

Puesta al día: Innovación en cardiología (V)

Avances en el tratamiento mediante intervención coronaria percutánea: el *stent* del futuro

Takashi Muramatsu^a, Yoshinobu Onuma^a, Yao-Jun Zhang^a, Christos V. Bourantas^a, Alexander Kharlamov^a, Roberto Diletti^a, Vasim Farooq^a, Bill D. Gogas^b, Scot Garg^c, Hector M. García-García^a, Yukio Ozaki^d y Patrick W. Serruys^{a,*}

^aThoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

^bDepartment of Interventional Cardiology, Andreas Gruentzig Cardiovascular Center, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

^cDepartment of Cardiology, East Lancashire, NHS Trust, Lancashire, Reino Unido

^dDepartment of Cardiology, Fujita Health University, Toyoake, Japón

RESUMEN

Palabras clave:

Estructura bioabsorbible
Enfermedad coronaria
Stent liberador de fármaco
Tratamiento de reparación vascular

Los *stents* liberadores de fármacos de primera generación han reducido considerablemente las reestenosis en el *stent* y han ampliado las aplicaciones de las intervenciones coronarias percutáneas en el tratamiento de la enfermedad coronaria. El polímero es parte integrante de los *stents* liberadores de fármacos, ya que controla la liberación de un fármaco antiproliferativo. La principal preocupación respecto a los *stents* liberadores de fármacos de primera generación con polímeros permanentes —la trombosis del *stent*— se ha debido a la hipersensibilidad local, la cicatrización tardía del vaso y la disfunción endotelial. Esto ha llevado al desarrollo de *stents* liberadores de fármacos de nueva generación con polímeros biodegradables o incluso sin polímero. En ensayos clínicos recientes se ha observado la seguridad y la eficacia de los *stents* liberadores de fármacos con polímero biodegradable, que han mostrado una reducción demostrada de la trombosis de *stent* muy tardía, comparados con los de primera generación. Sin embargo, el concepto de utilizar prótesis metálicas permanentes tiene importantes inconvenientes, como la presencia de un cuerpo extraño en el interior de la arteria coronaria nativa, que causa inflamación vascular y neoaterosclerosis e impide también el restablecimiento de la función vasomotora del segmento tratado con el *stent*. Para superar esas limitaciones, se han introducido las estructuras de base bioabsorbible, que proporcionan un armazón temporal y luego al desaparecer liberan el vaso tratado de la jaula que le imponían. En este artículo de puesta al día se presenta el estado actual de estas nuevas tecnologías y se resaltan sus perspectivas futuras en cardiología intervencionista. © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Progress in Treatment by Percutaneous Coronary Intervention: The Stent of the Future

ABSTRACT

Keywords:

Bioresorbable scaffold
Coronary artery disease
Drug-eluting stent
Vascular reparative therapy

First generation drug-eluting stents have considerably reduced in-stent restenosis and broadened the applications of percutaneous coronary interventions for the treatment of coronary artery disease. The polymer is an integral part of drug-eluting stents in that, it controls the release of an antiproliferative drug. The main safety concern of first generation drug-eluting stents with permanent polymers—stent thrombosis—has been caused by local hypersensitivity, delayed vessel healing, and endothelial dysfunction. This has prompted the development of newer generation drug-eluting stents with biodegradable polymers or even polymer-free drug-eluting stents. Recent clinical trials have shown the safety and efficacy of drug-eluting stents with biodegradable polymer, with proven reductions in very late stent thrombosis as compared to first generation drug-eluting stents. However, the concept of using a permanent metallic prosthesis implies major drawbacks, such as the presence of a foreign material within the native coronary artery that causes vascular inflammation and neoatherosclerosis, and also impedes the restoration of the vasomotor function of the stented segment. Bioresorbable scaffolds have been introduced to overcome these limitations, since they provide temporary scaffolding and then disappear, liberating the treated vessel from its cage. This update article presents the current status of these new technologies and highlights their future perspectives in interventional cardiology.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Department of Interventional Cardiology, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Ba583, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, Países Bajos.

Correo electrónico: p.w.j.c.serruys@erasmusmc.nl (P.W. Serruys).

