

Análisis y características de los *stents* farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos

Antonio Serra-Peñaranda, Faustino Miranda-Guardiola y Reinaldo Venegas-Aravena

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Los *stents* metálicos se desarrollaron para combatir el retroceso elástico, las complicaciones agudas y la reestenosis de la angioplastia con balón, pero crearon una nueva entidad, la restenosis intra-*stent*, ligada a múltiples factores. Entre ellos, las características clínicas del paciente y el tipo de lesión son inmodificables. Sin embargo, la técnica de implante y, muy particularmente, el diseño del *stent* han experimentado una gran transformación que ha desembocado en la nueva era de los *stents* recubiertos, *stents* liberadores de fármacos o el término que mejor los define, *stents* farmacoactivos. Estos nuevos *stents* son dispositivos muy complejos que involucran tecnología y diseño de la plataforma o *stent*, investigación y desarrollo en el terreno de los polímeros que actúan como transportadores y liberadores de los fármacos, y el propio fármaco que debe inhibir la proliferación neointimal. Si bien los primeros diseños, con 5 años de seguimiento clínico a sus espaldas, han mostrado una reducción significativa y sostenida de la reestenosis y las nuevas revascularizaciones frente a los *stents* metálicos convencionales, también han mostrado debilidades y sombras, que deben irse corrigiendo en las próximas generaciones de *stents* farmacoactivos.

En esta revisión se lleva a cabo un análisis detallado de la importancia del diseño del *stent*, se hace una incursión breve en el mundo de los polímeros, sus tipos y su funcionamiento, y se describen los fármacos empleados en los *stents* farmacoactivos. Se analizan las características y los resultados clínicos y angiográficos de los *stents* actualmente disponibles o en fase de estudio, y se abre una ventana hacia los futuros desarrollos.

Palabras clave: *Stent recubierto. Polímeros. Sirolimus. Paclitaxel. Everolimus. Zotarolimus. Biolimus A-9.*

Characteristics of Currently Available Drug-Eluting Stents. Future Developments

Metallic stents were developed to minimize the elastic recoil, acute complications, and restenosis that occur with balloon angioplasty. However, they also led to the new problem of in-stent restenosis, which is associated with a number of factors, including some that can not be modified, such as the patient's clinical characteristics and the type of lesion. Nevertheless, stent implantation techniques and, most importantly, stent design have undergone an enormous transformation, which has led to the new era of coated stents and drug-eluting stents, or, in the terminology that best defines them, active stents. These new stents are very sophisticated devices, which involve innovative stent technology and design, and research and development into polymer coatings for drug storage and release and into the drugs for inhibiting intimal thickening themselves. Although first-generation drug-eluting stents, which have already been followed up clinically for 5 years, have resulted in significant and sustained improvements in the rates of restenosis and revascularization compared with bare metal stents, they have also been found to have weaknesses and disadvantages that will have to be corrected in future generations of drug-eluting stents. This review contains a detailed description of the importance of stent design, involves a brief exploration of the world of polymers and how they function, and surveys the different drugs used in drug-eluting stents. It also summarizes the characteristics of and clinical and angiographic data on the drug-eluting stents that are either currently available or being investigated in clinical trials, and provides a glimpse of future developments.

Key words: *Drug-eluting stents. Polymers. Sirolimus. Paclitaxel. Everolimus. Zotarolimus. Biolimus A9.*

Correspondencia: Dr. A. Serra-Peñaranda.
Unidad de Cardiología Intervencionista.
Servicio de Cardiología. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: aserra@imas.imim.es

INTRODUCCIÓN

La aparición de los *stents* recubiertos, mejor definidos como *stents* farmacoactivos (SFA), en la escena de la cardiología intervencionista ha supuesto un enorme avance en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica. Dos décadas antes vivimos el cambio de la angioplastia con balón a los *stents* metálicos que, en

ABREVIATURAS

CE: Comunidad Europea.
 EuroPCR: Euro Paris Course on Revascularization.
 FDA: Food and Drug Administration.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 MACE: acontecimientos cardíacos adversos principales (del inglés *major adverse cardiac events*).
 SFA: *stent* farmacoactivo.
 TCT: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Course.
 TLR: revascularización de la lesión diana (del inglés *target lesion revascularization*).

cierta medida, crearon una revolución parecida a la que asistimos en la actualidad con los SFA. Cabe recordar que dicha transición no estuvo exenta de problemas. Los primeros diseños carecían de una óptima navegabilidad, los protocolos de anticoagulación y antiagregación eran agresivos, con frecuentes complicaciones en el lugar de la punción y, si bien incrementamos la seguridad de los procedimientos percutáneos, conseguimos reducir pero no anular el fenómeno de la reestenosis y la reintervención del vaso tratado. Progresivamente, durante los años noventa comprendimos los fenómenos biológicos de la interacción de los *stents* con la pared vascular y se desarrollaron nuevos dispositivos y una nueva estrategia de tratamiento antiplaquetario que han llevado a la cardiología intervencionista a su posición hegemónica actual en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. El primer SFA, el *stent* Cypher, se comercializó en nuestro país en mayo de 2002 y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en abril de 2003. En tan corto el tiempo se ha vivido una eclosión sin precedentes en la investigación y el desarrollo de estos nuevos productos, que en cierta medida son un reflejo de la velocidad de vértigo a la que nuestra sociedad avanza. Los SFA, a través de la reducción del fenómeno de la reestenosis, han permitido incrementar el espectro de pacientes que, por la complejidad de sus lesiones o por su situación clínica, no obtenían un beneficio franco con el *stent* metálico frente a otras formas de tratamiento. Al igual que sucedió en los años noventa, este nuevo horizonte no está exento de nubes tormentosas, como las que han aparecido recientemente en relación con la trombosis tardía de los SFA y que con seguridad se resolverán en un breve tiempo.

COMPONENTES DE LOS STENTS FARMACOACTIVOS

A diferencia de los *stents* metálicos clásicos, los SFA involucran, además del propio *stent*, otros dos componentes que añaden una enorme complejidad al producto resultante: los fármacos antiproliferativos y el sistema

de transporte y difusión a la pared arterial de estos fármacos. La combinación entre el diseño y la composición de la plataforma, la ausencia o presencia de polímero y sus características, las propiedades del fármaco y los procesos de ensamblaje final de estos elementos tienen un enorme impacto en el comportamiento biológico y clínico de estos dispositivos, que han alcanzado un grado de sofisticación notable.

PLATAFORMA/STENT

Aunque los principios que rigen la utilización de los *stents* no son complejos, el diseño de éstos ejerce un profundo efecto en su funcionalidad. El *stent* es un dispositivo mecánico que mantiene abierta la luz vascular mediante el andamiaje del vaso, que recrea una luz más circular y alisa el contorno interno de la arteria. La forma, el grosor, el recubrimiento y la selección del material son sólo algunos de los factores que cabe considerar en el diseño de los *stents*, y diferencias sutiles en estos aspectos pueden conllevar resultados profundamente distintos.

En el diseño ideal de un *stent* y su sistema de transporte se debe tener presente la totalidad de los siguientes aspectos: facilidad de uso, amplio rango de tamaños, buen empuje y navegabilidad, bajo perfil con habilidad para negociar estenosis severas, adherencia firme al balón, alta capacidad de expansión sin cambios en su longitud, andamiaje uniforme del vaso sin obstrucción de las ramas laterales, con buena conformabilidad a las angulaciones del vaso y, además, debe ser recruzable, con buena capacidad de apertura de la celda. El material debe ser biocompatible y resistente a la trombosis, a la migración y a la compresión extrínseca (fuerza radial); no debe presentar una deformabilidad permanente ni degradación con el tiempo, y ha de tener una radiopacidad moderada, con un coste razonable. Aunque los diseños actuales han logrado avances significativos, no hay un *stent* ideal. Cada *stent* tiene ventajas e inconvenientes que deben ajustarse a una aplicación clínica específica.

Material del *stent*

Los materiales utilizados en los *stents* consisten en diferentes aleaciones metálicas. El acero inoxidable 316L (una aleación de hierro, cromo y níquel), las aleaciones de cromo-cobalto y las de titanio son las más empleadas. Las dos primeras se encuentran en los *stents* expandibles con balón, los más frecuentes hoy día; entre sus características se incluyen una colocación precisa por ausencia de movimiento axial, un bajo perfil y una alta fuerza radial, a diferencia de los *stents* autoexpandibles, que se expanden hasta el diámetro del vaso, aunque se mueven durante su liberación y se relacionan con mayor hiperplasia intimal. Las características superelásticas y su capacidad de memoria hacen del nitinol, un producto de la investigación aeroespacial (Nickel Titanium

Naval Ordinance Laboratory), el material de elección para este segundo tipo de *stents*.

Otros factores que se deben tener en consideración a la hora de elegir un material incluyen la resistencia a la corrosión, la biocompatibilidad, la fuerza y la radiopacidad. La corrosión es un parámetro crítico, ya que la alta concentración de cloruro celular crea un ambiente particularmente corrosivo. En la corrosión, la relación entre el potencial eléctrico en reposo y el potencial eléctrico en el que la capa pasiva protectora empieza a deteriorarse es fundamental. Entre el acero inoxidable, el cobalto-cromo y las aleaciones de titanio, el acero inoxidable es el que muestra la menor resistencia a la corrosión, como lo demuestra un potencial en reposo casi idéntico al potencial de degradación¹. Sabemos que los defectos por corrosión se asocian con fracturas de los alambres de los *stents*, y recientemente se ha descrito una incidencia de fractura del *stent* de hasta el 18,5% en los casos de reestenosis de los SFA de primera generación, fabricados con acero inoxidable². La aleación de cobalto-cromo, empleada con mayor frecuencia en las nuevas generaciones de SFA, tiene un 45% más de dureza que el acero inoxidable, lo que permite reducir el grosor del alambre y mantener la misma fuerza radial. Es más resistente a la fatiga y a la corrosión y, al tener una mayor densidad, tiene una mayor radiopacidad.

La biocompatibilidad del material del *stent* se relaciona con la trombogénesis y la reacción inflamatoria, que a su vez se relaciona también con la trombogénesis y la proliferación neointimal. Así, las variaciones en la carga de iones de la superficie del *stent* influyen marcadamente en el depósito de proteínas, la formación de trombo y el crecimiento celular³. A su vez, la presencia de trombo puede modificar la liberación de fármaco hacia la pared arterial⁴. Ciertos recubrimientos mejoran la biocompatibilidad y la resistencia a los trombos de los *stents*, como la fosforilcolina del *stent* Biodivysio, el silicio carbónico del *stent* Tenax, el carbono de los *stents* Tecnic y Chronos, el Titanox del *stent* Titan 2 o el tratamiento de superficie del *stent* Apolo Bionert.

Actualmente, la superficie del *stent* se modifica con la aplicación de la microtecnología, como en el *stent* de superficie microporosa Yukon⁵, que permite la adsorción del fármaco sin necesidad de polímero, y la nanotecnología, como en el recubrimiento metálico nanoporoso desarrollado por Setagon, con métodos adaptados de la industria de los semiconductores, que crea una superficie del *stent* que promueve la adherencia y el crecimiento de las células endoteliales.

Diseño del *stent*

Respecto al diseño morfológico de los *stents*, éstos se pueden dividir en dos categorías: los *stents* tipo espiral y los diseños tubulares ranurados y modulares. Los de tipo espiral (Gianturco-Roubin, Cardiocoil, Wiktor) fueron superados por los *stents* tubulares ranurados de cel-

da cerrada, como el *stent* de Palmaz-Schatz y los posteriores Nir y Bx Velocity. Estos últimos representaron un buen balance entre una excelente fuerza radial y cierta navegabilidad por su flexibilidad en estado no expandido. La experiencia inicial con estos *stents* proporcionó buenos resultados clínicos, con un excelente recubrimiento de la pared vascular en comparación con los *stents* tipo espiral. La navegabilidad fue la principal limitación del diseño de celda cerrada y condujo al desarrollo de *stents* más flexibles, los *stents* modulares y de celda abierta, como el primer diseño Multilink. Los *stents* de celda abierta presentan, respecto a los de celda cerrada, menor fuerza radial, menor cociente metal:arteria, mayor prolapso de placa y menor radiopacidad, a cambio de mayor flexibilidad y conformabilidad, mejor acceso a las ramas laterales y mayor resistencia a la fractura. El diseño de los *stents* modulares se basa en tres componentes:

1. Las coronas. Su diámetro determina el perfil del *stent*, mientras que su anchura y grosor determinan la flexibilidad y la fuerza radial.
2. Los brazos entre coronas. Su anchura y grosor determinan la radiopacidad y su longitud determina el máximo diámetro de expansión.
3. Las uniones (*links*). Su número determina la flexibilidad.

En la primera generación de *stents* farmacoactivos encontramos un diseño de celda cerrada, el Cypher, con plataforma Bx Velocity, y un diseño de celda abierta, el Taxus, con plataforma Express².

Las nuevas generaciones de *stents* se han centrado en los cambios para reducir el perfil de cruce, disminuir el grosor de los alambres y mejorar la flexibilidad. En estudios realizados en animales e in vitro se ha observado que cuanto menor es el grosor del alambre, mejor es la endotelización⁶. La importancia del grosor del alambre quedó corroborada en el estudio ISAR-STEREO 2, que objetivó una menor pérdida tardía, una tasa de reestenosis inferior y una menor necesidad de nueva revascularización al comparar un *stent* de alambres finos (Multilink, 50 μm) con otro de alambres gruesos (Multilink Duet, 140 μm)⁷. Así, en las sucesivas generaciones de *stents* se ha reducido el grosor del alambre; por ejemplo, en los diseños de Medtronic observamos un grosor del alambre de 0,0080 pulgadas en el MicroStent II de 1997, que pasó a un grosor de 0,0048 pulgadas en el S670 de 1999 y las 0,0036 pulgadas del diseño actual del Driver de 2003. En la tabla 1 podemos observar el grosor del alambre de los principales SFA. Además, la reducción del grosor del alambre mejora la flexibilidad del *stent* y el andamiaje de la pared vascular, lo que se relaciona con una menor reestenosis, como demuestran los estudios experimentales en los que la obtención de una luz más circular se asoció con una menor hiperplasia intimal⁸. Con esta finalidad, volviendo al ejemplo de

TABLA 1. Grosor del alambre de los principales *stents* farmacoactivos

<i>Stent</i>	Grosor del alambre	
	μm	pulgadas
Cypher	139	0,0055
Janus	110	0,0043
Taxus Liberté	96	0,0038
Endeavor	91	0,0036
Costar	90	0,0035
Xience/Promus	81	0,0032

la evolución de los *stents* de Medtronic, encontramos 4 coronas en el MS II, 7 coronas en el S670 y 10 coronas en el Driver.

