

Novedades en *stents* farmacoactivos. Actualización y futuros desarrollos

Antonio Serra Peñaranda^a, Faustino Miranda Guardiola^b y Beatriz Vaquerizo Montilla^b

^aUnidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

^bUnidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Parc de Salut. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Con el objetivo de mejorar las limitaciones de la primera generación de *stents* farmacoactivos, las nuevas generaciones se han desarrollado para mejorar su seguridad y su biocompatibilidad optimizando sus tres principales componentes: la plataforma, el polímero y el fármaco. Además de estas, otras líneas de investigación se centran en desarrollar nuevos dispositivos con polímeros biodegradables, sin polímero, entre los que se incluyen los llamados *stents* bioactivos, que introducen mejoras en la superficie del *stent* para optimizar la reendotelización arterial, y finalmente prototipos completamente biodegradables. Es impresionante el esfuerzo en investigación básica, estudios de anatomía patológica e ingeniería de diseño que se ha realizado en los últimos años en este campo. Por lo tanto, la información que ha surgido en poco tiempo también es increíble. En esta revisión se hace un análisis de las novedades y los estudios aparecidos en los últimos 3 años en relación con los *stents* farmacoactivos. Se analizan las mejoras en la segunda generación y se describe la llamada tercera o siguiente generación de *stents* farmacoactivos.

Palabras clave: Stent recubierto. Stent con polímero biodegradable. Stent biodegradable. Stent bioactivo. Polímero. Biolimus A-9.

News in Drug-Eluting Stents. Update and Future Developments

With the aim of overcoming the limitations of first-generation drug-eluting stents, a new generation of stents has been developed to improve safety and biocompatibility by optimizing their three main components: the stent platform, coating and drug. In addition, other lines of research have focused on developing new devices either with biodegradable polymers or without polymers, including so-called bio-active stents, in which the stent surface is modified to optimize arterial endothelialization. Finally, prototypes of fully biodegradable stents are also being developed. The effort put into basic research, studies of anatomy and pathology, and engineering design in recent years in this field has been impressive. As a result, the amount of data that has been produced in a short time has also been remarkable. This review provides an analysis of developments in and studies on drug-eluting stents that have taken place in the last 3 years. Improvements in second-generation stents are discussed and the nature of the so-called third or next generation of drug-eluting stents is described.

Key words: Drug-eluting stent. Biodegradable-polymer stent. Biodegradable stent. Bio-active stent. Polymer. Biolimus A9.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los *stents* farmacoactivos (SFA) de primera generación, el progreso en el diseño de las nuevas generaciones ha sido tremendo. Se han introducido mejoras en sus componentes básicos: la plataforma, el polímero y el fármaco. La plataforma ha sufrido cambios significativos tanto en el material como en su diseño. Se

dieron cuenta de que los *stents* de filamento-*strut* más fino producían una reendotelización más rápida y causaban menor daño vascular inherente al implante, con una menor respuesta neointimal. Se pasó de una plataforma de acero inoxidable a una aleación de cromo-cobalto y la última novedad, la de cromo-platino, que proporcionan mayor fuerza radial, radiopacidad y *struts* más finos.

Respecto al diseño, las nuevas generaciones se han centrado en cambios para reducir el perfil de cruce, mejorar la flexibilidad y dispensabilidad de los *stents*. Se pasó de los *stents* tipo espiral a los diseños tubulares ranurados de celda cerrada y a los modulares de celda abierta, que son los más utilizados. Recientemente se ha presentado un diseño

Correspondencia: Dr. A. Serra Peñaranda.
Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología.
Hospital de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: aserrap@santpau.cat

ABREVIATURAS

CE: Conformité Européenne.
 IM: infarto de miocardio.
 MACE: eventos adversos cardíacos mayores.
 SDS: sistema de transporte del *stent*.
 SFA: *stent* farmacoactivo.
 SM: *stent* metálico.
 TCT: *transcatheter cardiovascular therapeutics course*.
 TLR: necesidad de revascularización de la lesión diana.
 TVR: necesidad de revascularización del vaso diana.

novedoso, llamado tecnología continua sinusoidal, con el objetivo de obtener mayor flexibilidad y mejor navegabilidad del *stent*. Sobre el fármaco y el polímero, se ha introducido el concepto de que la eficacia y la seguridad de los SFA no deben basarse solamente en el grado de inhibición neointimal del fármaco, sino que se debe tener en cuenta otros factores, como conseguir una óptima reendotelización arterial y evitar una excesiva respuesta inflamatoria¹.

Con relación al polímero, el desarrollo de los polímeros biodegradables es actualmente un reto, ya que, para evitar los fenómenos de inflamación tardía asociados a este, es importante encontrar un equilibrio entre el tiempo de degradación del polímero y el tiempo de liberación del fármaco². Finalmente, han aparecido innovadoras líneas de investigación que se centran en reemplazar el *stent* metálico (SM) por *stents* completamente biodegradables. Como concepto es realmente atractivo; los estudios iniciales, sobre todo en animales, parecen prometedores, pero debemos esperar a ver los resultados clínicos en los próximos años³.

Otra línea de investigación prometedora es la llamada tecnología de superficie, que introduce mejoras en la superficie del *stent* para crear *stents* sin polímero que optimizarían la reendotelización arterial, con lo que se minimizaría el daño arterial y se favorecería una mejor cicatrización-endotelización arterial tras el implante del *stent*⁴.

En los próximos años, ¿veremos si la llamada nueva generación de SFA supera a la segunda generación mejorada?

