



STENTS CON POLÍMEROS DURABLES: ¿HAY DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS?

La introducción de los stents liberadores de fármacos revolucionó el campo de la Cardiología intervencionista. Desde su introducción, tanto la fabricación total del stent así como el proceso de recubrimiento, han evolucionado rápidamente. Los stents liberadores de fármacos de primera generación tenían struts relativamente gruesos, cubiertos por polímeros durables (1). En cuanto a su seguridad y eficacia a largo plazo varios estudios clínicos prospectivos aleatorios las demuestran en una amplia variedad de sub-grupos clínicos (2). Así mismo, se ha postulado que la presencia continua de un fármaco con polímero de revestimiento puede estar asociada con retardo en la cicatrización arterial y aparición de eventos trombóticos tardíos (3).

Fue así como los stents liberadores de fármacos de segunda generación modificaron algunos de los materiales del stent, mediante la reducción del grosor de los struts y la carga del fármaco en el polímero (4). Se ha propuesto que estos cambios tecnológicos pueden superar algunos de los efectos biológicos no deseados que se observan con los stents liberadores de fármacos de primera generación (5). De tal manera, la evolución de las tecnologías de los stents liberadores de fármacos, apuntan hacia la reducción, disolución o supresión del componente de polímero de la plataforma de estos dispositivos (4). Por lo tanto, los fabricantes de stents, se mueven hacia el desarrollo de polímeros biodegradables con la premisa de que éstos desaparecerán progresivamente a medida que el fármaco se libere hacia el tejido (6).

Varias publicaciones describen cambios en los resultados clínicos en diferentes regiones geográficas del mundo. Algunos autores sugieren que las estrategias locales de reembolso y la raza pueden influir en los resultados clínicos entre los pacientes que reciben stents liberadores de fármacos (7). Además, otras publicaciones sugieren disparidades raciales en los resultados obtenidos después de la implantación de los stents en mención (8, 9). Si bien algunas de estas diferencias pueden atribuirse a la selección de los dispositivos o a otros temas relacionados con la anatomía, algunos autores plantean que esta variación geográfica en los resultados

DURABLE POLYMERIC STENT SYSTEMS: ARE THERE ANY GEOGRAPHICAL DIFFERENCES IN CLINICAL OUTCOMES?

The introduction of drug-eluting stents (DES) revolutionized the field of interventional cardiology. Since its introduction, the overall manufacturing stent and coating process has rapidly evolved. First-generation DES had relatively thick struts encapsulated by durable polymers (1). Several randomized, prospective clinical studies demonstrated the safety and long term efficacy of these devices in a wide variety of clinical sub-sets (2). It has been hypothesized, that the continuous presence of a polymeric drug coating may be associated to delayed arterial healing and late thrombotic events (3). Second generation DES modified some of the stent materials by reducing strut thickness and polymeric drug load (4). It has been proposed that these technological changes may overcome some of the unwarranted biological effects seen with 1st generation DES (5). The evolution of DES technologies is pointing towards the reduction, dissolution or abolition of the polymeric component of the DES platform (4). Therefore, stent manufacturers are moving towards the development of biodegradable polymers with the premise that they will progressively disappear as the drug is delivered to the tissue (6).

Several publications have described variations in clinical outcomes in different geographic regions throughout the world. Some authors suggest that local reimbursement strategies and race may influence clinical outcomes among patients receiving DES (7). In addition, other publications suggest racial disparities in outcomes following DES implantation (8, 9). Although some of these differences may be attributed to device selection or other anatomical-related issues, some authors suggest that this geographic variation in clinical outcomes may be related to race-specific traits. In this issue of the Journal, Arroyave et al reports a retrospective analysis of patients with in-stent restenosis (ISR) enrolled in a registry in a single center in Cali, Colombia. The study period lasted 7 years and included different stent technologies. Despite the retrospective nature of the analysis and the potential selection bias (only ISR symptomatic cases were selected), several interesting findings were found. Most of these patients (~73%) underwent PCI in the setting of

Correspondencia: Dr. Juan F. Granada, Executive Director and Chief Scientific Officer, Skirball Center for Cardiovascular Research, Cardiovascular Research Foundation, Columbia University Medical Center, New York. Correo electrónico: jgranada@crf.org

Recibido: 25/07/2012. Aceptado: 27/07/2012.

clínicos puede estar asociada con rasgos raciales específicos. En esta edición de la Revista, Arroyave y colaboradores reportan un análisis retrospectivo de pacientes con restenosis intra-stent inscritos en un registro en un centro único en Cali, Colombia. El período de estudio tuvo una duración de siete años e incluyó diferentes tecnologías de stent. A pesar de la naturaleza retrospectiva del análisis y el potencial sesgo de selección (sólo se seleccionaron los casos sintomáticos de restenosis intrastent), se hicieron varios hallazgos interesantes. La mayoría de pacientes (~ 73%) fueron sometidos a intervención coronaria percutánea en el marco de cualquier tipo de evento de síndrome coronario agudo y recibieron un stent convencional (~ 73%). Sin embargo, a pesar de la población de alto riesgo implicada, la tasa general de restenosis intrastent fue relativamente baja (9,4%). Aunque estos datos están sujetos a posibles sesgos de selección, son importantes ya que han aparecido nuevos datos que apoyan el uso de stents liberadores de fármacos en la intervención del evento de síndrome coronario agudo. Además, a pesar de que el diseño del estudio no es compatible con la comparación directa de diferentes formas de stents, la frecuencia global de stents liberadores de fármacos-restenosis intrastent no fue diferente a la que se ha reportado en la literatura. La aparente "baja" incidencia de la restenosis intrastent en stents convencionales, puede estar relacionada con diferencias en el paciente, segmento del vaso o selección de un stent, más que con diferencias reales en la eficacia del stent. Por último, los patrones de restenosis intrastent (por ejemplo focal en stents liberadores de fármacos-restenosis intrastent) parecen seguir el patrón angiográfico publicado previamente por diferentes investigadores.