Centrándonos en la importancia del diseño del *stent* en la era actual de los SFA, cabe mencionar también que el diseño afecta a la liberación del fármaco a la pared arterial. La distribución homogénea o heterogénea de los alambres resulta en importantes variaciones en la liberación del fármaco hacia la pared arterial⁹. De hecho, la distribución del fármaco depende de la interrelación *stent*-fármaco: la regularidad del espacio entre los alambres puede ser menos importante para fármacos con altos cocientes tóxicos o terapéuticos, mientras que los fármacos con ventanas terapéuticas estrechas pueden tener una inadecuada dosificación en las zonas donde los alambres quedan más separados y, posiblemente, dosis supraterapéuticas o tóxicas donde los alambres del *stent* se juntan, debido a la curvatura del vaso o a una expansión asimétrica del *stent*. Un ejemplo es la implantación de un *stent* en una lesión con importante angulación; la mayor conformabilidad de un *stent* de celda abierta conseguirá una mayor aposición de éste a la curva interna, con mayor disponibilidad del fármaco; en la pared opuesta, en la curva externa, el menor recubrimiento de la pared por la separación entre coronas hará que el *stent* de celda abierta presente una menor disponibilidad del fármaco.

En la actualidad se están diseñando plataformas específicas para su utilización como SFA. Un ejemplo es el *stent* Conor, un *stent* de cobalto-cromo que dispone de orificios que actúan como reservorio en la superficie abluminal y permiten la acumulación de uno o de varios fármacos, con la ventaja adicional de que precisan menor cantidad de polímero y fármaco.

EL TRANSPORTADOR DEL FÁRMACO: EL POLÍMERO

La necesidad generada por la conveniencia de administrar un fármaco en el lugar preciso donde debe ejercer su acción ha promovido una importante área de investigación y desarrollo en biomateriales¹⁰⁻¹³. En el caso de los SFA, el fármaco se incorpora a una matriz polimé-

rica fijada sobre la superficie metálica del *stent*, que liberará el fármaco de forma controlada a la pared arterial. La liberación y la consiguiente disponibilidad del fármaco está determinada no tan sólo por las propiedades del fármaco, sino también por las características y la arquitectura del polímero que la contiene.

Los polímeros (del griego *poly*, muchos; *meros*, parte o segmento) son macromoléculas que se producen por la unión de moléculas más pequeñas denominadas monómeros, que constituyen enormes cadenas de formas muy diversas mediante un proceso más o menos complejo denominado polimerización. Según su origen, los polímeros se clasifican en naturales o sintéticos. Hay polímeros naturales de gran significación comercial, como el algodón, formado por fibras de celulosa, o la seda, que es otro polímero natural muy apreciado y es una poliamida semejante al nylon. Sin embargo, la mayor parte de los polímeros que usamos en la vida diaria son productos sintéticos con propiedades y aplicaciones variadas. Cuando un polímero está formado por un único tipo de monómero se denomina homopolímero. El polietileno o el policloruro de vinilo (PVC) contienen una sola unidad estructural y son homopolímeros. A diferencia de éstos, los copolímeros contienen varias unidades estructurales. Estas combinaciones de monómeros distintos se sintetizan para modificar las propiedades de los polímeros y lograr nuevas aplicaciones. Lo que se busca es que cada monómero imparta una de sus propiedades al material final; así, por ejemplo, en el ABS (acronitrilo butadieno estireno), el acrilonitrilo aporta su resistencia química, el butadieno su flexibilidad y el estireno imparte al material la rigidez que requiera la aplicación particular. Evidentemente, al variar las proporciones de los monómeros o al modificar su posición dentro de las cadenas, las propiedades de los copolímeros también se van modificando. Así, los procesos de copolimerización permiten hasta cierto punto fabricar polímeros a la medida para aplicaciones específicas.

La mayor parte de la investigación y el desarrollo de los polímeros se ha realizado en el terreno industrial y sólo una pequeña parte en aplicaciones médicas: prótesis, cementos óseos, suturas, lentes oculares, recubrimiento de superficies, administración cutánea de fármacos y un largo etcétera. Sin embargo, la mayoría de polímeros empleados en los SFA actuales procede de los previamente existentes, aplicándolos a una nueva estructura, la pared vascular. Los fenómenos inflamatorios y las posibles consecuencias tardías de estos polímeros son hoy sujeto de un intenso debate en el campo de la cardiología intervencionista que obliga con cierta urgencia a las empresas del sector a invertir en programas de investigación y desarrollo de polímeros y fármacos destinados de manera específica a su aplicación en el territorio vascular.

Idealmente, un polímero destinado a *stent* farmacoactivo debe reunir unas características mínimas:

1. Ser compatible e inerte con la pared vascular y no producir reacciones inflamatorias ni incrementar el riesgo de trombosis. El término biocompatible no es sinónimo de compatibilidad vascular. Materiales que no producen reacciones adversas en tests de biocompatibilidad, como el implante subcutáneo o los implantes óseos, no siempre se comportan de una forma benigna cuando se implantan en un vaso sanguíneo.

2. Ser altamente elástico para soportar la fuerza de expansión del *stent* sin que se produzcan fracturas, roturas o desprendimiento de partículas de polímero.

3. La cinética de liberación del fármaco desde el polímero a la pared arterial debe ser predecible y modulable en tiempo y dosis.

4. No alterar la actividad del fármaco que se le incorpora.

5. No modificar las características estructurales y mecánicas del *stent*.

6. Inalterabilidad de sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas por los procesos de manipulación y esterilización del producto final.

7. Ser estable en el tiempo.

El fármaco se adiciona al polímero mediante uniones no covalentes (uniones iónicas o de hidrógeno), como sucede en la mayoría de los SFA actuales, o uniones covalentes con puentes de sulfuro o carbono-carbono. La matriz polímero-fármaco se adhiere a la superficie del *stent* por técnicas de pulverización o inmersión.

El mecanismo de acción de los polímeros varía según sean no biodegradables (bioestables) o biodegradables. Aunque toda la materia se degrada con el paso del tiempo, el concepto de biodegradabilidad aplicado a los polímeros implica que éste se elimina en un corto período.

Polímeros no biodegradables o bioestables

En los polímeros no biodegradables, la difusión del fármaco se realiza por gradiente de concentración entre el polímero y el tejido. Una vez que el fármaco se ha liberado del *stent* y el efecto farmacológico desaparece, el polímero permanece en contacto con la pared vascular. En función de su composición, el polímero puede causar en mayor o menor medida fenómenos inflamatorios indeseables. La mayoría de SFA de primera generación disponibles en el mercado utiliza este tipo de polímeros como transportador y dispensador del fármaco.

En el *stent* Cypher (Cordis, Miami Lakes, FL, Estados Unidos) se emplea una mezcla de polímeros no biodegradables que han sido previamente utilizados en diversas aplicaciones clínicas, como cementos óseos, lentes oculares y dispositivos intrauterinos de administración de fármacos^{13,14}. Los polímeros son el PEVA (polietileno-co vinil acetato) y el PBMA (poli n-butil metacrilato) en una proporción 67:33%, respectivamente, que se aplican sobre la superficie del *stent* previamente cubier-

ta con parylene C para mejorar su adherencia. El polímero cubre completamente la superficie metálica del *stent*. El fármaco sirolimus se mezcla con el polímero, de forma que la matriz contiene una cantidad fija de fármaco de 140 µg de sirolimus por cm² de superficie metálica¹⁴. La velocidad de liberación del fármaco a la pared arterial se modula añadiendo una segunda capa externa de polímero que no contiene fármaco, en su formulación actual de liberación lenta. El fármaco se libera siguiendo una curva bifásica y desaparece de forma completa del polímero en los primeros 30 días tras el implante.

En el *stent* TAXUS (Boston Scientific, Natick, MA, Estados Unidos) se emplea también un polímero no biodegradable denominado Translute™, cuya composición es el copolímero hidrofóbico elastomérico tribloque SIBS (poli[estireno-b-isobutileno-b-estireno]). Este polímero fue desarrollado específicamente para su uso en SFA¹⁵. La compatibilidad vascular a largo plazo del copolímero SIBS se ha estudiado en el modelo animal porcino a 2 años y ha mostrado un perfil de seguridad similar al de los *stents* metálicos. La densidad de dosis empleada en el *stent* TAXUS es de 1 µg por mm² de superficie metálica. La cinética de liberación del fármaco desde el copolímero se consigue variando la relación del peso entre ambos. En los diferentes estudios TAXUS se han empleado 2 formulaciones, la de liberación moderada con una relación de peso fármaco/polímero del 25% y la de liberación lenta, con una relación del 8,8%. Para mantener constante la densidad de dosis de 1 µg/mm², en la formulación de liberación lenta se incrementa la cantidad de polímero, de manera que el grosor de la matriz polímero/fármaco es 3 veces superior al de la formulación de liberación moderada. Estudios in vitro muestran que la liberación del fármaco desde el polímero tiene un comportamiento bifásico; una fase rápida (*burst*) en las primeras 48 h, seguida de una fase de liberación lenta y sostenida. Aunque ambas formulaciones tienen la misma densidad de fármaco, la cantidad de éste que se libera en la fase rápida es 17 veces mayor en la formulación de liberación moderada (el 7 frente al 0,4%). Estudios in vivo en los que se ha empleado un modelo de arteria ilíaca de conejo confirman la liberación bifásica del fármaco observada en los estudios in vitro¹⁵. La formulación de liberación moderada libera 3 veces más fármaco que la de liberación lenta en los primeros 31 días del implante, seguida de un aplanamiento de la curva de liberación. La cantidad de fármaco que permanece secuestrada en el *stent* y no disponible para su liberación es del 92% en la formulación de liberación lenta y del 75% en la de liberación moderada.

En el *stent* ENDEAVOR™ (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) se emplea un copolímero de metacrilato fosforilcolina y laurilmetacrilato, denominado fosforilcolina. Este copolímero es una copia sintética del principal componente fosfolípido de la membrana externa de los hematíes. Inhibe la adsorción de proteínas y la adhesión y activación de las plaquetas, lo que reduce

la formación de trombo. Se ha empleado con éxito en el recubrimiento de superficies que están en contacto con la sangre para aumentar su biocompatibilidad vascular, como los injertos artificiales de politetrafluoroetileno (PTFE) y en cánulas de circulación extracorpórea. Desarrollado por la compañía Biocompatibles International, su primera aplicación en cardiología intervencionista fue el *stent* Biodyvisio¹⁶. El recubrimiento con fosforilcolina, por su propiedad hidrofílica, disminuye el cociente de fricción del *stent*. El fármaco zotarolimus (ABT-578) en una dosis de 10 µg por mm de longitud de *stent* queda adsorbido en la superficie del polímero. La matriz se aplica mediante pulverización a la superficie del *stent* de forma asimétrica, de manera que hay más presencia de polímero con fármaco en la superficie abluminal. El 80% del fármaco se libera de forma rápida en las primeras 48 h y de forma completa en 14 días.

En el *stent* Zommax (Abbott Vascular, Illinois, Estados Unidos), al igual que el *stent* ENDEAVOR, se emplea el mismo tipo de polímero y fármaco. A diferencia del primero, tiene una segunda capa externa de polímero de fosforilcolina sin fármaco que modula su liberación a la pared arterial, con lo que se evita la liberación inicial tan rápida del *stent* ENDEAVOR. Casi el 80% del fármaco se ha liberado en los primeros 8 días, a partir de los cuales la curva de liberación se aplanan. La liberación completa se produce alrededor de los 30 días.

En el *stent* XIENCETM V (Abbott Vascular, Illinois, Estados Unidos) se emplea un copolímero no biodegradable a base de polímero acrílico y fluoropolímero, previamente empleado para recubrir superficies en contacto con la sangre. Tiene unas excelentes propiedades mecánicas en términos de elasticidad y alta capacidad de carga del fármaco, lo que reduce de forma considerable su grosor a 5 µm (micrones) frente a otros polímeros empleados en otros SFA (7,2 µm en Cypher y 15,6 µm en TAXUS). La dosis de everolimus con la que se carga el polímero es de 100 µg/cm² de área de *stent*. No tiene una segunda capa polimérica externa que actúe de barrera y el fármaco se libera en un 70% en los 30 días posteriores al implante y de forma completa a los 120 días¹⁷. La curva de liberación de fármaco es similar a la observada con el *stent* Cypher.

Un ejemplo de polímero más sofisticado lo encontramos en el *stent* IRIST (Iberhospitex, Lliçà de Vall, Barcelona, España), cuyo primer estudio en humanos ha terminado recientemente la fase de inclusión de pacientes. Emplea un polímero hidrofóbico no biodegradable basado en un copolímero flexible de alquilacrilato. Este polímero tiene una excelente adhesión a la superficie metálica del *stent*, una alta estabilidad química y un buen control de la liberación del fármaco antiproliferativo durante varios días o semanas, dependiendo de la aplicación de una capa barrera del mismo polímero sin fármaco¹⁸. Al polímero se le une de forma covalente el fármaco Triflusal, que confiere propiedades antiinflamatorias duraderas a la matriz polimérica. Esta matriz

ofrece un buen soporte para diferentes fármacos antiproliferativos, como simvastatina, paclitaxel y rapamicina. En el estudio IRIST-I se estudia la simvastatina como fármaco antiproliferativo.

Polímeros biodegradables

Los poliésteres son los polímeros sintéticos biodegradables de uso comercial que tienen una mayor aplicación en el campo médico. Se caracterizan por la presencia de enlaces éster (-CO-O-O) en la cadena principal. Su interés como biomateriales radica en que los grupos éster son degradables hidrolíticamente, de manera que no presentan interacciones moleculares fuertes entre sus componentes¹¹. Los procesos de hidrólisis degradan los polímeros en moléculas de bajo peso molecular que pueden ser metabolizadas o bioabsorbidas por el organismo. El medio fisiológico humano reúne las condiciones apropiadas para que estos procesos se puedan producir con facilidad en un tiempo razonable y en condiciones normales de pH entre 7 y 7,4.