NOVEDADES EN STENTS. PLATAFORMAS

El diseño de un *stent* y su sistema de transporte ideales requieren tener presente toda una serie de exigencias⁵: buen empuje y navegabilidad, bajo

perfil con capacidad para negociar estenosis severas, adherencia firme al balón, amplia gama de tamaños, alta capacidad de expansión sin cambios en su longitud, andamiaje uniforme del vaso sin obstrucción de las ramas laterales y buena conformabilidad a las angulaciones del vaso. Además, debe ser recruzable hacia las ramas laterales, con buena capacidad de apertura de la celda. El material debe ser biocompatible y resistente a la trombosis, la migración y la compresión extrínseca (fuerza radial); no debe presentar una deformabilidad permanente ni degradación con el tiempo y ha de tener una radiopacidad moderada; todo ello con un coste razonable. Aunque los diseños actuales han logrado avances significativos, no existe un *stent* ideal, y los ingenieros no cesan de buscar evoluciones (a veces, casi revoluciones) en los *stents* para mejorar continuamente sus prestaciones. Revisaremos a continuación las novedades aparecidas en los últimos 3 años (o próximas a aparecer) en lo que a plataformas se refiere.

Multilink 8 (Abbott Vascular Corporation, Estados Unidos)

El Multilink 8 representa la nueva evolución del diseño Multilink y constituye la plataforma del SFA Xience Prime. Según datos de Abbott Vascular Corp., mejora en un 32% la navegabilidad del *stent* respecto a su antecesor, el Multilink Vision. Mantiene el grosor de *strut* de 0,0032", la aleación de cobalto-cromo L-605 y el diseño de tubo ranurado con anillos ondulados y tres *links* en fase; las modificaciones consisten en el *link* no lineal de mayor altura y mayor longitud de la celda, el rediseño del anillo final proximal y en el sistema de transporte del *stent* (SDS), con cambios del sistema de catéter y del balón. El SDS incorpora seis mejoras: un hipotubo reforzado, con un lumen de catéter mayor gracias al rediseño del lumen de inflado en forma semicircular; nueva junta del soporte de unión con el segmento monorraíl de acero inoxidable; vaina distal más flexible; mayor presión de rotura (RBP) del balón (ahora de 18 atm); conificaciones del balón más cortas (reducción de su longitud de entre un 50 y un 67%, según la longitud del balón) y abruptas. La longitud del balón por fuera del *stent* es de sólo 2,1 mm, con una punta suave y redondeada del SDS.

Estas mejoras se traducen en una mejora de soporte y empuje, mayor flexibilidad y resistencia al acodamiento, un desinflado más rápido y una minimización del daño del vaso. Otras características del *stent* son un retroceso del 4,4% y los siguientes diámetros máximos de expansión: 3,25 mm para los *stents* de 2,5 mm, 3,75 mm para los de 2,75 y 3 mm y 4,5 mm para los de 3,5 y 4 mm.

Integrity (Medtronic Corporation, Estados Unidos)

El nuevo sistema de *stent* coronario de Medtronic ha obtenido recientemente la marca CE (enero de 2010) y está disponible como *stent* no farmacoactivo, si bien está prevista su incorporación como futura plataforma del SFA. Este *stent* supone un cambio en el proceso de fabricación respecto al Driver, se construye a partir de una única guía que se moldea, frente a los anillos modulares del Driver. En el Driver, a partir de anillos rectos se obtenían anillos sinusoidales que luego se soldaban de manera rotacional, corona a corona; el Integrity se construye a partir de una sola guía a la que se da forma sinusoidal, que luego se enrolla sobre un tubo para soldarla (fig. 1). Dicha tecnología proporciona una mayor flexibilidad: los elementos helicoidales continuos se pueden flexionar en toda su extensión, a diferencia de los *stents* con segmentos alternos rígidos y flexibles. Según datos del fabricante, mejora en un 116% el perfil de navegabilidad del Multilink Vision, mantiene idéntica la aleación de cobalto-cromo del Driver (MP35N), así como el mismo grosor del *strut* (0,0036") e idéntica relación metal:arteria. Se incrementa el número de tamaños del *stent*.

También se ha mejorado el nuevo SDS, el catéter MicroTrac RX, respecto al del *stent* Driver dotándolo de una mayor capacidad de empuje del cuerpo del catéter. Aumenta el grosor del hipotubo (2,1 frente a 1,9 Fr del Driver) y se integra la punta en el hipotubo, lo que mejora la capacidad de avance del balón. Los diámetros máximos de expansión son 3,5 mm para los *stents* de 2,25 a 2,75 mm y 4,75 mm para los de 3 a 4 mm.

Taxus y Promus Element (Boston Scientific Corporation; Natick, Massachusetts, Estados Unidos)

La novedad más destacada de estos *stents* es que se confeccionan con una aleación de cromo-platino. El platino añadido al acero inoxidable (en proporción del 33% sobre el total de elementos) aporta

más radiopacidad (la densidad del platino es superior a la del hierro y el cobalto; la radiopacidad resultante es superior a la del acero 316L y las aleaciones de cobalto-cromo) y fuerza (la fuerza radial de un *stent* Taxus Element es superior a la de un Liberté o Cypher —*stents* de acero inoxidable— y de aproximadamente el doble que un Endeavor o Xience V —*stents* de cromo-cobalto—) y permite un *strut* más fino, a la vez que muestra biocompatibilidad, estabilidad química y resistencia a la corrosión⁶.

En cuanto al diseño del *stent* Element, viene montado en un SDS basado en el catéter de dilatación APEX; un patrón dimensionalmente uniforme de segmentos sinusoidales, cada uno con dos interconectores que muestran dirección inversa a filas alternas, mantiene el equilibrio de fuerzas dentro del *stent* y permite que, prácticamente, cada segmento opere de manera independiente, lo que mejora la navegabilidad y la conformabilidad. Los picos son más anchos en la corona para redirigir la tensión de la expansión a la porción longitudinal, lo que reduce el retroceso elástico y ayuda a mantener la fuerza radial. Los *struts* son de 0,0032" (0,0034" en los *stents* de 4 y 4,5 mm), más finos que los del *stent* Liberté. Los segmentos son más cortos para mejorar la conformabilidad y minimizar los huecos en la parte externa de las curvas. Se incrementa el número de tamaños del *stent*. Estos son los diámetros máximos de expansión: 2,75 mm para el *stent* de 2,25; 3,5 mm para los de 2,5 y 2,75 mm; 4,25 mm para los de 3 y 3,5 mm; 4,75 mm para el Promus Element de 4 mm y 5,75 mm para los Taxus Element de 4 y 4,5 mm.