Abreviaturas

EBA: estructura bioabsorbible
IM: infarto de miocardio
MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
PLT: pérdida luminal tardía
SLF: *stent* liberador de fármaco
SLS: *stent* liberador de sirolimus
SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento
TS: trombosis en el *stent*

INTRODUCCIÓN

Los *stents* coronarios se desarrollaron inicialmente a mediados de la década de los ochenta para superar las limitaciones inherentes a la angioplastia con balón, como la retracción elástica y la oclusión del vaso en la fase aguda, así como el remodelado constrictivo y la reestenosis en la fase tardía¹⁻³. En la década de los noventa, esta tecnología pasó a ser ampliamente aceptada como una estrategia terapéutica prometedora para los pacientes con enfermedad coronaria, después del ensayo *Belgian Netherlands Stent*, que demostró la superioridad de los *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR) respecto a la angioplastia con balón⁴. Aunque la implantación de *stents* coronarios mejoró los resultados angiográficos y la evolución clínica, la hiperplasia de neointima y la reestenosis continuaron siendo limitaciones importantes de esta tecnología⁵. Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) se desarrollaron para reducir al mínimo la hiperplasia de la neointima y, por lo tanto, la necesidad de nuevas revascularizaciones. En los primeros ensayos fundamentales con fines de registro de los SLF de primera generación, se obtuvieron resultados excelentes en cuanto a la reducción de la reestenosis en el *stent*, de manera que estos dispositivos sustituyeron rápidamente a los SMSR^{6,7}. En 2006 se plantearon algunos motivos de preocupación respecto a la seguridad de los SLF tras la aparición de trabajos que relacionaban su uso con un aumento del riesgo de trombosis en el *stent* (TS)^{8,9}. Los SLF de primera generación, con polímeros permanentes, se han asociado a un retraso de la endotelización, disfunción endotelial y reacciones de hipersensibilidad local, que han dado lugar a un aumento del riesgo de TS y a la necesidad de prolongar el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble^{10,11}.

Los SLF de nueva generación, con unos puntales de fijación (*struts*) más delgados y polímeros más biocompatibles, han mejorado considerablemente su perfil de seguridad¹²⁻¹⁵. Sin embargo, sigue preocupando la presencia de polímeros persistentes, puesto que la evidencia obtenida en estudios en animales y humanos sigue apuntando a que estos polímeros persistentes pueden causar inflamación continua de la pared arterial y retraso en la cicatrización vascular, procesos que posteriormente pueden participar en el desencadenamiento de la TS y la reestenosis tardía en el *stent* (es decir, el fenómeno de puesta al día tardía)¹⁶. Los SLF de nueva generación, con un recubrimiento de polímeros biodegradables, aportan la atractiva combinación de una liberación controlada del fármaco junto con una biodegradación del polímero, que se convierte en monómeros inertes. Una vez completada la biodegradación, solamente persiste un «SMSR», con lo que se reduce el riesgo a largo plazo asociado a la presencia de un polímero permanente¹⁷. Una extensión de este concepto ha llevado al desarrollo de nuevos SLF que carecen completamente de polímero o que usan nuevos tipos de recubrimiento. Además, se han desarrollado armazones metálicos (p. ej., de magnesio) y poliméricos bioabsorbibles, que inicialmente salvaguardan la permeabilidad del vaso tratado y luego desaparecen. El objetivo

de este artículo es presentar una revisión de las nuevas tecnologías de *stents* que se encuentran en este momento en fase de investigación clínica y comentar las perspectivas futuras existentes en el campo de la cardiología intervencionista.

STENTS METÁLICOS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE NUEVA GENERACIÓN

Stents liberadores de fármacos con polímeros biodegradables

Los recubrimientos de polímeros biodegradables facilitan la liberación del fármaco hacia la pared vascular y luego se reabsorben sin dejar secuelas a largo plazo. Desde su introducción en 2004¹⁸, se han desarrollado muchos SLF con polímeros biodegradables, sobre todo después de que se planteara la hipótesis de que esta tecnología podría reducir el riesgo de la TS muy tardía (TSMT), un evento adverso asociado a los SLF con polímeros persistentes. El ensayo aleatorizado ISAR-TEST 4 se llevó a cabo para verificar la no inferioridad de un *stent* liberador de rapamicina (SLR) con polímero biodegradable (Yukon Choice PC, Translumina; Hechingen, Alemania) respecto a un SLF con un polímero persistente, el *stent* liberador de sirolimus (SLS) de primera generación Cypher o el *stent* liberador de everolimus (SLE) de segunda generación Xience V, en lo relativo a los resultados clínicos. Se reclutó para el ensayo a un total de 2.603 pacientes. En un seguimiento a 3 años, no hubo diferencias significativas en el objetivo combinado que incluía la muerte cardiaca, el infarto de miocardio (IM) del vaso diana y la revascularización de la lesión diana (RLD) (SLR frente a SLF, el 20,1 frente al 20,9%; $p = 0,59$) ni en la incidencia de la TS definitiva/probable (el 1,4 frente al 1,9%; $p = 0,51$)¹⁹. Será necesario un seguimiento clínico a más largo plazo para evaluar la posible superioridad del SLR respecto a los SLF tradicionales en cuanto a la reducción del riesgo de TSMT.