Los copolímeros de poliláctico (PLA), poliglicólico (PGA) y poliláctico-co-glicólico (PLGA) han sido ampliamente usados en forma de sutura biodegradable, en materiales de osteosíntesis y para liberación de fármacos.

Poliláctico

La lactida es el dímero cíclico del ácido láctico y existe en forma de dos isómeros ópticos, el D y el L. El homopolímero derivado del monómero natural L-láctico (L-PLA) es un polímero semicristalino, tiene alta resistencia a la tensión y baja elongación, lo que hace al polímero muy adecuado para aplicaciones que tienen que soportar una carga, como las suturas y las fijaciones ortopédicas. El poli (D, L-láctico) o DLPLA es un polímero amorfo formado por los 2 isómeros del ácido láctico con una distribución aleatoria, lo que impide que la estructura sea cristalina. En consecuencia, este polímero tiene una resistencia a la tensión más baja, alta elongación y una elevada velocidad de degradación, lo que hace que sea un material muy atractivo para los sistemas de liberación de fármacos. También se preparan copolímeros de L-PLA y D, L-PLA para disminuir la cristalinidad del polímero y controlar el proceso de degradación. El PLA se degrada a ácido láctico, que entra en el ciclo de Krebs y se metaboliza de manera natural, rindiendo CO₂ y agua. Este producto se emplea como polímero en diversas plataformas de SFA como BIOMATRIX, NOBORI y AXES. El PLA también se emplea en la fabricación de *stents* totalmente biodegradables, como el de Igaki-Tamai y el *stent* BVS de ABBOTT Vascular.

Poliglicólico

El PGA es el poliéster alifático lineal más simple. Se utilizó para crear la primera sutura sintética totalmente

absorbible, comercializada como Dexon en los años sesenta. Las suturas de PGA son completamente absorbidas entre 4 y 6 meses.

Poliláctico-co-glicólico

Los copolímeros de glicólico con L-láctico y D, L-láctico han sido desarrollados para aplicaciones en sistemas liberadores de fármacos. Hay una relación entre la composición del copolímero y las propiedades mecánicas y de degradación de los materiales. Así, un copolímero con un 50% de glicólico y un 50% de D, L-láctico se degrada más rápidamente que cualquiera de sus homopolímeros puros. Los SFA basados en la plataforma del *stent* Conor emplean este polímero, así como los *stents* INFINIUM y SUPRALIMUS.

EL FÁRMACO

Aunque durante la última década se han analizado ininidad de fármacos antiinflamatorios, inmunodepresores y antiproliferativos, el sirolimus y sus derivados y los taxanos son los que han demostrado un mayor beneficio clínico y son los fármacos predominantes en los actuales SFA.

Sirolimus (rapamicina)

Descubierto en 1965 por la compañía Ayerst Research Laboratories, el sirolimus es un antibiótico macrólido lipofílico que se obtuvo del hongo *Streptomyces hygroscopicus* en una muestra de tierra de la isla de Pascua (Rapa Nui), por lo que también se denomina rapamicina. Tiene propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunodepresoras. Autorizado por la FDA para el trasplante renal en 1999, ejerce su efecto mediante el bloqueo del ciclo celular entre G1 y S, lo que inhibe la proliferación celular. Se une a un receptor intracelular, la proteína ligadora FKBP12 (FK506-binding protein 12), y el complejo resultante inhibe la actividad de la tirosinasa mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), que es esencial para la activación de células T y la proliferación celular^{19,20}. El *stent* Cypher demostró el potente efecto inhibitorio de la proliferación neointimal de este fármaco. También se emplea con los *stents* YUKON DES, SUPRALIMUS y FIREBIRD.

Análogos del sirolimus

En general, los fármacos análogos del sirolimus comparten sus características antiproliferativas, antimigratorias e inmunomoduladoras, con el mismo mecanismo de acción. Se dispone de bastante experiencia con el uso de estos fármacos en el contexto de la prevención del rechazo del injerto. La diferencia entre ellos y el sirolimus procede de la biodisponibilidad, el tiempo de permanencia local y la estabilidad química.

Everolimus

Derivado del sirolimus, fue desarrollado y comercializado por la compañía farmacéutica Novartis con el nombre de Certican®. Tiene un grupo hidroxietilo en unión covalente en la posición 40 de la molécula. Es un potente agente antiproliferativo e inmunodepresor que se emplea en la clínica en programas de trasplante renal y cardiaco. En comparación con el sirolimus, es absorbido localmente por el tejido de forma más rápida y muestra un mayor tiempo de residencia y actividad celular²¹. Aunque su primera aplicación en los SFA llegó de la mano de Biosensors International con la plataforma S-Stent y un polímero bioabsorbible (estudios FUTURE I y II), actualmente se emplea en el *stent* XIENCE™ V.

Zotarolimus

Desarrollado por ABBOTT Laboratories como ABT-578 y posteriormente rebautizado con el nombre de zotarolimus, es un análogo sintético del sirolimus que posee un anillo tetrazólico en la posición 42 de la molécula, lo que le diferencia estructuralmente de la rapamicina²². Ha sido evaluado en 2 plataformas distintas: el *stent* ENDEAVOR™ y el *stent* ZOMAXX™.

Biolimus A-9

Fármaco registrado por la compañía Biosensors International (Singapur), cuya diferencia con la rapamicina es un nuevo grupo (OCH₂CH₂OR) en la posición 28-O de la molécula. Tiene propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias potentes. Es más lipofílico que la rapamicina, por lo que su difusión a los tejidos es más rápida y alcanza su concentración terapéutica en menor tiempo. Al igual que la rapamicina, se une a la proteína FKBP12, pero bloquea el ciclo celular en la fase G0²³.

Se emplea en los *stents* BIOMATRIX y NOBORI, que comparten el PLA como polímero, en el *stent* AX-XESS para bifurcaciones y en el Xtent.

Tacrolimus

Macrólido obtenido del hongo *Streptomyces tsukubensis*, descubierto en 1984. El fármaco, inicialmente conocido como FK-506 en relación con su mecanismo de acción, es propiedad de la compañía Astellas Pharma Inc. y está comercializado con el nombre de Prograf®. Al igual que el sirolimus, se une a la proteína ligadora FKBP12 inhibiendo mTOR, pero su acción es similar a la ciclosporina, es decir, inhibe la secreción de interleucina (IL) 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral²⁴. Fue aprobado por la FDA en 1994 para su empleo en el trasplante de corazón, pulmón, riñón, intestino, páncreas, piel y córnea. También se usa como crema en el tratamiento de las dermatitis atópicas. Es el fármaco del *stent* JANUS, sin polímero.

Paclitaxel

Agente antineoplásico obtenido de la corteza del árbol *Taxus brevifolia* en 1967 y comercializado por la farmacéutica Bristol Myers Squibb en 1993 con el nombre de Taxol®. Ejerce su acción a través de la inhibición de la migración y proliferación de los microtúbulos que frenan el ciclo celular en la fase M. Se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón, ovario y mama. Es altamente lipofílico, insoluble en agua y tiene un efecto intracelular de larga duración. A altas concentraciones, como se usa en el tratamiento del cáncer, el fármaco es citotóxico, mientras que a bajas concentraciones, como las que se emplean en los SFA, es citostático¹⁵. El *stent* TAXUS fue el primer SFA en emplear el paclitaxel como agente antiproliferativo. Recientemente han aparecido en el mercado otros *stents* que emplean paclitaxel: CoStar, PICO Elite, AXION, COROFLEX Please e INFINIUM.

Pimecrolimus

Derivado de la ascomicina, miembro de la familia de los macrólidos, es un agente inmunodepresor y un potente antiinflamatorio desarrollado por la farmacéutica Novartis. Ejerce su efecto inhibiendo la producción y liberación de citocinas proinflamatorias. Comercializado como Elidel™, se emplea en el tratamiento de la dermatitis atópica. Actualmente existen estudios preclínicos en el modelo porcino, en los que se ha observado una significativa reducción de la inflamación y la proliferación neointimal a 28 días. Conor Medsystems emplea el pimecrolimus con su plataforma Conor en el *stent* Corio™ y asociado con paclitaxel en el *stent* Symbio™. Biotronik ha iniciado recientemente su programa de SFA con el *stent* ProGenic™, con *stent* de cromo-cobalto, polímero biodegradable de PLA y pimecrolimus.

Trapidil

El trapidil es un fármaco inicialmente vasodilatador, desarrollado en 1971 para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria. Como inhibidor de la fosfodiesterasa, es un agente vasodilatador y antiplaquetario. Tiene también efectos antiproliferativos sobre las células musculares lisas a través de la inhibición de la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK), además de un efecto antiinflamatorio. En estudios previos realizados en humanos se ha mostrado que el trapidil administrado por vía oral reduce la tasa de reestenosis de la angioplastia coronaria²⁵. Este fármaco se utiliza con los *stents* INTREPIDE y YUKON DES.

17-betaestradiol

In vitro, el estradiol mejora el proceso de reparación vascular, reduce la migración y la proliferación de las células musculares lisas y favorece la angiogénesis local²⁶. En el modelo porcino, el *stent* Byodivisio con fosforilcolina y estradiol ha mostrado una reducción del 40% en la hiperplasia neointimal frente al *stent* metálico convencional²⁷. La primera experiencia en humanos se ha hecho con el *stent* ETHOS.

CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS STENTS FARMACOACTIVOS DISPONIBLES

En la tabla 2 se muestran los SFA disponibles actualmente en el mercado o que están próximos a la fase de comercialización. La figura 1 muestra la relativa potencia inhibidora de la proliferación neointimal expresada como pérdida tardía intra-*stent* de los diferentes SFA que disponen de marca de la Comunidad Europea (CE).

Fig. 1. Potencia inhibidora relativa de la proliferación neointimal de los distintos *stents* farmacoactivos que disponen de marca de la Comunidad Europea (CE), expresada como pérdida luminal tardía intra-*stent*. Tras el nombre del *stent* se expresa el estudio que ha servido para la aprobación de la marca CE o de la Food and Drug Administration, del que se ha obtenido el dato y, entre paréntesis, los meses de seguimiento.

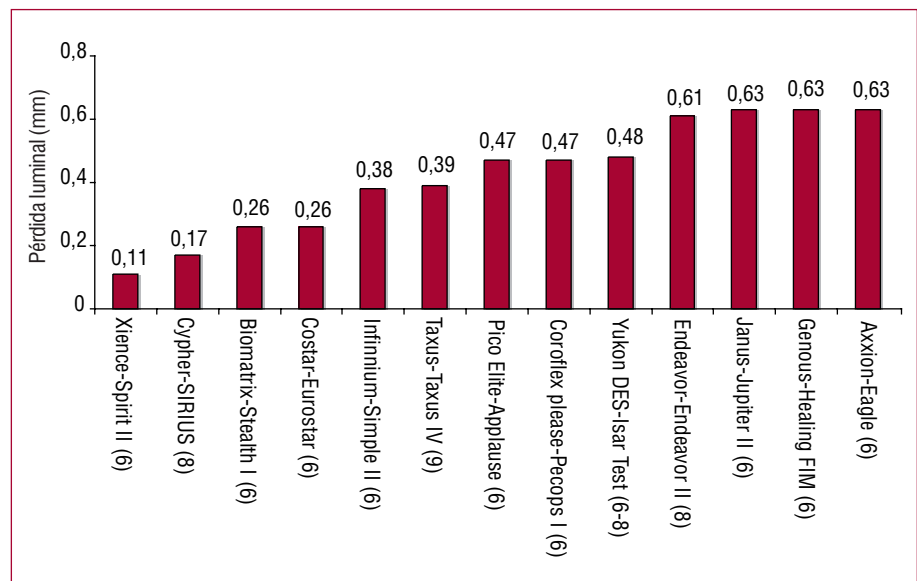


TABLA 2. *Stents* farmacoactivos disponibles en la actualidad o que están próximos a su fase de comercialización

<i>Stent</i> farmacoactivo	Polímero bioestable	Plataforma	Tipo	Fármaco	Estudios
Cypher	Mezcla PEVA + PBMA	Bx Velocity	Acero inoxidable	Sirolimus	Ravel, Sirius
Taxus	SIBS	Express 2, Liberté	Acero inoxidable	Paclitaxel	Taxus I-VI
Endeavor	Fosforilcolina	Driver	Cromo-cobalto	Zotarolimus	Endeavor I-IV
Xience V	Acrílico + fluoropolímero	Multilink Vision	Cromo-cobalto	Everolimus	Spirit I-V
Pico Elite	Polisulfona	Arthos Pico	Cromo-cobalto	Paclitaxel	Applause
ZoMaxx	Fosforilcolina	Trimaxx	Inox + tantalio	Zotarolimus	Zommax I-II
Irist	Alquilacrilato + triflusal	Apolo	Acero inoxidable	Simvastatina	Irist-I
X-Cell	PEVA + PBMA	R-Stent	Acero inoxidable	17-betaestradiol	Ethos-I
Polímero biodegradable					
CoStar	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Paclitaxel	Pisces, CoStar
Corio	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Pimecrolimus	Genesis
SymBio	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Paclitaxel + pimecrolimus	Experimental
Infinnium	PLA, PLGA, PLC	Millenium Matrix	Acero inoxidable	Paclitaxel	Simple I-II
Biomatrix	PLA	S-Stent	Acero inoxidable	Biolimus A-9	Stealth I-II
Nobori	PLA	Nobori <i>stent</i>	Acero inoxidable	Biolimus A-9	Nobori I (fases 1-2)
Supralimus	PLA, PLGA, PLC	Millenium Matrix	Acero inoxidable	Sirolimus	Series I
Cura	PLA, PGA	Constant	Acero inoxidable	Sirolimus	Curami
Axxess Plus	PLA	Axxess	Nitinol	Biolimus A-9	Axxess plus
Sin polímero					
Janus	Película Carbofilm	Tecnic	Acero inoxidable	Tacrolimus	Jupiter I-II
Yukon DES	Microporoso	Yukon	Acero inoxidable	Sirolimus	Isar Test
Axxion	Sin polímero	Nexus II	Acero inoxidable	Paclitaxel	Tagle
Coroflex Please	Recubrimiento P-Matrix	Coroflex	Acero inoxidable	Paclitaxel	Pecops I
Genous	Recubrimiento EPC	R-Stent	Acero inoxidable	CD34	Healing I y II
Intrepide	Recubrimiento Parylene	Intrepide	Acero inoxidable	Trapidil	Destiny I

Stent Cypher

El *stent* Cypher fue el primer SFA disponible comercialmente en el mundo y obtuvo la marca CE en abril de 2002 para su distribución en Europa. Su primera plataforma fue el *stent* Bx Velocity, de acero inoxidable, con un grosor de alambre de 0,0050 pulgadas y estructura de celda cerrada. La segunda generación de este *stent* fue el Cypher Select, en el que se realizaron modificaciones en las zonas de unión de las celdas para aumentar su flexibilidad y navegabilidad. Recientemente se ha realizado una nueva modificación de este *stent*, que se caracteriza por un recubrimiento hidrofílico (CYPH₂ONIC™) aplicado al catéter. El nuevo Cypher Select plus elimina los puntos de fricción dentro del catéter guía y aumenta de forma notable su navegabilidad, lo que le permite acceder a lesiones más complejas. Ha recibido la aprobación CE en junio de 2006.