Stent Nevo (Cordis Corp., Johnson and Johnson, Estados Unidos)

El Nevo es el nuevo SFA de Cordis, basado en un sistema de reservorios, todavía sin marca CE. Muy diferente del Cypher, este *stent* se basa en una plataforma de cobalto-cromo más flexible y conformable, con *struts* más finos (0,0039"), estructura de celda abierta y, sobre todo, con la tecnología de reservorios (que suponen un tercio del volumen del

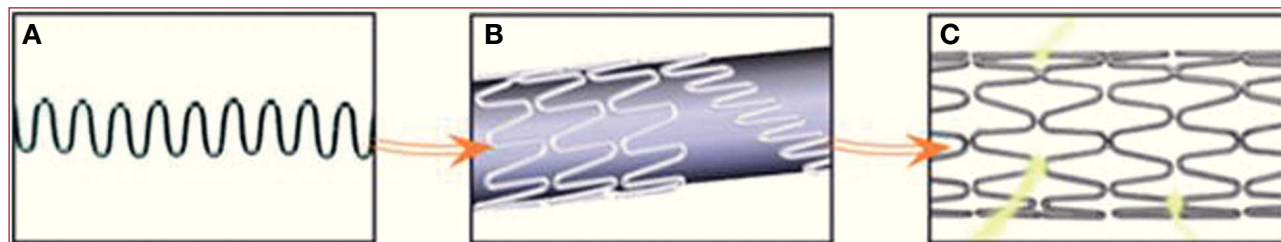


Fig. 1. Proceso de elaboración del *stent* Integrity (reproducido con el permiso de Medtronic Corporation). A: guía sinusoidal; B: anillos sinusoidales; C: fusión mediante láser.

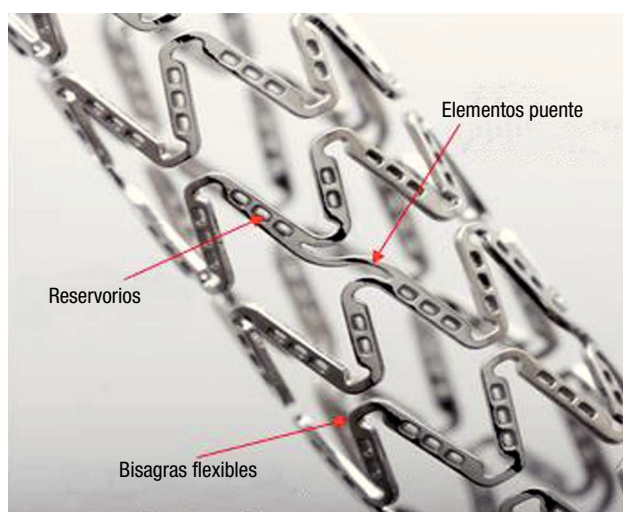


Fig. 2. Plataforma del *stent* Nevo (reproducido con el permiso de Cordis Corp., Johnson and Johnson).

stent) que minimizan el contacto entre la pared arterial y el polímero reduciéndolo en más de un 75% respecto a un *stent* recubierto en superficie (fig. 2). Esto permite, además, reducir de manera importante la carga de polímero. Lo que los ingenieros denominan «bisagras dúctiles» (los picos en la corona) son las zonas que soportan la máxima deformación en la expansión del *stent* manteniendo intactos los reservorios con el fármaco incluso en la sobreexpansión, con lo que se evita la fragmentación del polímero.

Stent Biomatrix (Biosensors International Ltd., Singapur)

Se trata de un *stent* que utiliza como plataforma el S-*stent*, de acero inoxidable, con un grosor de *strut* de 0,0044" (112 μ m), con un diseño de anillo ondulado que recibió la marca CE en enero de 2008. El nuevo *stent* Biomatrix Flex recibió la marca CE en enero de 2010, pero hasta la última semana de abril de 2010 no se realizó la presentación oficial. El nuevo *stent* sin fármaco de Biosensors se denomina Gazelle; combina el S-*stent* con un nuevo SDS. El conjunto destaca por un muy buen perfil de cruce (0,038" para el *stent* de 2,5 mm) y mínimo retroceso (3,67%)⁷.

STENTS REABSORBIBLES

Previamente⁵ se han mencionado ya las ventajas que supondría disponer de un *stent* plenamente reabsorbible. Este es un campo de intensa investigación, si bien los esfuerzos por desarrollar *stents* bioabsorbibles han conseguido hasta la fecha un éxito limitado, sobre todo porque el *stent* no logra proporcionar al vaso un soporte adecuado durante el

tiempo suficiente. Como ejemplo, la primera versión del Absorbable Metal Stent (AMS) de Biotronik (Berlín, Alemania). Biotronik está desarrollando una nueva versión que ofrecerá una estabilidad mecánica más prolongada gracias a mejoras en el diseño del *stent* (diseño moderno de seis coronas), una modificación de la aleación de magnesio que muestra una degradación más lenta y la pasivación de la superficie (*stent* AMS-2).