Este estudio resalta la eficacia de diferentes formas de stent en un estado específico de enfermedad (pacientes con síndrome coronario agudo) y una ubicación geográfica. Además, este tipo de estudios de validación puede servir como punto de referencia para la comparación de las futuras tecnologías de stents liberadores de fármacos en la misma región. Sin embargo, aunque este trabajo puede parecer tranquilizador en términos generales, aún deja preguntas sin respuesta en cuanto a eficacia y diferencias raciales. Mientras tanto, la segunda generación de stents liberadores de fármacos continúa mostrando un desempeño mejorado con lesión disminuida en el objetivo de la revascularización y baja tasa tardía de trombosis del stent (5). Aunque es difícil atribuir esta mejoría a una modificación técnica específica, se cree que una combinación de todos los factores técnicos involucrados ha cambiado positivamente la seguridad general de los stents liberadores de fármacos. Como la segunda generación de stents liberadores de fármacos con polímeros durables continúa demostrando mejores perfiles de seguridad, será difícil demostrar el valor adicional de métodos

any type of an acute coronary (ACS) event and received a bare metal stent (~73%). However, despite the high-risk population involved, the overall ISR rate was relatively low (9.4%). Although subject to potential selection bias, this data is important as new data emerges supporting the use of DES in ACS intervention. Also, despite the study design does not support the direct comparison of different stent platforms; the overall frequency of DES-ISR was not different to what has been reported in the literature. The apparent "low" incidence of BMS-ISR may be related to differences in patient, vessel segment or stent selection rather than real differences in stent efficacy. Finally, the patterns of ISR (i.e., focal in DES-ISR) seem to follow the angiographic pattern previously published by different investigators.

This study highlights the efficacy of different stent platforms in a specific disease state (ACS patients) and geographical location. In addition, this type of validation studies may serve as benchmarks for the comparison of future DES technologies within the same region. However, reassuring this study may seem in general terms, it still leaves other questions about efficacy and racial differences still unanswered. In the meantime, second-generation DES continues showing an enhanced performance with low target lesion revascularization and late stent thrombosis rate (5). Although it is difficult to attribute this improvement to a given specific technical modification, it is believed that a combination of all the technical factors involved has positively shifted the overall safety of DES. As second-generation DES with durable polymers continue to demonstrate improved safety profiles, it will be very difficult to demonstrate the additional value of alternative delivery methods. Nevertheless, the current trend in the DES market appears to be moving from stent platforms using durable polymers to biodegradable polymers or polymer-free DES. Perhaps the most important question is whether the theoretical advantage of bioabsorbable stent coatings will translate into differences in clinical outcome, most notably less dependence on DAPT and reduced stent thrombosis.

In conclusion, this study demonstrates the safety and efficacy of stent implantation in a specific geographical region among patients undergoing PCI in the setting of ACS. Currently, however, there is no evidence to support superiority of any of these platforms in this particular clinical setting. Given the excellent clinical outcomes shown by second-generation DES, it will be very challenging to test whether emerging DES platforms are indeed an advantage or only a perception.

Juan F. Granada, MD.

alternativos de liberación de fármacos. Sin embargo, la tendencia actual en el mercado de stents liberadores de fármacos parece moverse desde la vía del uso de stents con polímeros duraderos hacia la de los polímeros biodegradables o stents liberadores de fármacos libres de polímeros. Tal vez el interrogante más importante es si la ventaja teórica de los recubrimientos bioabsorbibles del stent se traduce en diferencias en el resultado clínico, principalmente en una menor dependencia en doble terapia antiplaquetaria y en reducción en la trombosis del stent.

En conclusión, este estudio demuestra la seguridad y la eficacia de la implantación de un stent en una región geográfica específica entre los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea en el marco de la enfermedad arterial coronaria. En la actualidad, sin embargo, no hay evidencia para apoyar la superioridad de cualesquiera de estas formas de stent en este campo clínico particular. De acuerdo con los excelentes resultados clínicos mostrados por la segunda generación de stents liberadores de fármacos, será arduo probar si las nuevas formas de stents liberadores de fármacos son, de hecho, una ventaja o sólo una percepción.

Bibliografía / References

1. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S1-42.
2. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: Comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198-3206.
3. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: An autopsy study. *Circulation* 2008; 118: 1138-1145.
4. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Looking forward. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (suppl.): 43-78.
5. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1663-74.
6. Abizaid A, Costa JR, Jr. New drug-eluting stents: An overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(4): 384-93.
7. Hannan EL, Raczy M, Walford G, Clark LT, Holmes DR, King SB, et al. Differences in utilization of drug-eluting stents by race and payer. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1192-1198.
8. Gaglia MA, Jr, Steinberg DH, Pinto Slottow TL, Roy PK, Bonello L, Delabrialle A, et al. Racial disparities in outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103: 653-658.
9. Collins SD, Torguson R, Gaglia MA, Jr., Lemesle G, Syed AI, Ben-Dor I, et al. Does black ethnicity influence the development of stent thrombosis in the drug-eluting stent era? *Circulation* 2010; 122: 1085-1090.