En el primer estudio en humanos, realizado en 45 pacientes en Brasil y Holanda, se utilizó el Bx Velocity con el polímero PEVA/PBMA y 2 tipos de formulación:

la de liberación rápida y la de liberación lenta de sirolimus. Tras el análisis clínico, angiográfico y ultrasónico realizado a los 4 meses se optó por la forma de liberación lenta para estudios posteriores. El seguimiento a 4 años del estudio brasileño de 30 pacientes con Cypher de liberación lenta muestra la supresión sostenida de la proliferación, con una evolución libre de eventos en el 87% de los pacientes tratados²⁸.

Tras este primer estudio se han publicado 4 ensayos clínicos con el *stent* Cypher. El estudio RAVEL²⁹, con 238 pacientes, fue el primero que comparó el *stent* Cypher con el *stent* Bx Velocity en lesiones de novo de menos de 18 mm de longitud en arterias nativas con diámetros de 3-3,5 mm. La reestenosis del Cypher a los 6 meses fue del 0%, con una pérdida tardía de $-0,01 \pm 0,33$ mm frente a una reestenosis del 26,6% y una pérdida tardía del $0,80 \pm 0,53$ en el *stent* Bx Velocity. Al año de seguimiento, la tasa de acontecimientos cardíacos adversos principales (MACE) fue del 5,8% para el *stent* Cypher frente al 28,8% en el Bx Velocity ($p < 0,001$).

A los 3 años, la supervivencia libre de eventos fue del 85 y el 77%, respectivamente.

El estudio SIRIUS³⁰, con 1.055 pacientes, sirvió para la aprobación del *stent* Cypher por la FDA en Estados Unidos. Este estudio confirmó la seguridad y la eficacia del *stent* Cypher (533 pacientes) frente a Bx Velocity (525 pacientes) en lesiones de novo en arterias nativas de 2,5-3,5 mm de diámetro, con una menor pérdida tardía intra-*stent* (0,17 + 0,45 frente a 1,00 + 0,70 mm) y una menor incidencia de reestenosis intra-*stent* (el 3,2 frente al 35,4%). Al año, la tasa de reintervención fue del 4,9% en el grupo Cypher y del 20% en el grupo de *stent* sin fármaco ($p < 0,001$)³¹. Los estudios C-SIRIUS (Canadian Study of the sirolimus-eluting *stent* in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries), con 352 pacientes³², y el E-Sirius (Estudio europeo), con 100 pacientes³³, confirmaron la eficacia del *stent* Cypher en una población de pacientes con lesiones más largas en arterias de menor calibre.

En el «mundo real», el registro RESEARCH³⁴ comparó a 508 pacientes tratados con *stent* Cypher con un grupo control de 450 pacientes tratados con *stent* convencional, y demostró la superioridad del Cypher, con una mayor reducción de la revascularización inducida por isquemia al año (el 3,7 frente al 10,9%; $p < 0,001$).

En el tratamiento de lesiones complejas se han publicado recientemente varios estudios que avalan la seguridad y la eficacia del *stent* Cypher en distintos escenarios. En el estudio ARTS II³⁵, realizado en pacientes con enfermedad multivaso que recibieron una media de 3,7 *stents* de sirolimus por paciente, se observó una baja tasa de reintervenciones al año, del 8,5%, con una tasa libre de eventos del 89,5%, mejorando de forma sustancial los resultados observados en el grupo de pacientes tratados con *stent* metálico convencional en el ensayo clínico ARTS I. El estudio DIABETES³⁶ es el primer ensayo clínico en el que se compara el *stent* Cypher con el *stent* metálico convencional en una población de 160 pacientes diabéticos. Los resultados a los 9 meses de seguimiento muestran una pérdida tardía de $0,06 \pm 0,4$ mm en el *stent* Cypher frente a $0,47 \pm 0,5$ mm en el *stent* convencional ($p < 0,001$), con una reducción del 76% en la tasa de reestenosis (el 7,8 frente al 33%) y de nueva revascularización del vaso tratado (el 7,3 frente al 36,3%). No se observó ninguna trombosis en el grupo de pacientes tratados con Cypher frente a 2 trombosis tardías en el grupo tratado con *stent* convencional. El beneficio observado en este estudio con el *stent* Cypher se mantiene también en el subgrupo de pacientes con vasos pequeños ($\leq 2,25$ mm de diámetro), así como en los insulinodependientes³⁷. En el estudio SES-SMART se aleatorizó a 257 pacientes con lesiones en arterias de pequeño calibre ($\leq 2,75$ mm) a recibir *stent* Cypher o Bx Velocity, con tasas de reestenosis del 9,8 y el 53,1% y pérdida tardía de $0,16 \pm 0,46$ y $0,69 \pm 0,61$ mm, respectivamente.

En el tratamiento de la restenosis intra-*stent*, el estudio SIRS³⁸ mostró la superioridad del *stent* Cypher frente a la braquiterapia con una reducción significativa de nuevas revascularizaciones (el 8,5 frente al 19,2%) y una menor recurrencia de restenosis (el 19,8 frente al 29,5%).

En el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM), el estudio TYPHOON³⁹ comparó la eficacia del *stent* Cypher frente a diferentes *stents* metálicos no farmacoactivos en 712 pacientes con IAM de menos de 12 h de evolución. Al año no se observaron diferencias significativas en la mortalidad (el 2,3 frente al 2,2%), reinfarto (el 1,1 frente al 1,4%) ni trombosis del *stent* (el 3,4 frente al 3,6%). Sin embargo, la tasa de nuevas reintervenciones fue menor en el grupo de pacientes tratados con Cypher (el 5,6 frente al 14,3%; $p = 0,004$). El estudio angiográfico a 9 meses realizado en 174 pacientes mostró una reducción significativa de la pérdida luminal tardía en el *stent* Cypher ($0,14 \pm 0,49$ frente a $0,83 \pm 0,52$ mm). En el estudio SESAMI, presentado en el euroPCR de 2006, se aleatorizó a 423 pacientes con IAM para recibir tratamiento con *stent* Cypher o *stent* convencional, con seguimiento angiográfico al año. Los resultados están en la misma línea que el TYPHOON, sin diferencias significativas en la mortalidad y el reinfarto, pero con una reducción del 56% en la reestenosis binaria (el 9,3 frente al 21,3%) y del 61% en nuevas revascularizaciones (el 4,3 frente al 11,2%).

Stent TAXUS

El *stent* TAXUS es, junto con el Cypher, el SFA mejor documentado en la literatura científica. Su primera plataforma fue el *stent* NIRx de acero inoxidable y celda cerrada en los estudios TAXUS I, II y III. En el estudio TAXUS IV se cambió a una plataforma de celda abierta, el *stent* Express², con un grosor de alambre de 0,050 pulgadas. En la actualidad, esta plataforma ha sido sustituida por la del *stent* Liberté, con menor grosor de alambre (0,0038 pulgadas) y una geometría de celdas uniformes y repetitivas, que mejora un 30% la navegabilidad. El polímero es el Translute™, que transporta y libera el fármaco paclitaxel con 2 tipos de formulación: moderada o lenta. La seguridad y eficacia del *stent* TAXUS se ha analizado en los estudios TAXUS I a VI, todos ellos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, que compararon el *stent* TAXUS frente a *stent* metálico, excepto el TAXUS III, que fue un pequeño registro de tratamiento de la reestenosis intra-*stent*.

En el estudio TAXUS I^{40,41} se incluyó a 61 pacientes con una única lesión de menos de 12 mm de longitud en vasos nativos de más de 3 mm de diámetro. En los 31 pacientes del grupo TAXUS se empleó el *stent* NIR con liberación lenta de paclitaxel. A los 6 meses, la tasa de reestenosis binaria intra-*stent* fue del 0% y la pérdida tardía de $0,36 \pm 0,48$ mm para el *stent* TAXUS frente al 10% y $0,71 \pm 9,47$ mm para el *stent* NIR. Al año, la tasa

de eventos coronarios era del 3,2 frente al 10% a favor del TAXUS. Entre el primer y cuarto año de seguimiento no se observaron nuevos eventos coronarios en el grupo de pacientes tratados con *stent* TAXUS. No se registró ningún caso de trombosis del *stent* en los 2 grupos de tratamiento.

En el estudio TAXUS II⁴², con 536 pacientes con lesiones similares a las del estudio TAXUS I, se comparó la eficacia de 2 formulaciones distintas, la de liberación moderada y la de liberación lenta, frente al *stent* NIR. A los 6 meses, la reestenosis era del 5,5% en el grupo de liberación lenta y del 8,6% en el de liberación moderada, frente al 22% en el grupo de control combinado. La pérdida tardía fue similar en los 2 grupos de TAXUS (0,31 y 0,30 mm), frente a 0,78 mm en el grupo control. Al año de seguimiento persistía la mayor eficacia del *stent* TAXUS frente al NIR, con una reducción significativa de eventos coronarios (el 10,9% liberación lenta y el 9,9% liberación moderada frente al 21,7% en el grupo control), así como de nuevas revascularizaciones (el 4,7 y el 3,8% frente al 14,4% grupo control). En este estudio se realizó un seguimiento angiográfico y por ecografía intravascular a los 2 años. La incidencia de aneurismas y aposición inadecuada del *stent* fue muy baja y similar a la del grupo control. El beneficio en la pérdida tardía observado a los 6 meses se mantuvo estable⁴³. Aunque ambas formulaciones mostraron resultados similares, se escogió y aprobó la formulación de liberación lenta para su uso comercial en Europa en 2003.

En el estudio TAXUS IV⁴⁴, con la nueva plataforma Express², se aleatorizó a 1.314 pacientes con lesiones de menos de 28 mm de longitud en vasos nativos de 2,5-3,75 mm de diámetro. Se comparó la forma de liberación lenta frente al *stent* sin fármaco y fue el estudio principal para su aprobación por la FDA en 2004. El objetivo principal del estudio, la tasa de nuevas revascularizaciones inducidas por isquemia, fue favorable al *stent* TAXUS (el 4,7 frente al 12%; $p < 0,001$). La tasa de reestenosis se redujo del 26,6 al 7,9%, y la de revascularización del 11,3 al 3,0%. El beneficio se mantuvo al año⁴⁵ y a los 3 años de seguimiento con una tasa de nueva revascularización del 6,9% en el grupo TAXUS frente al 18,6% en el grupo control ($p < 0,001$). Teniendo en cuenta los estudios TAXUS-I, II y IV, la tasa de reestenosis se reduce del 23,5 al 6,9% (reducción absoluta del 16,6% y relativa del 70,6%) y es necesario tratar a 6 pacientes para evitar una reestenosis⁴⁶.

En el TAXUS V⁴⁷ se aleatorizó a 1.172 pacientes con lesiones largas y complejas (10-46 mm de longitud en vasos de 2,25-4,0 mm) a recibir *stent* Taxus Express² de liberación lenta o *stent* convencional. Se permitía el implante de múltiples *stents* y el solape entre ellos. En este estudio, aunque los resultados fueron mejores con Taxus que con el *stent* convencional, la reestenosis (el 18,9 frente al 33,9%) y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización (el 12,1 frente al 17,3%) fue-

ron superiores a las observadas en los ensayos previos, con lesiones menos complejas. En el estudio TAXUS VI⁴⁸ se aleatorizó a 446 pacientes con lesiones complejas similares a las del TAXUS V (longitud media de las lesiones: 20,6 mm; lesiones de tipo C: 55,6%; vasos $< 2,5$ mm: 27,8%, *stents* múltiples con solapamiento: 27,8%) pero, a diferencia de éste, se empleó el *stent* TAXUS de liberación moderada, que libera de 8 a 10 veces más fármaco en la fase inicial, frente al *stent* Express². A los 9 meses del implante, los resultados fueron favorables al SFA, con una menor tasa de reestenosis (el 12,4 frente al 35,7%; $p < 0,001$) y de nuevas revascularizaciones (el 9,1 frente al 19,4%; $p < 0,001$). A los 2 años de seguimiento se mantienen los resultados, con una tasa de nueva revascularización del 9,7% para el TAXUS frente al 21% en el grupo control ($p = 0,001$).

En el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*, en el estudio TAXUS V ISR⁴⁹ aleatorizó a 396 pacientes con reestenosis de *stent* metálico convencional a recibir *stent* TAXUS o braquiterapia con radiación beta. Se realizó predilatación con balón o balón de corte en todos los casos. A los 9 meses, la tasa de nueva revascularización por isquemia fue significativamente menor en el grupo de *stent* TAXUS (el 6,3 frente al 13,9%; $p = 0,01$), así como la recurrencia de la reestenosis binaria en el segmento tratado (el 14,5 frente al 31,2%; $p < 0,001$).

En el contexto del IAM, en el estudio PASSION⁵⁰ se aleatorizó a 619 pacientes a recibir un *stent* TAXUS Express² frente a un *stent* Express² o Liberté. A diferencia del estudio TYPHOON con sirolimus, en este estudio no se realizó un seguimiento angiográfico. Aunque el *stent* TAXUS mostró una tendencia hacia un mejor comportamiento que el *stent* convencional, no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad o el reinfarto (el 5,5 frente al 7,2%) ni en nuevas revascularizaciones (el 5,3 frente al 7,8%). La incidencia de trombosis del *stent* al año fue del 1% en ambos grupos. A diferencia del estudio TYPHOON con sirolimus, la ausencia de una reducción significativa en nuevas revascularizaciones en el PASSION puede en parte explicarse por el mejor comportamiento del *stent* convencional y la ausencia de control angiográfico en este estudio.