El nuevo AMS-2 presenta un grosor de *strut* de 0,0047" (120 μ m) frente a las 0,065" (165 μ m) del AMS-1. Los efectos de estas modificaciones han de consistir en un andamiaje del vaso y una integridad del *stent* más duraderos, una menor inducción de hiperplasia neointimal y un aumento de la fuerza radial (presión de colapso de 120 kPa). Por otro lado, se trabaja en el *stent* reabsorbible liberador de fármaco para reducir la hiperplasia neointimal. Este *stent*, el Dreams AMS-3, tendría como plataforma el *stent* biorreabsorbible de aleación de magnesio con modificaciones en la matriz biorreabsorbible para controlar la liberación del fármaco antiproliferativo³.

Una segunda compañía que está desarrollando un *stent* coronario bioabsorbible es REVA Medical (San Diego, California, Estados Unidos). El *stent* REVA está compuesto de un material de policarbonato derivado de la tirosina que tiene fuerza, flexibilidad, retroceso y radiopacidad equivalentes a los del metal, diseñado para reabsorberse por completo a los 2 años. También está en desarrollo una versión liberadora de paclitaxel (*stent* ReZolve).

El *stent* bioabsorbible en desarrollo por Abbott Vascular, el BVS, está construido de ácido poli-L-láctico que libera everolimus.

NOVEDADES EN EL POLÍMERO

Hemos entrado en la era de los *stents* con polímero biodegradable, *stents* sin polímero o nanopolímeros y *stents* completamente biodegradables.

NOVEDADES EN LOS FÁRMACOS

La novedad sería que los SFA del futuro buscan evitar el retraso de la endotelización que producen estos potentes fármacos, ser lo más biocompatibles posible y favorecer una rápida reendotelización tras el implante del dispositivo.

ACTUALIZACIÓN EN RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CON STENTS FARMACOACTIVOS

Primera generación de *stents* farmacoactivos

Aun conociendo las limitaciones de los SFA de primera generación, en los últimos 3 años se han

TABLA 1. Estudios aleatorizados de los SFA de primera generación aparecidos en los últimos 3 años

Estudios	Stent	Tipo	Pacientes	Lesiones	Seguimiento (años)	TLR SFA	TLR SM	MACE SFA	MACE SM
SIRIUS	Cypher	EA	1.057	Lesiones «simples»	6	11,9	22,6	11,9	22,6
RAVEL	Cypher	EA	238	Lesiones «simples»	5	10,3	25,8	10,3	25,8
SES-SMART	Cypher	EA	257	Vaso pequeño	2	7,9	12,6	7,9	12,6
SCANDSTENT	Cypher	EA	332	OTC, bifurcadas, ostiales, anguladas	3	4,9	12,3	4,9	12,3
TAXUS II	Taxus (<i>stent</i> NIR)	EA	536	Lesiones «simples»	5	9	16,6	15,1	20,4
TAXUS IV	Taxus Express (liberación lenta)	EA	1.294	Lesiones «menos simples»	5	16,9	27,4	24	32,8
TAXUS VI	Taxus Express (liberación moderada)	EA	446	Lesiones «largas y complejas»	5	14,6	21,4	31,3	27,8
HORIZONS	Taxus Express	EA	3.006	IAMCEST	1	4,5	7,5	8,1	8
DES-DIABETES	Cypher/Taxus	EA	400	Diabéticos	9 meses	Cypher 2 TVR T	Taxus 7,5 TVR	Cypher 2 MACE T	Taxus 8 MACE Cirugía
SYNTAX*	Taxus Express	EA	1.800	Enfermedad de tres vasos y/o de TCI	2	17,4	8,6	23,4	16,3

EA: estudio aleatorizado; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; OTC: oclusión de tronco común; SFA: *stent* farmacoactivo; SM: *stent* metálico; TCI: tronco común izquierdo; TLR: nueva revascularización de la lesión diana; TVR: nueva revascularización del vaso diana.

*Resultados a 2 años presentados por el Dr. A. Pieter Kappetein en el Congreso Europeo de Cardiología (Barcelona, septiembre de 2009).

publicado los resultados a largo plazo de los estudios principales de estos *stents* en «lesiones sencillas» y los resultados de estudios aleatorizados que incluyen «lesiones y pacientes de mayor complejidad». En la tabla 1 se muestran los principales estudios de SFA de primera generación aparecidos en los últimos 3 años, dando preferencia a los estudios aleatorizados publicados.

Segunda generación de *stents* farmacoactivos

Los dos *stents* clásicos y más estudiados son el Xience y el Endeavor. En la tabla 2 se muestran los principales estudios de SFA de segunda generación aparecidos en los últimos 3 años, dando preferencia a los estudios aleatorizados publicados.

El stent Xience™ V (Abbot Vascular, Illinois, Estados Unidos)

En los últimos años se han publicado los resultados a 3 años del estudio SPIRIT II y los resultados a 1 y 2 años del estudio SPIRIT III, se han presentado en el congreso Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Course (TCT) 2009 los resultados iniciales del estudio SPIRIT IV⁸ y se han publicado los resultados iniciales del estudio COMPARE I.

El estudio COMPARE I, dirigido fuera del programa SPIRIT, aleatorizó a 1.800 pacientes a *stent* Xience V frente a *stent* Taxus Liberté en una población en mayor riesgo y con lesiones coronarias más complejas que las del estudio SPIRIT IV. Se

han publicado recientemente los resultados a 1 año⁹, que informan de una menor tasa total de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) (muerte total, infarto de miocardio [IM] no mortal y necesidad de revascularización del vaso diana [TVR]) (el 6,2 frente al 9,1%; $p = 0,023$), así como menor necesidad de revascularización de la lesión diana (TLR) (el 4,9 frente al 8,2%; $p = 0,005$) y trombosis definitiva/probable (el 0,7 frente al 2,6%; $p = 0,002$).

A la siguiente generación pertenece el *stent* Xience Prime; ya se han descrito previamente las características de esta nueva plataforma y sus potenciales ventajas. Este nuevo *stent* será evaluado en el estudio Xience Prime, que incluirá a 500 pacientes de 75 centros y tendrá dos ramas: una, la llamada rama de lesiones largas, incluirá a 100 pacientes que serán tratados con *stents* de longitud de 33 o de 38 mm.