Stent liberador de biolimus con polímero biodegradable

El biolimus A9 es un fármaco de la clase *-limus*, semisintético y diseñado para la aplicación en *stents* con una potencia similar a la del sirolimus, pero es 10 veces más lipófilo. Se basa en una inmersión a una concentración de 15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$ en un polímero biodegradable de ácido poliláctico que recubre la superficie abluminal del *stent*. El ácido poliláctico se libera conjuntamente con el biolimus y se metaboliza por completo hasta dar lugar a dióxido de carbono y agua en un periodo de 6-9 meses. La plataforma del *stent* de acero inoxidable tiene un grosor del *strut* de fijación de 112 μm , con un diseño de cuadratura. En la actualidad, las plataformas de *stents* que emplean esta tecnología son las de BioMatrix Flex (Biosensors Inc.; Singapur), NOBORI (Terumo Corp.; Tokio, Japón) y Axxess (Biosensors Inc.).

En el ensayo LEADERS, se ha puesto de relieve que el *stent* BioMatrix no es inferior al SLS Cypher con polímero persistente de primera generación por lo que respecta al objetivo combinado de muerte cardiaca, IM y revascularización del vaso diana por isquemia a los 12 meses de seguimiento (BioMatrix frente a Cypher, el 10,6 frente al 12,0%; $p = 0,37$)²⁰. Esta no inferioridad se ha confirmado recientemente en un seguimiento a 5 años²¹. Es importante señalar que el *stent* BioMatrix mostró una incidencia significativamente inferior de TSMT definitiva en un seguimiento a 5 años ((hazard ratio = 0,26 [0,10-0,68]). Un análisis combinado de los ensayos aleatorizados ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 y LEADERS puso de relieve también que los SLF con polímeros biodegradables se asociaban a riesgos de TSMT e IM inferiores que los de los SLS Cypher²². El ensayo LEADERS no sólo aportó la primera evidencia de mejor resultado clínico que con los SLF de primera generación,

Tabla 1

Cuadro general de los *stents* liberadores de fármacos con polímero biodegradable que están en fase de investigación clínica o ya se comercializan fuera de Estados Unidos