La nueva plataforma del *stent* TAXUS Liberté, que reduce de forma significativa el grosor del alambre y mejora la navegabilidad del Express², se está evaluando, tras su aprobación en Europa en septiembre de 2005, en el registro OLYMPIA de fase III, que prevé incluir a 15.000 pacientes de la práctica clínica diaria. Los resultados a 6 los meses en los primeros 1.909 pacientes se presentaron en el TCT 2006⁵¹. La tasa global de eventos coronarios fue del 3%, la de nueva revascularización del 1,8% y la de trombosis del 0,5%. Estos excelentes resultados se extienden a los grupos de alto riesgo, con una tasa de nueva revascularización inferior al 5% en todos ellos: diabéticos 1,9%; múltiples *stents* 3,8%; lesiones largas 1,7% y vasos pequeños 2,6%.

Stent ENDEAVOR

El *stent* ENDEAVOR (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) tiene como plataforma el *stent* Driver, con un polímero de fosforilcolina y el fármaco zotarolimus.

El primer estudio en humanos con este SFA fue el ENDEAVOR I⁵², que incluyó a 100 pacientes con lesiones simples (lesiones de novo, < 15 mm de longitud en arterias > 3 mm de diámetro). El comportamiento clínico fue excelente, con una tasa de eventos coronarios a los 4 meses del 2% (una trombosis subaguda a los 10 días del implante y una nueva revascularización a los 112 días), que no se modificó al año de seguimiento, sin trombosis tardías. El control angiográfico a los 4 meses mostró una pérdida tardía de $0,33 \pm 0,36$ mm. Sin embargo, el segundo control angiográfico realizado a los 12 meses mostró una progresión significativa de la proliferación neointimal con una pérdida tardía de $0,61 \pm 0,44$ mm, aunque con escaso impacto sobre la reestenosis binaria, que fue del 5,4%, ni en nuevas revascularizaciones. El análisis ultrasónico no evidenció aposición inadecuada del *stent* a la pared del vaso. Este SFA recibió la marca CE en julio de 2005.

En el estudio ENDEAVOR II⁵³ se aleatorizó a 1.197 pacientes a recibir un *stent* ENDEAVOR (n = 598) o un *stent* Driver (n = 599) con tratamiento antiagregante doble durante 3 meses. El comportamiento clínico a 9 meses del *stent* ENDEAVOR fue superior, con una menor tasa de eventos coronarios (el 7,3 frente al 14,4%; $p < 0,001$), así como de nuevas revascularizaciones (el 4,6 frente al 11,8%; $p < 0,001$). La trombosis del *stent* ENDEAVOR fue del 0,5 frente al 1,2% en el *stent* Driver. En los 531 pacientes con seguimiento angiográfico, la pérdida tardía fue menor ($0,61 \pm 0,46$ frente al $1,03 \pm 0,58$ mm; $p < 0,001$), al igual que la reestenosis binaria (el 13,2 frente al 35%; $p < 0,001$). No se observaron casos de aposición inadecuada tardía del *stent* a la pared del vaso ni formación de aneurismas. Los resultados clínicos se mantienen inalterados a los 2 años de seguimiento y destaca el elevado perfil de seguridad del *stent*, con ausencia de trombosis más allá de los primeros 30 días de su implante.

El ensayo ENDEAVOR III⁵⁴ es un estudio de no inferioridad comparado con el *stent* Cypher en el que se ha incluido a 436 pacientes con distribución aleatoria 3:1 (323 ENDEAVOR; 113 Cypher). El objetivo primario era la pérdida tardía a los 8 meses en el segmento tratado, asumiendo como no inferioridad un margen de 0,20 mm. Los resultados del estudio se presentaron en el Congreso TCT 2005. La pérdida tardía en el segmento tratado fue de 0,36 mm en el *stent* ENDEAVOR frente a 0,13 mm en el *stent* Cypher ($p < 0,001$), sin que alcanzara, por poco margen, el objetivo primario del estudio. Sin embargo, la pérdida tardía intra-*stent* fue superior en el *stent* ENDEAVOR (0,60 frente a 0,15 mm; $p < 0,001$). A pesar de las diferencias angiográficas, el comportamiento clínico no fue tan dispar. A los 9 meses de segui-

miento no hubo diferencias significativas en nuevas revascularizaciones (ENDEAVOR 6,3%; Cypher 3,5%; $p = 0,61$) ni en eventos coronarios (el 7,6 frente al 7,1%). La mejor navegabilidad del *stent* ENDEAVOR se plasmó en un mayor porcentaje de éxitos del procedimiento (el 98,1 frente al 91,2%; $p = 0,002$). No se observó ningún fenómeno de trombosis precoz ni tardía en ninguno de los dos grupos.

El estudio ENDEAVOR IV es un ensayo aleatorizado frente a TAXUS de 1.548 pacientes con distribución 1:1, seguimiento angiográfico y ultrasónico a los 8 meses y seguimiento clínico hasta 5 años. La fase de inclusión de pacientes terminó a mediados de 2006 y aún no se dispone de resultados.

Recientemente se ha puesto en marcha el Registro internacional e-Five, que incluirá a 8.000 pacientes que representan la práctica clínica diaria en más de 200 centros en Europa, Asia y Australia, y cuyo objetivo principal es la tasa de eventos coronarios a 12 meses.

Con la finalidad de mejorar el efecto antiproliferativo de su SFA con zotarolimus, Medtronic ha desarrollado un nuevo polímero, denominado BioLinxTM, cuyas características se presentaron en el TCT 2006⁵⁵. Es un copolímero complejo que mezcla 3 polímeros distintos: en la capa más interna, butilmetacrilato, que proporciona la adecuada hidrofobicidad para retener el fármaco; en la capa media hexil metacrilato, vinil pirrolidona y vinil acetato, para aumentar su biocompatibilidad y, gracias a su hidrofiliidad, facilitar la difusión del fármaco; y en la capa más externa, polivinil pirrolidona, muy hidrofílica, que disminuye la fricción del *stent* y asegura un efecto de liberación inicial rápida o *burst* del fármaco. Estudios experimentales muestran la excelente compatibilidad vascular de este polímero, que tiene una respuesta inflamatoria menor que el *stent* Driver. La cinética de liberación de zotarolimus es muy distinta de la del *stent* ENDEAVOR. El 70% del fármaco se libera en los primeros 30 días, tras los que la curva se aplana, con liberación completa de fármaco alrededor de los 180 días. El primer estudio en humanos con el nuevo SFA de Medtronic que incorpora el copolímero BioLinx con zotarolimus, denominado ENDEAVOR RESOLUTE, se ha realizado en Australia en 130 pacientes. Los resultados clínicos y angiográficos a los 4 meses de seguimiento se presentaron en el TCT 2006⁵⁶. La incidencia de eventos coronarios fue del 3,3% (infarto sin onda Q), con ausencia de nuevas revascularizaciones y de trombosis del *stent*. El análisis angiográfico mostró una pérdida tardía intra-*stent* de $0,12 \pm 0,26$ y reestenosis binaria del 0%. La ventaja de este nuevo copolímero sobre el actual de fosforilcolina parece evidente en los estudios experimentales y en los resultados preliminares realizados en humanos.

Stent XIENCE

El *stent* XIENCETM V (Abbot Vascular, Illinois, Estados Unidos) está constituido por una plataforma de co-

balto-cromo, el *stent* Multilink Vision, con un grosor de alambre de 0,0032 pulgadas, ampliamente contrastado con varios años en el mercado, recubierto de un copolímero no bioabsorbible con everolimus. En el estudio piloto SPIRIT I¹⁷ se comparó a 23 pacientes con XIENCE™ V y 23 pacientes con *stent* Multilink Vision®. La pérdida tardía a los 6 meses fue de $0,10 \pm 0,23$ mm en el XIENCE frente al $0,84 \pm 0,36$ mm para el Vision ($p < 0,0001$).

En el estudio SPIRIT II⁵⁷, realizado en 26 centros de Europa, India y Nueva Zelanda, se compararon la eficacia y la seguridad del *stent* XIENCE frente al *stent* TAXUS Express² en 300 pacientes con distribución aleatoria 3:1 (XIENCE 223, TAXUS 77 pacientes). Los resultados del ensayo a 6 meses de seguimiento, presentados en el reciente Congreso Mundial de Cardiología de Barcelona de 2006, mostraron una mayor eficacia antiproliferativa del *stent* XIENCE. El objetivo primario, la pérdida tardía, fue de $0,11 \pm 0,27$ mm para XIENCE y de $0,36 \pm 0,39$ mm para TAXUS ($p < 0,0001$). Los objetivos secundarios también fueron favorables al *stent* XIENCE, incluidos una menor tasa de reestenosis (el 1,3 frente al 3,5%) y un menor porcentaje de eventos coronarios (el 2,7 frente al 6,5%). No hubo trombosis aguda ni subaguda en ambos grupos de tratamiento y la trombosis tardía (> 30 días) fue del 0,5 frente al 1,3%. El *stent* XIENCE obtuvo la marca CE en octubre de 2006 para su distribución en Europa.

En el ensayo SPIRIT III⁵⁸, cuya fase de inclusión de pacientes ya ha finalizado en centros de Estados Unidos y Japón, se comparan los *stents* XIENCE frente a TAXUS Express² en 1.380 pacientes con una distribución 2:1 (XIENCE, n = 668; TAXUS, n = 334). Tiene un seguimiento angiográfico y ultrasónico a los 8 meses, y el objetivo principal es la pérdida tardía en el segmento tratado. Los resultados se comunicarán en el próximo congreso EuroPCR de Barcelona en mayo de 2007 y servirán para su aprobación por la FDA y su comercialización en Estados Unidos y Japón.

En el estudio SPIRIT IV se analizan la seguridad y la eficacia del *stent* XIENCE en pacientes con lesiones coronarias más complejas y se está llevando a cabo en centros de Estados Unidos. En el estudio SPIRIT V se incluirán unos 100 centros en Europa, Asia, Canadá y África que participarán en 2 estudios distintos: un ensayo clínico en 321 pacientes diabéticos con distribución aleatoria 2:1 (XIENCE, n = 214, TAXUS Liberté, n = 114) y un registro amplio de 2.700 pacientes que reflejen casos del «mundo real».

Stent Conor

El *stent* CONOR Medstent™ (Conor Medsystems, Manlo Park, California, Estados Unidos, empresa comprada recientemente por Johnson & Johnson) es uno de los primeros dispositivos específicamente diseñados como plataforma para SFA y difiere de manera signifi-

cativa de los de primera generación. Aunque el primer *stent* era de acero inoxidable, el actual es de cromo-cobalto, con un grosor de alambre de 0,0035 pulgadas y un ingenioso diseño, con 400-900 agujeros a lo largo de los alambres y puentes de unión, en función de la longitud del *stent*. Los agujeros actúan de reservorio para la incrustación de la matriz de polímero y fármaco, lo que evita que haya polímero en la superficie metálica externa del *stent*. Los SFA basados en la plataforma Conor emplean un copolímero biodegradable de PLGA, al que se le pueden adicionar fármacos distintos. Así, se dispone del *stent* Conor con Paclitaxel, denominado CoStar™, que recibió la marca CE en febrero de 2006, el *stent* Conor con Pimecrolimus, denominado Corio™, y el *stent* Conor, que combina ambos fármacos, pimecrolimus y paclitaxel, denominado SymBio™.

La matriz polímero/fármaco se incrusta en los reservorios y tiene la capacidad de difundir hacia la pared del vaso y hacia el lumen arterial, o sólo hacia la pared, gracias a una capa barrera que se coloca en la base del agujero para evitar que el fármaco se difunda hacia la luz.

En el estudio PISCES⁵⁹, de hallazgo de dosis, se comparó a 6 grupos con 2 dosis diferentes de paclitaxel (10 y 30 µg), liberadas en 5, 10 o 30 días y con dos formas de liberación, bidireccional frente a parietal en un total de 191 pacientes (209 *stents* con la primera plataforma, de acero inoxidable). Los mejores resultados se observaron con la dosis de 10 µg liberada en dirección parietal a lo largo de 30 días, con una reestenosis binaria del 0% a los 4 meses y una incidencia de MACE (muerte, infarto, tasa de revascularización [TLR]) a los 12 meses del 5,1%.

En el estudio piloto COSTAR I, realizado en la India, se evaluaron 3 dosis diferentes (3/10/30 µg) liberadas en 10 o 30 días de manera parietal o bidireccional, ya con la nueva plataforma de cromo-cobalto, en 3 grupos con un total de 87 pacientes. Más del 55% de las lesiones fue de tipo B2 o C. De nuevo, la mejor combinación fue la dosis de 10 µg liberada en 30 días en dirección parietal, con una reestenosis binaria del 1,9%.

En el estudio EUROSTAR⁶⁰, que sirvió para la adjudicación de la marca CE, se evaluó a 145 pacientes con la dosis de 10 µg liberada en 24-30 días (grupo 1) y 125 pacientes con la dosis de 30 µg con la misma cinética de elución (grupo 2), con un total de 176 lesiones. El objetivo principal del estudio fue la pérdida tardía a los 6 meses. En un 52% de los casos, el *stent* se implantó sin predilatación previa. En el grupo 1 se observó una pérdida tardía en el *stent* de 0,26 mm, estable en todos los subgrupos de pacientes, excepto en diabéticos, donde la pérdida tardía fue mayor, de 0,45 mm. La reestenosis binaria del segmento tratado fue del 4,7% (el 3,4% en arterias > 2,5 mm y el 6,6% en < 2,5 mm de diámetro). Se registró una trombosis del *stent* en los primeros 6 meses (0,7%). Al año de seguimiento, la tasa de nueva revascularización fue del 3,5%. Los resultados del grupo 2 aún no han sido presentados. Un dato interesante es

que, entre los pacientes incluidos en los estudios PISCES, COSTAR I y EUROSTAR, no se registró ningún caso de trombosis tardía desde los 6 meses, cuando se suspendió el clopidogrel por protocolo, hasta los 12 meses de seguimiento.