Stent Endeavor (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos)

En los últimos años se han publicado los resultados a 4 y 5 años del estudio ENDEAVOR I, *first in man* y II (Endeavor frente Driver). Se han presentado los resultados a 3 años del estudio ENDEAVOR III (Endeavor frente a Cypher) y IV (Endeavor frente a Taxus Express) y se han publicado los resultados a 1 año del registro E-Five. Con el Endeavor Resolute, que incorpora el copolímero BioLinx con zotarolimus, se ha publicado el seguimiento angiográfico y clínico a 1 año.

TABLA 2. Estudios aleatorizados o registros con impacto de los SFA de segunda generación aparecidos en los últimos 3 años

Estudios	Stent	Tipo	Pacientes	Lesión	Seguimiento (años)	TLR	TLR	MACE	MACE
SPIRIT II	Xience V/ Taxus Express			Lesiones <i>de novo</i> , < 28 mm, 2,5-3,75 mm	3	TLR X 4,6	10,1	MACE X 7,2	15,9
SPIRIT III	Xience V/ Taxus Express	EA	1.002	Lesiones <i>de novo</i> , < 28 mm, 2,5-3,75 mm	2	6,1	11,3	7,7	13,8
SPIRIT IV	Xience V/ Taxus Express	EA	3.687	Máximo 3 lesiones <i>de novo</i> , < 28 mm, 2,5-4,25 mm	1	2,1	4,6	4,2	6,8
COMPARE I	Xience V/ Taxus Liberté	EA	1.800	Todo tipo de lesiones/paciente	1			4,9	8,2
ENDEAVOR I	Endeavor Sp	FM	100	Lesión «simple»	5	TLR E 3,1		MACE E 7,2	
ENDEAVOR II	Endeavor Sp/Driver	EA	1.197	Lesión «simple»	4	7,2	15,8	13,4	22,1
ENDEAVOR III	Endeavor Sp/Cypher	EA	436	Lesión «simple»	3	7,6	4,5	11,5	14,5
ENDEAVOR IV*	Endeavor S/ Taxus Express	EA	1.548	Lesión «simple»	3	6,5	6	11,4	13,8
Registro E-FIVE	Endeavor Sp	R	8.314	Todo tipo de lesiones/paciente	1	4,5		7,5	
RESOLUTE	Endeavor Resolute	FM	139	Lesiones <i>de novo</i> < 27 mm, ≥ 2,5 mm	2	1,5		10	
TAXUS ATLAS	Taxus Liberté/ Taxus Express	C	1.832	Lesiones <i>de novo</i> 10-28 mm, vasos de 2,5-4 mm	1	TVR TLI 9,2	8,9	MACE TLI 12,5	12,3
TAXUS PERSEUS	Taxus Element/ Taxus Express	EA	1.262	Lesiones <i>de novo</i> vasos ≥ 2,75 mm, ≤ 28 mm	1	TLR TEI 3,8	4,5	MACE TEI 7,4	7,7
PICO ELITE	SFA, Pico elite	R	365	Lesiones <i>de novo</i> , mundo real	6 meses	TLR 2,7	TLR	MACE 3,6	MACE
IRIST-I	Stent IRIST (simvastatina)/SM	EA	117	Lesiones <i>de novo</i> (3 mm, ≤ 18 mm)	9 meses	4,3	11,4	7,1	11,4

C: estudio que compara el *stent* en estudio frente a grupo control de pacientes seleccionados de estudios previos; EA: estudio aleatorizado; FM: *first in man*; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; R: registro; SFA: *stent* farmacoactivo; SM: *stent* metálico; TLR: nueva revascularización de la lesión diana.

*Resultados a 3 años presentados por el Dr. Gregg Stone en el congreso TCT (San Francisco, septiembre de 2009).

Stent Endeavor Resolute (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos)

El primer estudio en humanos con el nuevo SFA de Medtronic, que incorpora el copolímero BioLinx con zotarolimus, es el denominado Resolute, que incluye a 139 pacientes con lesiones *de novo*. La pérdida tardía fue de $0,22 \pm 0,27$ mm. Los MACE a 1, 6, 9 y 12 meses fueron el 4,3, el 4,3, el 7,2 y el 8,7%, respectivamente. El procedimiento tuvo éxito en todos los casos. A 9 meses, las tasas de TLR, fracaso de la lesión tratada (TFL) y trombosis del *stent* fueron del 9%, el 6,5% y 0, respectivamente¹⁰. Finalmente, a 2 años, las tasas de TLR, TVR, TFL y MACE fueron del 1,4, el 1,4, el 7,9 y el 10%, respectivamente. No hubo ninguna trombosis tardía ni muy tardía¹¹.

El estudio Resolute III es un estudio de no inferioridad que aleatorizó a 2.300 pacientes y lesiones del mundo real para comparar el *stent* Endeavor Resolute con el Xience V en cuanto a muerte cardíaca, IM y TLR a 1 año. Este estudio se inició en

abril de 2008. Se esperan los primeros resultados para mayo de 2010 (clinicaltrials.gov).

Stents Taxus y Promus Element (Boston Scientific Corporation; Natick, Massachusetts, Estados Unidos)

Ya se ha comentado que la novedad más destacada de estos *stents* es la nueva plataforma de cromo-platino y se han descrito sus características y potenciales ventajas.

