stent) during SO is currently unknown. **Objective:** Evaluate the clinical outcome of SO according to stent use. **Methods:** We included all patients treated with SO during 2004-2008 and classified them accord-

ing to the SO strategy: Group E exclusive DES, Group H, DES plus bare-metal stent (BMS)] or Group BMS. Follow-up data was available in 92% (median 572 days, interquartiles 25-75%: 259-1012 days). **Results:** From 463 patients, 26.6% received only DES, 16.6% were H and 56.8% BMS. Patients included in M group were younger (Group E  $67,3 \pm 10.7$ ; Group H  $62.9 \pm 10.1$ ; Group BMS  $66.5 \pm 11.9$ ;  $p < 0.05$ ), and patients included in BMS group had significantly more acute coronary syndromes (Group E 17,1; Group H 16,9; Group BMS 29,7 ;  $p < 0.05$ ). Also, a hybrid strategy was used more frequently in the treatment of patients undergoing multiple vessel angioplasty. (Group E 22,8; Group H 37,7; Group BMS 22,1;  $p < 0.05$ ). There were no differences in mortality and stent thrombosis, related to the strategy used. Even though, mayor cardiac events were significantly lower when an ex-

clusive DES strategy was used (Group E 4,1; Group H 11,7; Group BMS 11 ;  $p < 0.05$ ). Multivariate analysis identified DES exclusive strategy (OR 0,27; IC 95% 0,10-0,70;  $p = 0,008$ ) and stent length (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05;  $p = 0,01$ ) as independent predictors of mayor cardiac events. **Conclusion:** a) an exclusive DES strategy was clinically superior to both H and BMS; b) overall, in the whole population, a longer SO was linked with a greater rate of thrombosis and/or target lesion revascularization.

**Key words:** long lesion; stents; coronary artery stenosis; coronary disease

---

**Conflicto de intereses:** No existen.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003;107:2383-9.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003;107:2274-9.
- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215-23.
- Sharp AS, Latib A, Ielasi A, et al. Long-term follow-up on a large cohort of "full-metal jacket" percutaneous coronary intervention procedures. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:416-22.
- Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, et al. TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *Euro-Intervention* 2009;4:572-7.
- Weisz G, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting stents: on-label and off-label perspectives. *Rev Cardiovasc Med* 2008;9:46-61.
- Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-206.
- Tahara S, Bezerra HG, Sirbu V, et al. Angiographic, IVUS and OCT evaluation of the long-term impact of coronary disease severity at the site of overlapping drug-eluting and bare metal stents: a substudy of the ODESSA trial. *Heart* 2010.
- Kronsteiner E, Lee RW, Sweeney JP, Metallo JR, Stoehr JD, Fortuin FD. Outcomes of overlapping bare-metal stents with sirolimus-eluting stents for long lesions in small coronary vessels. *J Invasive Cardiol* 2010;22:76-9.
- Foley DP, Pieper M, Wijns W, et al. The influence of stent length on clinical and angiographic outcome in patients undergoing elective stenting for native coronary artery lesions; final results of the Magic 5L Study. *Eur Heart J* 2001;22:1585-93.
- Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE, et al. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2004;93:1340-6, A5.
- Wong SC, Hong MK, Ellis SG, et al. Influence of stent length to lesion length ratio on angiographic and clinical outcomes after implantation of bare metal and drug-eluting stents (the TAXUS-IV Study). *Am J Cardiol* 2005;95:1043-8.
- Serruys PW, Daemen J, Morice MC, et al. Three-year follow-up of the ARTS-III - sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention* 2008;3:450-9.
- Suh J, Park DW, Lee JY, et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:383-9.
- Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:997-1003.
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
- Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
- Gershlick A, Kandzari DE, Leon MB, et al. Zotarolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: clinical and angiographic outcomes in 1,317 patients. *Am J Cardiol* 2007;100:45M-55M.
- Uchida T, Popma J, Stone GW, et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:403-11.