El COSTAR II, realizado en centros de Estados Unidos, es un estudio de no inferioridad en el que se compara el *stent* CoStar™ con el TAXUS Express², con la finalidad de solicitar la aprobación por la FDA. La inclusión de los 1.700 pacientes previstos concluyó en abril de 2006. El objetivo principal del estudio es la incidencia de eventos coronarios a los 8 meses de seguimiento. Se ha predefinido un subgrupo de 350 pacientes con control angiográfico a los 9 meses. Se espera la presentación de los resultados en el EuroPCR de Barcelona en mayo de 2007.

En el estudio RAPID, que se desarrolla mayoritariamente en Brasil, se compara el *stent* COSTAR™ con el *stent* CORIO™ (pimecrolimus). Se incluye a 150 pacientes en cada grupo de tratamiento y el objetivo principal es la pérdida tardía a los 6 meses. En el estudio GENESIS se compara el *stent* CORIO™ (pimecrolimus) con el *stent* COSTAR™ (paclitaxel) y el *stent* SYMBIO™, que combina paclitaxel y pimecrolimus. Los resultados clínicos de estos proyectos están pendientes.

Otros *stents*

El *stent* PROMUS, que comercializa la empresa Boston Scientific y que obtuvo la marca CE en octubre de 2006, es exactamente el mismo *stent* que el XIENCE fabricado por la compañía Abbott Vascular.

El *stent* Zomaxx (Abbott Vascular, Illinois, Estados Unidos) tiene como plataforma el *stent* Trimaxx, que con un grosor de alambre de 0,0029 pulgadas es el *stent* de acero inoxidable más fino del mercado. Tiene un diseño especial, con 2 capas de acero inoxidable y una capa intermedia de tantalio a modo de sándwich para aumentar su radiopacidad. El *stent* está recubierto con una capa de fosforilcolina, con zotarolimus como fármaco. En el estudio Zomaxx I⁶¹, presentado durante el TCT 2006, se incluyó a 401 pacientes con distribución aleatoria para recibir tratamiento con *stent* Zomaxx o *stent* TAXUS, y seguimiento angiográfico y por ecografía intracoronaria (IVUS) a los 9 meses. Aunque no se registraron diferencias en la tasa de MACE (el 12,9 frente al 9,6%; $p = 0,43$), el objetivo primario del estudio, que era la pérdida tardía en el segmento tratado, fue favorable al *stent* TAXUS (0,43 + 0,60 frente a 0,25 + 0,25 mm; $p = 0,003$), así como la pérdida tardía intra-*stent* (0,67 + 0,57 frente a 0,45 + 0,48 mm; $p < 0,001$) y la tasa de reestenosis (el 16,5 frente al 6,9%; $p = 0,007$). Tras la operación de fusión entre Abbott y Guidant, el análisis de resultados de los programas Zomaxx y XIENCE ha decantado la apuesta hacia este último, dejando en suspenso el programa Zomaxx.

El *stent* JANUS (Sorin Biomedica, Saluggia, Italia)

tiene como plataforma el *stent* Tecnic modificado, de acero inoxidable con un recubrimiento de carbón pirrolítico (Carbofilm), similar al de las válvulas cardíacas mecánicas, altamente biocompatible y escasamente trombogénico. A diferencia de otros *stents*, no tiene polímero con fármaco que recubra el alambre del *stent*. En la superficie externa del *stent* se han creado unas microcavidades en las que se deposita un gel de tacrolimus en una dosis específica de 2,3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, que se difunde pasivamente a la pared de la arteria. Los resultados del *stent* JANUS se han analizado en los estudios JUPITER I (434 pacientes, 216 con *stent* Tecnic, 218 con *stent* JANUS) y JUPITER II (163 pacientes en cada grupo del estudio), con tratamiento antiplaquetario doble durante un mínimo de 2 meses. En el JUPITER I⁶² no se demostraron diferencias significativas en la pérdida tardía entre el *stent* JANUS (0,61 \pm 0,44 mm) y el *stent* no farmacoactivo Tecnic (0,64 \pm 0,49 mm). No se registró ningún caso de trombosis en los primeros 6 meses de seguimiento. En el estudio JUPITER II⁶³ se repitió el mismo resultado que en el estudio previo, con una pérdida tardía intra-*stent* de 0,63 mm para ambos *stents*. El nuevo programa de SFA de Sorin, denominado CARBOS-TENT SRT (*sustained release of tacrolimus*), utiliza como plataforma el nuevo *stent* de cromo-cobalto CHRONOS recubierto de carbofilm. Se modifican las microcavidades y se incrementa la dosis del fármaco, con 2 aditivos para modificar la cinética de liberación.

El *stent* YUKON DES® (Translumina GmbH, Hechingen, Alemania) tiene como plataforma un *stent* de acero inoxidable con un grosor de alambre de 0,0036 pulgadas, con una característica diferencial con respecto a la mayoría de *stents* metálicos. Mediante un proceso de arenado a alta presión, su superficie se convierte en rugosa, con microporos que permiten almacenar fármacos sin necesidad de polímero. La rugosidad de la superficie del *stent* no tiene un impacto negativo en la reacción proliferativa, tal como se demostró en un estudio⁶⁴, en el que no se observaron diferencias en la pérdida tardía en relación con un *stent* de superficie lisa (1,0 \pm 0,7 frente a 1,2 \pm 0,7 mm). El sistema se complementa con una máquina para recubrir de forma estéril la superficie del *stent* con el fármaco de elección (Stent Coating Machine). Una vez elegidos el tamaño y longitud adecuados para la lesión que se va a tratar, se introduce el *stent* en la máquina y el fármaco se pulveriza sobre su superficie, de acuerdo con las dosis preestablecidas. El proceso dura 10-15 min, tras los cuales el *stent* está listo para ser usado en el mismo momento o para su conservación en el frigorífico. El fármaco ensayado con este sistema ha sido la rapamicina.

En el estudio ISAR Project⁶⁵ se mostró que el recubrimiento del *stent* con una solución de rapamicina al 2%, equivalente a una dosis de 479 + 26 $\mu\text{grs}/\text{mm}^2$ de *stent*, era la dosis más eficaz para reducir la tasa de reestenosis del *stent* sin fármaco del 25,9 al 14,7% ($p = 0,02$) y la TLR del 21,5 al 8,8% ($p = 0,006$). En un estudio reciente

te, el ISAR-TEST⁶⁶, de no inferioridad, con distribución aleatoria de 450 pacientes tratados con el *stent* Yukon DES recubierto con una solución al 2% de rapamicina frente al *stent* TAXUS, se mostró que la pérdida tardía era prácticamente la misma (0,48 + 0,61 frente a 0,48 + 0,58 mm), con una tasa similar de reestenosis angiográfica (el 14,2 frente al 15,5%) y nueva revascularización (el 9,3% en ambos). En la actualidad se está ensayando este sistema con otro fármaco, el trapidil.

El *stent* PICO Elite (AMG International GmbH, Raesfeld-Erle, Alemania) tiene como plataforma el *stent* Arthos Pico de cromo-cobalto, con un grosor de alambre de 0,0025 pulgadas que le confiere una gran flexibilidad y navegabilidad a expensas de reducir su fuerza radial. Obtuvo la marca CE en marzo 2006. El *stent* está recubierto con un polímero bioestable a base de polisulfona y el fármaco es el paclitaxel en una dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. El polímero permite una difusión controlada del fármaco, de manera que en torno a los 30 días se ha liberado el 20% de éste desde el polímero. El primer estudio en humanos con este dispositivo es el APPLAUSE⁶⁷, en el que se incluyó a 30 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir *stent* PICO Elite (20 pacientes) o *stent* metálico Arthos Pico (10 pacientes). El tratamiento con doble antiagregación se mantuvo durante 6 meses. El seguimiento angiográfico a 6 meses mostró una menor pérdida tardía de 0,47 frente a 1,10 mm ($p = 0,004$) y una menor tasa de reestenosis del 5 frente al 40% ($p = 0,03$) a favor del *stent* PICO Elite. Los 10 pacientes tratados con el *stent* Arthos Pico tenían una mayor edad (72 frente a 63,5 años) y lesiones más largas (14,25 frente a 9,56 mm) que los tratados con el *stent* Elite.

El *stent* AXXIONTM (Biosensors International Group Ltd, Singapur), con marca CE desde julio de 2005, tiene como plataforma el *stent* Nexus IITM de acero inoxidable, con un grosor de alambre de 0,0043 pulgadas, acortamiento del 2,7% y un retroceso elástico del 1,2%. En su superficie abluminal no tiene ningún polímero. El fármaco es el paclitaxel, que se aplica directamente sobre esta superficie en una dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Su superficie luminal está modificada por un glicocálix sintético biocompatible que favorece la endotelización. El estudio EAGLE⁶⁸ es el primer estudio realizado en humanos con este *stent*. Se incluyó a 129 pacientes con una distribución aleatoria 2:1 (86 pacientes con *stent* AXXION y 43 con *stent* no farmacoactivo NEXUS II). En el seguimiento a 6 meses no se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos coronarios adversos (el 11,6 frente al 14%), en la reestenosis angiográfica (el 21,5 frente al 22,9%) ni en la pérdida tardía intra-*stent* (0,63 \pm 0,55 frente a 0,57 \pm 0,54 mm). Al igual que ocurrió en el estudio DELIVER I⁶⁹, en el que se comparó el *stent* ACHIEVETM (Multilink Penta pulverizado con paclitaxel, sin polímero, frente al *stent* metálico convencional), la mera aplicación de fármaco sobre una superficie metálica lisa no ha proporcionado ventajas respec-

to al *stent* convencional, probablemente porque parte del fármaco se pierde antes de llegar a la lesión y por la ausencia de una cinética de liberación controlada como la proporcionada por la presencia de polímero o la modificación de la superficie del *stent*.

La compañía Biosensors está en la actualidad invirtiendo recursos en un nuevo programa de SFA, el *stent* BIOMATRIXTM, que tiene como plataforma el S-StentTM de acero inoxidable con un grosor del alambre de 0,047 pulgadas. A diferencia del AXXION, este *stent* está recubierto por un polímero bioabsorbible de PLA con el fármaco biolimus A-9. La matriz polímero/fármaco libera el 70% del fármaco en los primeros 30 días tras el implante. El primer estudio realizado en humanos, el STEALTH-I⁷⁰, distribuyó de forma aleatoria a 120 pacientes (80 con *stent* Biomatrix y 40 con *stent* no farmacoactivo) y tenía como objetivo principal la pérdida tardía a los 6 y 12 meses. A 6 meses, la pérdida tardía fue de 0,26 \pm 0,43 mm en el *stent* Biomatrix frente a 0,74 \pm 0,45 mm en el *stent* metálico ($p < 0,001$), lo que supone una reducción relativa del 65%. La reestenosis se redujo un 57% (un 27% con el *stent* metálico frente a un 12% con el Biomatrix). Sin embargo, los eventos coronarios a los 6 meses no fueron significativamente diferentes (un 3,8% con Biomatrix frente a un 2,5% con el *stent* metálico). El estudio principal para su aprobación por la FDA, el STEALTH-II, se realiza en Estados Unidos y Canadá. Incluye a 667 pacientes en cada grupo de tratamiento, con lesiones de 10-24 mm de longitud en vasos nativos de 2,5-3,5 mm de diámetro. El estudio está actualmente en el período de inclusión de pacientes y contempla el seguimiento angiográfico y ultrasónico a 9 meses.

El primer *stent* NOBORI (Terumo Corporation, Tokyo, Japón) tiene como plataforma el S-StentTM, al igual que el BIOMATRIX, con un polímero de PLA y biolimus A-9 que recubre sólo la porción abluminal del *stent*. En el estudio NOBORI 1 de fase I⁷¹ de no inferioridad frente a TAXUS se aleatorizó a 120 pacientes a recibir *stent* NOBORI ($n = 85$) o *stent* TAXUS Express² ($n = 35$), en lesiones de novo < 25 mm de longitud, localizadas en vasos nativos de 2,5-3,5 mm. El objetivo principal era la pérdida tardía intra-*stent* a los 9 meses de seguimiento. Los resultados, presentados en el Congreso TCT 2006, han resultado favorables al *stent* NOBORI, con una pérdida tardía de 0,15 \pm 0,27 mm, frente a 0,32 \pm 0,33 mm en el grupo TAXUS ($p < 0,006$), y un volumen de hiperplasia neointimal medida por ultrasonidos del 2,2 frente al 8,9% ($p < 0,02$). Igualmente, la tasa de nuevas revascularizaciones fue del 7 y el 11,4%, respectivamente. Por problemas de fijación del *stent* al balón durante la fase inicial del estudio, TERUMO cambió el S-Stent por un *stent* de fabricación propia, en acero inoxidable, sin modificar el polímero ni el fármaco, iniciando la fase 2 del estudio. En esta nueva fase se han aleatorizado a 240 pacientes a recibir un *stent* NOBORI con la nueva plataforma ($n = 160$) o TAXUS Liberté ($n =$

80). La fase de inclusión de pacientes terminó a finales de 2006.

El *stent* COROFLEX Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) tiene como plataforma el *stent* modular COROFLEX de acero inoxidable 316L, con un grosor de alambre de 120 μm , un acortamiento entre el 1 y el 3% y un retroceso elástico del 4,6%. No dispone de matriz polimérica, pero tiene un recubrimiento biocompatible denominado P-MatrixTM. El fármaco es el paclitaxel en la misma dosis que en el *stent* TAXUS, 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie de *stent*. Su eficacia y seguridad se han evaluado en el estudio piloto PECOPS-I⁷², que incluyó a 97 pacientes con lesiones sencillas en arterias nativas o reestenóticas (diámetro de referencia 2,88 \pm 0,42 mm; longitud media de las lesiones 10 \pm 2,9 mm). El seguimiento clínico a 6 meses mostró un 8% de eventos cardíacos adversos (trombosis subaguda, 1,2%; infarto, 1,2%; nueva revascularización, 5,7%). La pérdida tardía observada a los 6 meses de seguimiento angiográfico fue de 0,47 \pm 0,6 mm, con una reestenosis binaria del 7,8%.