En cuanto al *stent* Taxus Element, se está llevando a cabo dentro del programa PERSEUS, que evalúa la eficacia y la seguridad de este *stent*, un estudio de no inferioridad que incluye a 1.262 pacientes aleatorizados 3:1 a Taxus Element frente a Taxus Express. Los resultados a 1 año, que incluyen un 25% de pacientes diabéticos y un 65% de lesiones tipo B/C, muestran la no inferioridad del *stent* Taxus Element frente al Express, con tasas de FLT (el 5,6 frente al 6,1%; $p = 0,78$), MACE (el 7,4

frente al 7,7%; $p = 0,86$), TLR (el 3,8 frente al 4,5%; $p = 0,6$) y trombosis del *stent* (el 0,4 frente al 0,3%; $p > 0,9$) (información facilitada por Boston Scientific y disponible en su página *web*).

Con relación al *stent* Promus Element, el PLATINIUM es un estudio aleatorizado que compara Promus Element con el Promus (Xience V) en aproximadamente 1.729 pacientes con un máximo de dos lesiones *de novo*. Este estudio se inició en enero de 2009, se realizará un seguimiento a 5 años y se esperan los primeros resultados en octubre de 2010 (clinicaltrial.gov).

TERCERA O «SIGUIENTE» GENERACIÓN DE STENTS FARMACOACTIVOS

En la tabla 3 se dispone de un resumen de los principales *stents* de última generación distribuidos en tres grupos: *stents* con polímero biodegradable,

stents metálicos (SM) sin polímero —que a su vez se dividen en dos grupos: SFA sin polímero y *stents* bioactivos— y *stents* biodegradables.

Stents con polímero biodegradable

Los dos más estudiados son el Nobori y el Biomatrix Flex. Ambos tienen en común el fármaco biolimus A9 y el polímero bioadegradable PLA en la cara abluminal del *stent*, que deja un *stent* metálico libre de fármaco y polímero a los 6-9 meses del implante.

Biomatrix (Biosensors, Morges, Suiza)

En el estudio multicéntrico y aleatorizado LEADERS¹², se evalúa la no inferioridad del *stent* Biomatrix Flex frente al Cypher Select™ en 1.707 pacientes del mundo real. El *stent* Biomatrix Flex

TABLA 3. Tercera o «siguiente» generación de *stents* farmacoactivos

Tipo de <i>stent</i> /nombre	Empresa (país)	Fármaco	Plataforma	Estudios	Marca CE
Stents con polímero biodegradable					
NOBORI	Terumo (Japón)	Biolimus A9	Acero inoxidable	NOBORI I: fase 1 y 2. NOBORI II (registro)	Sí
Biomatrix/Bioam. Flex*	Biosensors (Suiza)	Biolimus A9	Acero inoxidable	Stealth, Leaders*	Sí
JacTAX Liberté	Boston Scientific (Estados Unidos)	Paclitaxel	Acero inoxidable	JACTAX, JACTAX LD (np)	No
Labcoat Element	Boston Scientific (Estados Unidos)	Paclitaxel	Cromo-platino		No
JacPro/Evolution	Boston Scientific (Estados Unidos)	Everolimus	Cromo-platino		No
NEVO	Cordis (Estados Unidos)	Biolimus A9	Cromo-cobalto	NEVO RES- I, II (np)	No
AXXESS	DebaX (Estados Unidos)	Biolimus A9	Nitinol	AXXESS PLUS, DIVERGE	Sí
Xtent	Menlo (Estados Unidos)	Biolimus A9	Cromo-cobalto	CUSTOM I, II	Sí
INFINIUM/INFIN CORE™	Sahajanad (India)	Paclitaxel	Acero inoxidable/ cromo-cobalto	SIMPLE I, II (registro)	Sí
SUPRALIMUS	Sahajanad (India)	Sirolimus	Acero inoxidable	SERIES I, PAINT (np)	No
Stents metálicos sin polímero					
SFA sin polímero					
VESTASsync	MIV Therap (Estados Unidos)	Sirolimus	Acero inoxidable	«FIM». VESTASync I	No
Yukon	Translumina (Alemania)	Rapamicina	Acero inoxidable	ISAR-TEST. <i>In real world</i>	Sí
BioFreedom	Biosensors (Suiza)	Biolimus A9	Acero inoxidable		No
Coroflex Please	B. Braun (Alemania)	Paclitaxel	Acero inoxidable	PECOPS-I, II	Sí
Optima	Sorin (Italia)	Tacrolimus	Acero inoxidable	Registro OPTIMA (np)	Sí
Bioactivos					
Genous	OrbusNeich (Estados Unidos)	Anti CD34	Cromo-cobalto	HEALING-FIM, HEALING II, GENIUS-STEMI, GENAMI, e-HEALING, HEALING IIb, TRIAS	
Titan-2	Hexacath (Francia)	Titanium NO	Acero inoxidable	TINOX, TITAX-AMI 1, 2a	Sí
Catania	CeloNova BioScience (Estados Unidos)		Cromo-cobalto	CATANIA-FIM ATLANTA	Sí
Stents biodegradables					
Poliméricos					
BVS stent	Abbot Vascular (Estados Unidos)	Everolimus	Poly-L-Lactide	ABSORB	No
Igaki-Tamai	Kyoto Medical (Japón)		Poly-L-Lactic acid		No
IDEAL	Bioabsorbable Th. (Estados Unidos)		Polymer salicylate		No
REVA stent	REVA Medical. Boston Scientific Corp. (Estados Unidos)		Polymer tyrosine-derived polycarbonate	RESORB	No
Metálicos					
AMS-1	Biotronik (Alemania)		Magnesium alloy	PROGRESS-AMS	No

CE: certificado de conformidad europea; NO: óxido nítrico.

fue comparable al Cypher Select en cuanto al objetivo primario combinado MACE a 9 meses (el 9 frente al 11%; $p = 0,003$ para no inferioridad y $p = 0,39$ para superioridad) y TVR (el 4,4 frente al 5,5%; $p = 0,29$). Asimismo el Biomatrix fue no inferior al Cypher con relación al porcentaje de estenosis en el *stent* a los 9 meses (el 20,9 frente al 23,3%; diferencia, $-2,2\%$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, -6 a $1,6$); $p = 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,26$ para superioridad). Recientemente se han publicado los resultados de los subgrupos de este estudio en relación con lesiones largas (< 20 mm) y en vasos de pequeño calibre ($\leq 2,75$ mm). En total y en cada grupo, como era de esperar, los resultados fueron peores pero comparables.