Stent liberador de fármaco (fabricante)	Fármaco (dosis)	Plataforma de stent	Grosor de strut/ recubrimiento (μm)	Polímero	Biodegradación del polímero (meses)	Cinética de liberación del fármaco, % (días)	Estudio (n)	Seguimiento angiográfico (meses)	Pérdida luminal tardía en el stent (mm)	Reestenosis binaria (%)	Estado actual
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biolimus A9 (15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Al	112/10	PLA abluminal	6-9	45 (30)	LEADERS (857)	9	0,13	20,9	CE obtenida
NOBORI (Terumo)	Biolimus A9 (15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Al	112/10	PLA abluminal	6-9	45 (30)	NOBORI 1 (153)	9	0,11	0,7	CE obtenida
Axxess (Biosensors)	Biolimus A9 (22 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Nitinol	152/15	PLA abluminal	6-9	45 (30)	DIVERGE (302)	9	RP, 0,29; RL, 0,29	RP, 2,3; RL, 4,8	CE obtenida
Supralimus (Sahajanand Medical)	Sirolimus (125 $\mu\text{g}/19\text{ mm}$)	Al	80/4-5	PLLA-PLGA-PCL-PVP	7	100 (48)	SERIES I (100)	6	0,09	0,0	CE obtenida
Infinium (Sahajanand Medical)	Paclitaxel (122 $\mu\text{g}/19\text{ mm}$)	Al	80/4-5	PLLA-PLGA-PCL-PVP	7	50 (9-11)	SIMPLE II (111)	9	0,54	8,3	CE obtenida
BioMime (Meril Life Science)	Sirolimus (1,25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Co-Cr	65/2	PLLA+PLGA	NP	100 (30)	MERIT II (242)	8	0,11	5,0	CE obtenida
Orsiro (Biotronik)	Sirolimus (1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Co-Cr	60/7	PLLA con capa de carburo de silicio	NP	50 (30)	BIOFLOW I (30)	9	0,05	0,0	CE obtenida
DESyne BD (Elixir Medical)	Novolimus (65 $\mu\text{g}/14\text{ mm}$)	Co-Cr	81/<3	PLA abluminal	6-9	90 (90)	EXCELLA BD (115)	6	0,12	0,0	CE obtenida
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus (DS, 113 $\mu\text{g}/20\text{ mm}$; MD, 56 $\mu\text{g}/20\text{ mm}$)	Pt-Cr	71/3	Cubierta de PLGA abluminal	3	50 (60)	EVOLVE (DS, 92; MD, 99)	6	DS, 0,10; MD, 0,13	DS, 2,3; MD, 1,1	CE obtenida
MiStent (Micell)	Sirolimus (NP)	Co-Cr	64/3-5 (luminal), 10-15 (abluminal)	PLGA	3	50 (30)	DESSOLVE II (121)	9	0,27	4,9	Presentado para la obtención de CE
Excel (JW Medical Systems)	Sirolimus (195-376 $\mu\text{g}/\text{stent}$)	Al	119/15	PLLA	6-9	NP	Registry (2.077)	6	0,21	3,8	Evaluación en curso
Firehawk (MicroPort Medical)	Sirolimus (3 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Co-Cr	NP	PDLLA abluminal (llenado de surcos)	9	90 (90)	TARGET I (199)	9	0,13	1,0	Evaluación en curso
NOYA (Medfabor Beijing Medical)	Sirolimus (8,8 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Co-Cr	81/6	PDLLA	NP	80 (30)	NOYA I (150)	9	0,11	4,2	Evaluación en curso
Inspiron (Sctech)	Sirolimus (56 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Co-Cr	75/5	PLLA+PLGA abluminal	6-9	80 (30)	INSPIRON I (38)	6	0,22	3,9	Evaluación en curso
Tivoli (Essen Technology)	Sirolimus (8 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	Co-Cr	80/6	PLGA	3-6	80 (28)	I-Love-IT (168)	8	0,25	5,7	Evaluación en curso
BuMA (SinoMed)	Sirolimus (1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Al	100	PLGA	NP	100 (30)	PANDA-1 (113)	9	0,24	NP	Evaluación en curso
Svelte (Svelte)	Sirolimus (130 $\mu\text{g}/18\text{ mm}$)	Co-Cr	81/6	Recubrimiento de portador basado en aminoácidos	12	NP	DIRECT FIM (30)	6	0,15	NP	Evaluación en curso

Al: acero inoxidable; CE: *Conformité Européenne*; Co-Cr: cobalto-cromo; DS: dosis estándar; MD: mitad de dosis; NP: no procede; PCL: poli-L-lactato-co- ϵ -caprolactona; PDLLA: ácido poli-D,L-láctico; PLA: ácido poliláctico; PLGA: poli-lactato-co-glucolato; PLLA: ácido poli-L-láctico; Pt-Cr: platino-cromo; PVP: polivinilpirrolidona; RL: rama lateral; RP: rama principal.

sino que constituye también la prueba de concepto respecto a los SLF con polímeros biodegradables.

Stent liberador de everolimus con polímero biodegradable: stent SYNERGY

El SYNERGY (Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos) consta de un *strut* delgado ($74\ \mu\text{m}$), una plataforma de platino-cromo que libera everolimus a partir de un polímero de polilactato-cohidroxiacetato bioabsorbible aplicado a la superficie abluminal. En el ensayo aleatorizado EVOLVE, se comparó la seguridad y la eficacia de dos formulaciones de dosis (dosis estándar [DS], $113\ \mu\text{g}/20\ \text{mm}$, y mitad de dosis [MD], $56\ \mu\text{g}/20\ \text{mm}$) del *stent* SYNERGY con las del SLE con polímero persistente PROMUS Element (Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos)²³. Se incluyó a un total de 291 pacientes en la asignación aleatoria (en una proporción 1:1:1) a los dispositivos SYNERGY, SYNERGY MD y SLE. El objetivo principal fue la tasa de fallos en la lesión diana (FLD) a 30 días, definidos como la combinación de muerte cardíaca, IM relacionado con el vaso diana y RLD. Los FLD se produjeron en el 3,1, el 1,1 y el 0% de los pacientes de los grupos tratados con los *stents* SYNERGY, SYNERGY MD y SLE respectivamente. La pérdida luminal tardía (PLT) en el *stent* a los 6 meses fue de 0,10 mm con el SYNERGY, 0,13 mm con el SYNERGY MD y 0,15 mm con el SLE ($p_{\text{no inferioridad}} < 0,001$). No hubo ningún episodio de TS en ninguno de los grupos en el periodo de seguimiento de hasta 6 meses. Recientemente, el *stent* SYNERGY ha recibido la aprobación de la marca de *Conformité Européenne* (CE); actualmente se está realizando un ensayo fundamental de registro, el EVOLVE II, que tiene como objetivo la comparación directa de los FLD a 12 meses con el uso de SYNERGY (842 pacientes) y SLE (842 pacientes).