El *stent* INFINIUM (Sahajanand Medical Technologies, India) tiene como plataforma el *stent* Millenium Matrix de acero inoxidable con un grosor de alambre de 0,0033 pulgadas, acortamiento del 0% y retroceso elástico inferior al 5%. Está recubierto por un polímero biodegradable en tres capas. La capa externa está compuesta por poli (L-láctico-co-coprolactona), la media de poli (D, L-láctico-co-glicólico) y la interna, de poli (L-láctico). El fármaco es el paclitaxel en dosis de 1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Se libera en 7 semanas. El alambre está completamente recubierto por la matriz polimérica, cuyo grosor es de 5 μm . Está pendiente de la obtención de marca CE. Los estudios que soportan los datos del *stent* son los Registros SIMPLE I y II. El Registro SIMPLE I, realizado en India, incluyó a 282 pacientes con lesiones de novo en coronarias nativas y mostró una pérdida tardía de 0,20 mm, una incidencia de nueva revascularización del 3,6% y una trombosis del 2,1% a los 6 meses, sin nuevos eventos trombóticos a los 22 meses. Este estudio sirvió para la obtención de la marca CE en diciembre de 2005. El Registro SIMPLE II⁷³, realizado en centros de India, Brasil y Holanda, incluye a 103 pacientes con un seguimiento clínico final de 9 meses y angiográfico de 6 meses, controlado mediante Cardyalisis, Holanda. La tasa de eventos mayores fue del 9,7% (muerte del 1%, infarto del 3,9% y nueva revascularización del 4,8%). Se observó un único caso de trombosis tardía del *stent* (1%). La pérdida tardía del *stent* a los 9 meses fue de 0,38 \pm 0,49 mm, con una reestenosis binaria del 8,3%.

Esta misma empresa comercializa el *stent* SUPRALI-MUS, que emplea como plataforma el mismo *stent* Millenium Matrix, un polímero biodegradable y sirolimus en una concentración de 1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. El fármaco se libera de forma completa a las 7 semanas del implante. El estudio SERIES I⁷⁴ es un registro de seguridad y eficacia realizado en un único centro en la India que inclu-

ye a 100 pacientes con lesiones de novo cuya longitud no excede de 25 mm en arterias coronarias nativas con diámetros entre 2,5 y 4,0 mm. El seguimiento angiográfico a 6 meses mostró una pérdida tardía de 0,09 \pm 0,28 mm, similar a la observada con el *stent* Cypher, y una tasa de reestenosis del 1,7%. A los 9 meses de seguimiento, la tasa de efectos adversos fue del 6% (muerte del 2%, ambas por insuficiencia cardíaca, y nueva revascularización del 4%). No se documentó ninguna trombosis del *stent*. Aunque se comercializa en Asia y Latinoamérica, este *stent* no dispone aún de marca CE.

Un enfoque distinto de *stent* farmacoactivo es el *stent* GENOUS (Orbus Neich, Hong Kong) que no contiene ningún polímero ni fármaco antiproliferativo, sino que promueve la endotelización de la superficie endoluminal del *stent*, lo que limita la doble antiagregación plaquetaria a 30 días. Su plataforma es el R *stent*, de acero inoxidable cubierto por una matriz biocompatible. Mediante enlaces covalentes se une a la superficie de esta matriz una capa de anticuerpos monoclonales CD34, que tienen como diana las células CD34+ en circulación. Las células progenitoras del endotelio (EPC) tienen este antígeno de superficie y son atraídas y capturadas por los anticuerpos del *stent*, lo que favorece y acelera su endotelización. Estudios experimentales muestran una endotelización casi completa del *stent* a las 48 h⁷⁵.

El primer estudio realizado en humanos, HEALING-FIM⁷⁶, se efectuó en 16 pacientes. El seguimiento angiográfico a los 6 meses mostró una pérdida tardía de 0,63 \pm 0,52 mm y el seguimiento clínico a 9 meses, una tasa de eventos cardíacos adversos del 6,3%, con sólo un mes de tratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico. El *stent* GENOUS obtuvo la marca CE en agosto de 2005. El estudio multicéntrico HEALING II⁷⁷ incluyó a 63 pacientes con lesiones favorables (longitud media de 9,83 mm y diámetro de referencia 2,63 mm), con 30 días de doble antiagregación plaquetaria. A los 6 meses, la incidencia de nuevas revascularizaciones fue del 6,3% y la tasa total de eventos coronarios, del 7,9%. Durante el estudio se midieron las concentraciones circulantes de EPC y se observó una estrecha correlación con los eventos clínicos. Todos los casos de reestenosis ocurrieron en el grupo de pacientes con valores bajos de EPC circulantes. Los que tenían concentraciones circulantes normales de EPC, la mayoría de ellos en tratamiento con estatinas, no presentaron ningún evento coronario ni trombosis del *stent*. Además, en este grupo, la pérdida tardía fue de 0,48 mm y la reestenosis binaria del 0%. El estudio HEALING III analizará el efecto de la terapia combinada con estatinas, que duplica el número de EPC circulantes, en el seguimiento clínico y angiográfico de este particular *stent* a 18 meses. En nuestro país se está analizando la eficacia y seguridad del *stent* GENOUS en el Registro SENIOR HEALING, que incluye a pacientes de edad avanzada (> 70 años) en los que la doble antiagregación plaquetaria prolongada puede ser un serio inconveniente.

La compañía Orbus Neich tiene otros 2 programas de SFA: los *stents* CURA™ y X-CELL™. El *stent* CURA™ tiene como plataforma el Constant Stent™, de acero inoxidable y un polímero bioabsorbible denominado Conform®, compuesto por ácido poliláctico y ácido poliglicólico en proporciones fijas. El fármaco es el sirolimus, con una dosis de 170 µg/cm². El compuesto polímero-fármaco se reabsorbe en 45 días y no queda polímero residual en la superficie del *stent* tras este período. Aproximadamente el 70% del polímero y el fármaco se han liberado de forma rápida del *stent* en los 10 primeros días. Este *stent* se ha ensayado en 49 pacientes con IAM con elevación del segmento ST en el Registro CURAMI⁷⁸. El tratamiento antiagregante doble se mantuvo durante 3 meses. A los 8 meses de seguimiento no se registró ninguna trombosis del *stent*. Sin embargo, la pérdida tardía fue de 0,74 ± 0,89 y la tasa de reestenosis, del 22,2%, cifras que no difieren de las observadas con los *stents* no farmacoactivos de última generación.

El *stent* X-CELL™ tiene como plataforma el R-*stent* de acero inoxidable con polímero no biodegradable BRAVO™ (mezcla de PEVA/PBMA), similar al del *stent* Cypher, y 17 β-estradiol como fármaco, en dosis de 16 µg/mm de *stent*. En el primer estudio realizado en humanos, ETHOS 1⁷⁹, se ha aleatorizado a 90 pacientes en 3 grupos: *stent* ETHOS de liberación rápida, ETHOS de liberación moderada y *stent* sin fármaco, con control angiográfico a 6 meses. Los resultados han sido negativos, con una pérdida tardía en los dos grupos de SFA (0,82 y 0,86 mm) y reestenosis (el 13 y el 14%) similar a la del grupo control (0,86 mm y 13%).

El *stent* INTREPIDE (ClearStream Technologies Group, Wexford, Irlanda) tiene como plataforma el *stent* Clear-Flex® de acero inoxidable montado sobre el balón Nimbus Pico. El *stent* se recubre con una dosis de 750 µg de trapidil y por encima de éste se coloca un recubrimiento a base de Parylene, que actúa como barrera para entretener la difusión del fármaco. Esta difusión es bimodal, de manera que en las primeras 48 h se ha liberado el 30-50% del fármaco y el resto lo hace en el primer mes tras el implante. El fármaco es muy estable a cualquier temperatura y puede almacenarse durante largo tiempo. El estudio DESTINY I⁸⁰, realizado en Australia y Nueva Zelanda, es un estudio de seguridad y eficacia que incluyó a 100 pacientes con lesiones de novo en arterias coronarias nativas de 2,5-4,0 mm de diámetro, que pudieran ser cubiertas por un solo *stent* de 16 mm de longitud. Los resultados a los 6 meses mostraron una tasa de reestenosis del 15,5% y de nueva revascularización del 6,2%, y una incidencia de trombosis del 0%. La pérdida tardía fue de 0,79 ± 0,49, con lo que no se cumplió con el objetivo principal del estudio de reducir la pérdida tardía del SFA en > 50% en comparación con los controles históricos de *stents* no farmacoactivos. Este *stent* está pendiente de marca CE.

El *stent* FIREBIRD™ (Microport Medical, Shanghai) tiene como plataforma el *stent* Mustang, de acero ino-

oxidable con un grosor del alambre de 0,0040 pulgadas, un acortamiento del 2% y un retroceso elástico del 4%. Es un *stent* con recubrimiento polimérico en 3 capas. La primera se adhiere a la superficie del *stent*, la segunda contiene el fármaco en dosis no especificadas por la compañía y la capa exterior tiene como función modular la liberación del fármaco, que en este caso es el sirolimus. No se disponen de datos sobre el tipo de polímero y la dosificación de fármaco. La información clínica proviene de un estudio realizado en China⁸¹, en el que se compara la evolución clínica al año de seguimiento en 673 pacientes aleatorizados para recibir *stent* FIREBIRD (n = 224), *stent* Cypher (n = 246) o *stent* TAXUS Express (n = 203). La incidencia de eventos coronarios fue del 9,0, el 8,4 y el 11,2%, respectivamente. Se distribuye en Asia y Latinoamérica, y aún no dispone de marca CE para su comercialización en Europa.

FUTUROS DESARROLLOS

En este apartado no pretendemos hacer una revisión exhaustiva de todos ellos, sino que destacaremos los que, por su interés o por su avanzado estado de desarrollo, consideramos más atractivos. Entre ellos podemos destacar el Xtent, un *stent* de cobalto-cromo con polímero biodegradable y biolimus A-9 como fármaco que presenta la peculiaridad de estar compuesto por segmentos modulares interdigitantes de 6 mm hasta completar una longitud de 60 mm (también disponible en 36 mm). El *stent* está cubierto por una vaina retraíble y permite seleccionar la longitud de *stent* implantada cortándolo en los puntos de interdigitación por un mecanismo valvular de separación. La longitud del balón también es ajustable. En la época actual de SFA, en que se tratan con frecuencia lesiones largas o múltiples lesiones en el mismo vaso o multivazo, este *stent* tendría la ventaja de evitar solapamientos en las lesiones largas o, con un único *stent*, tratar diferentes lesiones en el mismo paciente. En primer estudio en humanos, CUSTOM I⁸², realizado en 30 pacientes ha mostrado una buena seguridad, con éxito del dispositivo en 28 de 30 pacientes y una pérdida tardía a los 8 meses de seguimiento de 0,3 mm y reestenosis del 0%. Está en marcha el estudio CUSTOM II, con 100 pacientes.

Un nuevo diseño, de momento de *stent* no farmacoactivo, si bien con el proyecto de que lo sea, con la adición de un polímero biodegradable y un fármaco de la familia del sirolimus, es el *stent* Cardiomin⁸³. Se trata de un *stent* diseñado para tratar lesiones distales en vasos pequeños. Tiene la característica de tener un bajísimo perfil de cruce al estar incluido en una guía de 0,014 pulgadas, y es compatible con un balón de angioplastia (que se puede avanzar sobre el *stent* no expandido, incluido en la guía). Es un *stent* autoexpandible de nitinol, con un diseño de celda cerrada, de 4 coronas, con *struts* ultrafinos, de 0,0025 pulgadas, disponible en diámetros de 1,9-2,75

mm. Tiene la limitación actual de una baja radiopacidad. Está en marcha su evaluación de seguridad en el estudio *first-in-man* CARE I en vasos de 2,0-3,0 mm.

Otro ámbito en el que el diseño de la plataforma es fundamental es el tratamiento de las lesiones en bifurcación con *stents* dedicados. El *stent* AXXESS Plus (Devax Inc., Irvine, California) es un *stent* autoexpandible con una aleación de nitinol y un polímero reabsorbible de PLA que incorpora el fármaco biolimus A-9 en una dosis de 22 µg/mm de *stent*. Se trata de un *stent* que se implanta en el vaso principal y cubre adecuadamente la carina, y precisa un segundo *stent* para tratar el vaso principal distal a la lesión y, si es necesario, angioplastia con balón o un tercer *stent* para tratar la rama secundaria. El estudio inicial AXXES Plus⁸⁴ es un registro con 136 pacientes, en el 39% de los cuales fue preciso tratar distalmente el vaso principal y la rama secundaria con 2 *stents* adicionales, la pérdida tardía intra-*stent* fue de 0,09 mm, de 0,21 mm en el vaso principal distal y de 0,29 mm en la rama secundaria. La tasa de reestenosis fue inferior al 10% en la rama secundaria. La trombosis del *stent* a los 3 meses fue del 2,2%. Está en marcha el estudio AXXENT con la utilización de este *stent* en lesiones de tronco común. Entre otros SFA dedicados a bifurcaciones que están en desarrollo encontramos el Taxus Petal, de acero inoxidable enriquecido con platino, con *struts* de 0,0032 pulgadas y una excelente radiopacidad; presenta una reducción en el espacio entre *struts* en su porción media para conseguir un mejor andamiaje de la pared en la zona de la carina y permite una cobertura de 0,2 mm del ostium de la rama lateral sin necesidad de reaccéder con la guía a la rama lateral después de implantar el *stent*. El ya disponible *stent* FRONTIER™ (Abbott Vascular, Illinois, Estados Unidos) será modificado mediante la incorporación de la actual plataforma de cobalto-cromo del Frontier, con una matriz polimérica con el fármaco Everolimus. El *stent* Cappella es un *stent* autoexpandible, de nitinol, con grosor de alambre de 50-65 µm, diseñado para tratar el ostium de la rama secundaria sin impedir el adecuado acceso de un segundo *stent* a la rama principal. Estaba previsto iniciar un estudio de viabilidad en el cuarto trimestre de 2006.