Stent Nobori (Terumo Corporation, Tokio, Japón)

El estudio³ Nobori 1 fase 2 de no inferioridad frente a Taxus Liberté incluyó a 243 pacientes de 29 centros. A los 9 meses, el *stent* Nobori se mostró superior en cuanto al objetivo primario, con una pérdida luminal tardía del *stent* de $0,11 \pm 0,3$ mm frente a $0,32 \pm 0,5$ mm; $p < 0,01$ para no inferioridad y superioridad, así como para los objetivos secundarios: reestenosis (el 0,7 frente al 6,2%; $p = 0,02$), volumen de hiperplasia neointimal medida por ultrasonidos del 2,2 frente al 8,9% ($p < 0,02$), MACE (el 4,6 frente al 5,6%), tasa de trombosis del *stent* (0 frente al 4,4%) y TLR guiada por isquemia (0 frente al 2,2%). Otros estudios pendientes de finalizar la inclusión o el seguimiento son el Nobori II (registro del mundo real), el ISAR-TEST6 (Nobori frente Xience V) y el COMPARE II (Nobori frente a *stent* de everolimus).

Stents con polímero biodegradable pendientes de la marca CE

Nevo (Cordis Corp., Johnson and Johnson, Estados Unidos)

Se han iniciado dos estudios, el NEVO-RES-II (estudio de eficacia y seguridad) y el NEVO-RES-I (estudio aleatorizado, comparado con Taxus Liberté) (clinicaltrial.gov).

JacTAX LD (Boston Scientific, Estados Unidos)

Con el *stent* JacTAX se han iniciado dos estudios. El primero es el Jactax (Drug Eluting stent trial), no aleatorizado, que incluye a 100 pacientes de diez centros europeos y compara sus resultados con los del estudio del *stent* Taxus Atlas (clinicaltrial.gov). El segundo es el estudio JacTAX LD (Drug Eluting stent trial), estudio aleatorizado que

compara este nuevo *stent* con el Taxus Liberté (clinicaltrial.gov).

Stents metálicos sin polímero (SFA sin polímero/stents bioactivos)

Ya hemos comentado que este grupo se puede clasificar a su vez en SFA sin polímero, pero con el fármaco «clásico» (p. ej., los *stents* VESTAsync, Yukon y Optima), y *stents* metálicos bioactivos, con novedosos recubrimientos con propiedades antitrombóticas, proreendotelizantes, antiinflamatorias, etc., pero que no liberan los «clásicos» fármacos inhibidores de la proliferación neointimal tipo sirolimus o análogos y taxanos (p. ej., los *stents* Genous, Titan-2 y Catania). En la tabla 3 se resumen las características principales y los resultados de estos *stents*.

Stents farmacoactivos sin polímero

El *stent* Yukon DES® (Translumina GmbH, Hechingen, Alemania) ya se ha descrito previamente⁵. Recientemente se presentaron los resultados a 1 año de este *stent* comparado con el Taxus, pero en pacientes y lesiones no seleccionados del mundo real. Se observaron peores tasas de MACE (el 35,1 frente al 16,6%; $p = 0,001$), debido a peores tasas de TLR (el 13,7 frente al 4,4%; $p = 0,005$). No se informó de trombosis del *stent* Yukon y fue del 0,5% con el *stent* Taxus, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa¹⁴.

Stents metálicos sin polímero (bioactivos)

Englobamos en este grupo los *stents* metálicos con novedosos recubrimientos, no poliméricos, con propiedades antitrombóticas, proreendotelizantes, antiinflamatorias, etc., pero que no liberan fármacos antiproliferativos.

El mejor ejemplo sería el *stent* Genous (Orbus Neich, Fort Lauderdale, Florida, Estados Unidos); 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 (CPE) tienen este antígeno de superficie y son atraídas y capturadas por los anticuerpos del *stent*, lo que favorece y acelera su endotelización.

El estudio HEALING II confirmó y extendió los resultados iniciales del HEALING FIM, en 63 pacientes con lesiones *de novo*. Los MACE (muerte cardíaca, IM, TLR) a 18 meses fueron el 7,9%, con tasa de TLR del 6,3%. No hubo eventos trombóticos, a pesar de sólo 1 mes de doble antiagregación.

La pérdida luminal tardía en el *stent* a 6 meses fue de $0,78 \pm 0,39$ mm, y se produjo una regresión a 18 meses de $0,59 \pm 0,31$ mm⁴.

El estudio GENIUS-STEMI¹⁵ aleatorizó a 100 pacientes a *stent* Genous o *stent* metálico de cromo-cobalto. A 6 meses, las tasas (Genous/SM) de TLR fueron del 14 frente al 4% ($p = 0,04$); las de IM, el 6 frente al 2% (diferencia no significativa); la de muerte cardíaca, el 4% en ambos, y la de MACE, el 24 frente al 10% ($p = 0,03$). La pérdida luminal fue de $0,89 \pm 0,59$ frente a $0,79 \pm 0,47$ mm. Resultados parecidos se observaron en el estudio GENAMI.

Del registro e-HEALING se dispone de los resultados de 3.196 pacientes a 1 año, con tasas de TLR del 5% y MACE (muerte cardíaca, IM, TLR) del 8,5%.

Stents biodegradables o reabsorbibles

En el apartado «Novedades en plataformas» se describen las características y las limitaciones actuales de este grupo de *stents*. Existen dos grupos de materiales utilizados en este tipo de *stent*: los contruidos a partir de biopolímeros orgánicos (*stents* poliméricos biodegradables) y los hechos de metales corrosibles (*stents* metálicos biodegradables)³. Sin embargo, hasta la fecha ninguno de estos materiales/*stents* ha sido capaz de conseguir un buen equilibrio entre la biocompatibilidad, la cinética de degradación necesaria para proporcionar un soporte adecuado que limite el retroceso elástico o *recoil* durante el tiempo suficiente y la inflamación. En la tabla 3 se resumen los principales *stents* de este grupo, así como sus estudios.

CONCLUSIONES

Como se ha podido comprobar en este artículo, el campo de los SFA, al igual que el campo tecnológico en el mundo moderno, está en continua evolución y avanza a una velocidad vertiginosa.

Respecto a la primera generación de SFA, la segunda generación clásica se ha mostrado, sin entrar en detalles, al menos comparable o más eficaz, sobre todo gracias a una reducción de la tasa de TLR a medio plazo y por tener un mejor perfil de seguridad (trombosis del *stent*) en pacientes y lesiones del mundo real. Sin embargo, las empresas responsables de la primera generación ya están presentando sus versiones mejoradas, como Taxus y Promus Element y Nevo. Pero las de la segunda generación no se quedan atrás y también presentan sus mejoras, sobre todo en lo referente a la plataforma (Xience Prime), pero también en el polímero (copolímero Biolink), Endeavor Resolute, así como en la plataforma, Stent Integrity. Todas estas me-

joras se tendrían que traducir en mejoras en los resultados clínicos en próximos estudios.

Otra línea de investigación se centra en el grupo de los *stents* con polímero biodegradable. En este grupo, los dos más estudiados (Nobori y BioMatrix Flex) se han demostrado comparables a 9 meses; en el caso del *stent* BioMatrix, comparado con el Cypher y el Nobori, ha mostrado ser superior al *stent* Taxus Liberté. Al mismo tiempo, Cordis y Boston Scientific presentan sus nuevos prototipos con polímero biodegradable y plataformas de cromo-cobalto y cromo-platino, potencialmente mejores que las de acero inoxidable. Sin embargo, los próximos estudios deberán demostrar si lo que parece en teoría una ventaja es en la práctica un hecho y si esta nueva combinación es mejor que la previa.

Finalmente, hay otras dos líneas de investigación con más futuro que presente pero que, como concepto, son tremendamente atractivas. La primera se centra en lo que se llama la tecnología de superficie. En el primer subgrupo de SFA libres de polímero hemos observado ya algunas sombras iniciales, como los resultados del *stent* Yucon (rapamicina) que, si bien se mostró comparable al *stent* Taxus a los 6 meses, a 1 año se ha mostrado inferior, con mayores tasas de MACE y TLR. En cambio, en el grupo de los llamados *stents* bioactivos, los resultados iniciales son prometedores con los *stents* Genous, Titan2¹⁶ y Catania, sobre todo en cuanto a la tasa de trombosis del *stent*, aunque con margen de mejora en lo que respecta a la eficacia-TLR (en general, superior a la de un *stent* metálico, pero inferior la de un SFA) y la plataforma, ya que, excepto el Catania, la plataforma común a todos ellos es la de acero inoxidable.

El futuro está en los *stents* biodegradables, pero debemos esperar y ver si en los próximos años superan las limitaciones iniciales respecto a proporcionar al vaso un soporte adecuado el tiempo necesario, así como a inhibir de forma eficaz la hiperplasia neointimal inherente al implante del *stent*.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R. Future directions in stenting. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1-6.
2. Nakazawa G, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. A review of current devices and a look at new technology: drug-eluting stents. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6:33-42.
3. Ramcharitar S, Serruys PW. Fully biodegradable coronary stents. Progress to date. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8:305-14.

4. Duckers HJ, Soullié T, Den Heijer P, Rensing B, De Winter RJ, Rau M, et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *EuroIntervention*. 2007;3:350-8.
5. Serra A, Miranda-Guardiola F, Venegas R. Análisis y características de los *stents* farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:E8-28.
6. O'Brien B, Carroll W. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. *Acta Materialia*. 2009;5:945-58.
7. Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, Topoleski LD, Schmitz KP. A comparison of the mechanical performance characteristics of seven drug-eluting stent systems. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:350-60.
8. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al, for the SPIRIT IV Investigators. TCT 2009 abstract: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents: one-year clinical outcomes from the SPIRIT IV trial. *Am J Cardiol* 2009;140:XV.
9. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, Van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-9.
10. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al, for the RESOLUTE Investigators. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:977-85.
11. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al, for the RESOLUTE Investigators. Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. *EuroIntervention*. 2010;5:692-7.
12. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372:1163-73.
13. Chevalier B, Silber S, Park SJ, Garcia E, Schuler G, Suryapranata H, et al. NOBORI 1 Clinical Investigators. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial —Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:188-95.
14. Ruef J, Störger H, Schwarz F, Haase J. Increased restenosis rates 12 months after coronary implantation of the sirolimus-eluting YUKON —choice stent compared to the paclitaxel-eluting TAXUS stent. *Clin Cardiol*. 2010;33:E33-8.
15. Cervinka P, Bystron M, Spacek R, Kvasnak M, Jakabcin J. Randomized comparison of Genous stent versus Chromium-Cobalt stent for treatment of ST elevation myocardial infarction. 6 months clinical angiographic and IVUS follow-up. GENIUS-STEMI trial. Presentado en: ACC I2 Summit 2009. Orlando, 28 de marzo de 2009.
16. Karjalainen PP, Annala AP, Ylitalo A, Vahlberg T, Airaksinen KE. Long-term clinical outcome with titanium-nitride-oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *Int J Cardiol*. 2009 Abril 27 [Epub ahead of print].