Sin duda, en lo que a la plataforma concierne, la próxima gran evolución y revolución en el mundo de los SFA la constituyen los *stents* completamente reabsorbibles. Estos *stents* tendrían la ventaja de realizar la función aguda del *stent* metálico convencional (andamiaje del vaso, fuerza radial), permitirían la administración de fármacos durante su degradación y desaparecerían dejando atrás únicamente el vaso natural, de manera que se evitaría el riesgo de reacciones crónicas de hipersensibilidad y oposición anómala tardía, y la necesidad de una doble antiagregación prolongada. Además, permitiría hipotéticas nuevas revascularizaciones sin comprometer la anastomosis de un injerto en el futuro. Otras ventajas serían la posibilidad de realizar un seguimiento mediante tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética y la

normalización de la función endotelial en el segmento tratado. Gracias a la gran capacidad de carga de fármaco de este tipo de *stents*, no abre camino al futuro pensar que estos dispositivos puedan procesarse en capas que contengan fármacos destinados a combatir los distintos procesos que tienen lugar tras la agresión mecánica de la pared vascular: la capa más externa con fármacos antiinflamatorios, la segunda con fármacos antiproliferativos, y la capa endoluminal con fármacos antiagregantes plaquetarios que eliminen la necesidad de su ingesta oral y fármacos proendotelizantes para reducir el riesgo de trombosis. Ya en 1983, la Universidad de Duke diseñó un primer *stent* autoexpandible de ácido poliláctico, que no llegó a buen término por la reacción inflamatoria que causaba en la pared vascular. Con el consecuente avance de la tecnología, esta idea fue retomada y plasmada en el primer *stent* bioabsorbible de Igaki-Tamai, un *stent* de PLA no farmacoactivo que ha demostrado tasas de TLR del 10,5% a los 6 meses, y que se comporta como un *stent* convencional sin efectos secundarios propios aparentes⁸⁵. Este *stent* tiene un grosor mayor que el de un *stent* de acero inoxidable (170 µm) debido a la menor fuerza radial de este polímero en comparación con el acero inoxidable. Otra limitación importante es la incapacidad de expandir completamente el *stent* mediante dilatación con balón, lo cual precisa la aplicación adicional de calor, potencialmente peligrosa para la pared vascular. Aunque los resultados demuestran la viabilidad del dispositivo, con tasas de reestenosis y respuesta hiperplásica similares a las de los *stents* de acero inoxidable, el mayor retroceso agudo del *stent* (22%) y un sistema de transporte voluminoso impiden por ahora que este *stent* sea una alternativa viable a los *stents* convencionales.

Otro *stent* reabsorbible en fase de desarrollo es el *stent* de REVA (REVA Medical Inc.), con un policarbonato derivado de la tirosina, que ha mostrado en estudios in vitro y en animales un comportamiento similar al de los *stents* metálicos, con una alta fuerza radial y un retroceso elástico inferior al 1%, buena radiopacidad, compatibilidad con TC y resonancia magnética, una completa endotelización a los 30 días y un aumento progresivo del área luminal con el tiempo⁸⁶.

En marzo de 2006 se realizó la primera implantación en el hombre del primer SFA bioabsorbible, el BVS (Abbott Vascular, Illinois, Estados Unidos), un *stent* de PLA con el fármaco everolimus. El *stent* muestra una cinética de liberación del fármaco similar a la del *stent* Xience™ V, tiene un grosor de alambre de 0,060 pulgadas y presenta una fuerza radial sólo ligeramente inferior a la del *stent* Multilink Vision. Estudios en animales han mostrado una reducción en el grosor de la neointima y de la inflamación en comparación con el *stent* Cypher. Recientemente, se han presentado los datos de seguridad y eficacia al mes en los primeros 30 pacientes que han recibido un BVS de 3,0 x 12 mm dentro del estudio ABSORB, con una incidencia del 0% de acontecimientos adversos y de trombosis del *stent* tras los primeros 30 días del implante⁸⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Whittaker DR, Fillinger MF. The engineering of endovascular stent technology: A review. *Vasc Endovasc Surg*. 2006;40:85-94.
- Shaikh F, Solis J, Maddikunta R, Haddadian B, Allaqaband S, Bajwa T. Stent fracture, an incidental finding or a significant marker of clinical in-stent restenosis? *Am J Cardiol*. 2006;98 Suppl 8A:16M.
- Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, May A, Mossmer G, Schomig A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:15-21.
- Hwang CH, Levin AD, Jonas M, Li PH, Edelman ER. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:1619-26.
- Mehilli, Julinda MD, Kastrati, Adnan MD, Wessely, Rainer MD, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113:273-9.
- Simon C, Palmaz JC, Sprague EA. Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs. *J Long Term Eff Med Implants*. 2000;10:143-51.
- Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816-21.
- Garasic JM, Edelman ER, Squire JC, Seifert P, Williams MS, Rogers C. Stent and artery geometry determine intimal thickening independent of arterial injury. *Circulation*. 2000;101:812-8.
- Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation*. 2001;104:600-5.
- Elvira C, Abraham GA, Gallardo A, Vázquez B, San Román J. Biomateriales Poliméricos. En: *Ciencia y tecnología de materiales poliméricos*. Vol II. Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. Madrid: CSIC; 2004. p. 555-72.
- Abraham GA, Elvira C, Gallardo A, San Román J. Polímeros biodegradables. En: *Ciencia y tecnología de materiales poliméricos*. Vol. II. Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. Madrid: CSIC; 2004. p. 573-86.
- Reis RL, San Román J, editors. *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- Revell P, Braden M, Freeman M. Review of biological response to a novel bone cement containing poly (ethyl methacrylate and n-butyl methacrylate). *Biomaterials*. 1998;19:1579-86.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, 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.
- Kamath KR, Barry JJ, Miller KM. The Taxus™ drug-eluting stent: a new paradigm in controlled drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*. 2006;58:412-36.
- Whelan DM, Van der Giessen WJ, Krabbendam SC, Van Vliet EA, Verdouw PD, Serruys PW, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart*. 2000;83:338-45.
- Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ, Neumann FJ, Van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *Eurointervention*. 2005;1:58-65.
- San Román J, Rodríguez G, Gallardo A, Fernández M, Aguilar R. New polymer drugs as bioactive surface coating for drug eluted coronary stents. E-MRS Fall meeting 2006. Abstracts book, 218.
- Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:483-510.
- Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application in stent restenosis. *Circulation*. 2001;104:852-5.
- Grube E, Buellesfeld L. Everolimus for stent-based intracoronary applications. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5 Suppl 2:S3-8.
- Xue L, Sharma R, Cochran K, Tassiopoulos AK, Jara-Almonte J, Cromach K, et al. Effects of rapamycin derivative ABT-578 on canine smooth muscle cells and endothelial cell proliferation. *Preclinica*. 2004;2:451-5.
- Costa R, Lansky A, Abizaid A. Angiographic results of the first human experience with the biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2006;98:443-6.
- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot*. 1987;40:1249-55.
- Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, et al. Trepidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Studio Trepidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica*. *Circulation*. 1994;90:2710-5.
- Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, Tanguay JF. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation: role of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1585-90.
- New G, Moses JW, Roubin GS, Leon MB, Colombo A, Iyer SS, et al. Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57:266-71.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2326-9.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004;109:634-40.
- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerosis lesions in small coronary arteries: double blind, randomized controlled trials (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
- Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world»: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
- Serruys PW, Colombo A, Morice MC, Ong ATL, Hamm C, De Bruyne B, et al. Arterial revascularization therapies II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention*. 2005;1:145-56.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.

37. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Gómez-Hospital JA, et al. Eficacia de la implantación de *stent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños (< 2,25 mm). Subanálisis del estudio Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1000-7.
38. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al, for the SISR Investigators. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents. The SIRS Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1264-73.
39. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al, for the TYPHOON investigators. Sirolimus-eluting stents versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.
40. Grube E, Silber S, Hauptman KE, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve- month results from a randomized, double-blind trial on a slow release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
41. Grube E, Silber S, Hauptman KE, Buellesfeld L, Mueller R, Lim V, et al. Two-year-plus follow-up of a paclitaxel-eluting stent in the novo coronary narrowings (TAXUS I). *Am J Cardiol*. 2005;96:79-82.
42. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108:788-94.
43. Tsuchida K, Serruys PW, Bruining N, Dudek D, Drzewiecki J, Banning AP, et al. Two-year serial angiographic and intravascular ultrasound analysis of in-stent angiographic late lumen loss and ultrasonic neointimal volume from the TAXUS II trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:607-15.
44. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al for the TAXUS IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
45. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al for the TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV Trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
46. Moreno R. *Stents* recubiertos y otros dispositivos antirrestenosis. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:842-62.
47. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al, for the TAXUS V investigators. 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.
48. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al on behalf of the TAXUS VI Investigators. Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multi-center, Randomized Trial. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
49. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al for the TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1253-63.
50. Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemeney F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-13.
51. Thomas M. Taxus Liberté in everyday practice: The TAXUS OLYMPIA post-approval registry. Phase I twelve-month and preliminary phase III six-month results. Presentado en el Congreso TCT, 2006.
52. Ormiston JA, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, Fitzgerald P, et al. First-in-human study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo coronary artery lesions: Endeavor I trial. *Eurointervention*. 2005;1:157-64.
53. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al; for the ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for the treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006;114:798-806.
54. Kandzari DE, Leon MB. ENDEAVOR III. A randomized trial to confirm the safety and efficacy of the Medtronic zotarolimus eluting coronary stent in de novo native coronary artery lesions; 8/9 month follow-up. Presentado en el Congreso TCT 2005. Disponible en: www.tctmd.com
55. Carter A, Melder RJ, Udipi K, Ozdl F, Virmani R, Wilcox J. In vivo performance of a novel copolymer system for extended release of zotarolimus in a next generation drug eluting stent. Presentado en el Congreso TCT, 2006.
56. Meredith I. RESOLUTE. 4 month angiographic and IVUS subset. Presentado en el Congreso TCT, 2006.
57. Serruys PW. Clinical, angiographic and IVUS 6 month results. World Congres of Cardiology; Barcelona, 2006.
58. Stone GW. Everolimus elution from a durable polymer. XIENCE. Simposium DES. American College of Cardiology, 2006.
59. Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, Aoki J, Den Heijer P, Bonnier H, et al. The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform: the Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:253-60.
60. Dawkins KD. EuroSTAR. The European cobalt stent with anti-proliferative for restenosis trial. Presentado en la sesión DES Revolution IV. Reunión anual de American College of Cardiology, 2005.
61. Chevalier B. A Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the ZoMaxx™ Drug-Eluting Coronary Stent System Compared to the TAXUS™ Express2™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in de novo Coronary Artery Lesions. Presentado en el Congreso TCT, 2006. Disponible en: <http://www.tctmd.com>
62. Bartorelli L. Tacrolimus drug-eluting stents. Technical aspects and a comprehensive review of the UE Sorin Jupiter Clinical Trial Program. Presentado en el Congreso TCT, 2005.
63. Morice MC. JUPITER II. Double blind randomized comparison of Janus Tacrolimus eluting stent with the Tecnica Carbostent. Presentado en el Congreso TCT, 2005.
64. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Von Oepen R, Dirschinger J, et al. Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting. Double-blind controlled trial. *Cath Cardiovasc Interv*. 2005;65:374-80.
65. Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzstaller T, et al. Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J*. 2005;26:1475-81.
66. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, et al, for the Intracoronary stenting and angiographic restenosis-test equivalence between 2 drug-eluting stents (ISART-TEST) Trial Investigators. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113:273-9.
67. Grube E, Mueller R, Lim V, Schmidt T, Gerckens U, Buellesfeld L. Evaluation of a new polymer-coated paclitaxel-eluting stent for treatment of de novo lesions: six-month clinical and angiographic follow-up results of the APPLAUSE Trial. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:194-8.
68. Ischinger T. EAGLE. European study of Axxion and glycolix long-term evaluation. *Herz*. 2006;31:596.
69. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions. *Circulation*. 2004;109:1948-54.
70. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, et al. Angiographic results of the first human experience with the

- biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol.* 2006;98:443-6.
71. Chevalier B, on behalf of the NOBORI 1 clinical trial investigators. NOBORI 1 Phase 1. Finals 9 months results. Presentado en TCT, 2006.
 72. Undervorben M, Degenhardt R, Vallbracht C, Wiemer M, Hostkotte D, Schneider H, et al, for the PECOPS I Investigators. The paclitaxel-eluting coroflex please stent pilot study (PECOPS I): acute and 6-month clinical and angiographic follow-up. *Cath Cardiovasc Interv.* 2006;67:703-10.
 73. Gambhir DS. A study to assess the safety and efficacy of the Infinium paclitaxel-eluting stent in the treatment of patients with simple de novo lesions in native coronary artery. Final 9-month results. Presentado en EuroPCR, 2006.
 74. Dani SI. SERIES I: safety and efficacy of supralimusTM sirolimus-eluting stent. Presentado en EuroPCR, 2006.
 75. Ong AT, Aoki J, Kutryk MJ, Serruys PW. How to accelerate the endothelialization of stents. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98:123-6.
 76. Aoki J, Serruys PW, Van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1574-9.
 77. Silber S. Capturing circulating endothelial progenitor cells: a new concept tested in the HEALING studies. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54:1-3.
 78. Lee RC, on behalf of the CURAMI Investigators. Sirolimus-eluting, bioabsorbable polymer-coated Constant stent (CuraTM) in ST-elevation myocardial infarction. A clinical and angiographic study (CURAMI Registry). Presentado en TCT, 2006.
 79. Abizaid A, Grube E, Hauptmann K. X-Cell medical estradiol drug eluting stent: ETHOS I results. Presentado en TCT, 2006.
 80. Elliott J, MacIsaac A, on behalf of the Destiny I Investigators. DESTINY I Clinical Trial. A First in Man Clinical Evaluation of the ICON Trapidil Drug Eluting Coronary Stent. Presentado en el TCT, 2005 (póster).
 81. Qi Z, Rui-yan Z, Jian-Seng Z. One-year clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stent in the treatment of unselected patients with coronary artery disease. *Chinese Med J.* 2006;119:165-8.
 82. Grubo E. CUSTOM I trial. 8-month results. Presentado en EuroPCR, 2006.
 83. Abizaid A. Designing for complex coronary anatomy-the Cardiomind Coronary stent system. Presentado en TCT, 2005.
 84. Lansky A. Angiographic outcomes for the Axxess stent: results from the AXXESS PLUS trial. Presentado en EuroPCR, 2006.
 85. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation.* 2000;102:399.
 86. Kaluza GL. Current status of polymeric biodegradable drug eluting stents: REVA Medical. Presentado en TCT, 2006.
 87. Ormiston JA. ABSORB first-in-man 30-day results. «First reports» session. Presentado en TCT, 2006.