Otros stents liberadores de fármacos con polímeros biodegradables

Actualmente hay muchos SLF con polímeros biodegradables comercializados o en fase de investigación clínica (tabla 1). En estudios preliminares se han obtenido resultados a los 6-9 meses comparables a los del SLF con polímero biodegradable antes mencionados. Aunque los polímeros biodegradables parecen haberse convertido en una tecnología prometedora para la liberación de fármacos en la plataforma de SLF de nueva generación, sigue habiendo problemas que es preciso abordar antes de su aplicación clínica generalizada²⁴. Serán necesarios nuevos estudios para optimizar la composición y la cinética de liberación de esos polímeros.

Stent liberador de fármacos sin polímero

El siguiente avance importante pueden ser las estructuras de *stent* metálicas que permitan una cinética de liberación del fármaco apropiada sin usar polímeros. Se han diseñado varios dispositivos para poner a prueba este enfoque incorporando fármacos a una superficie microporosa o nanoporosa del *stent* (tabla 2). La eficacia de un SLS sin polímero (SLS-SP; Yukon Choice, Translumina) se ha estudiado en el ensayo ISAR-TEST 3^{25,26}. Se comparó el SLS-SP (201 pacientes) con un SLS con polímero biodegradable (SLS-PB) ($n = 202$) (Yukon Coice PC, Translumina) y con un SLS con un polímero permanente (SLS-PP) ($n = 202$) (Cypher, Cordis; Miami Lakes, Florida, Estados Unidos). A los 2 años, no había diferencias significativas en cuanto a muerte, IM (SLS-SP, 6,5%; SLS-PB, 5,9%; SLS-PP, 6,4%), las RLD (SLS-SP, 13,4%; SLS-PB, 8,4%; SLS-PP, 10,4%) y TS definitiva/probable (SLS-SP, 1,0%;

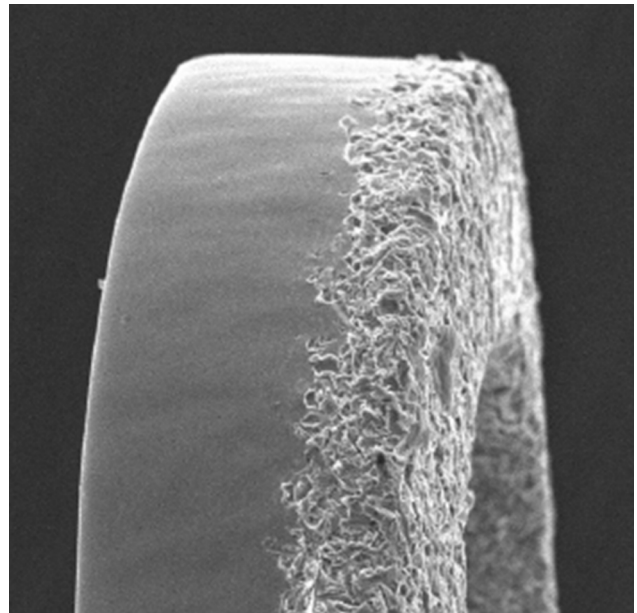


Figura 1. La superficie del *stent* BioFreedom sin polímero. La imagen de microscopio electrónico de barrido muestra los microporos impregnados con sirolimus A9 solo en el lado abluminal del *strut*.

SLS-PB, 0,5%; SLS-PP, 1,0%). Los pacientes a los que se practicaron angiografías por pares a los 6-8 meses y a los 2 años (302 pacientes) presentaron después una PLT menor en el grupo de SLS-SP ($-0,01\ \text{mm}$) que en los grupos de SLS-PB ($0,17\ \text{mm}$) y SLS-PP ($0,16\ \text{mm}$) ($p < 0,001$). La ausencia de PLT en el grupo de SLS-SP puede indicar una menor propensión a las interacciones de la pared vascular con el *stent*, debido a unas reacciones inflamatorias o de hipersensibilidad menores. Recientemente se han descrito los resultados clínicos a los 5 años del ensayo ISAR-TEST²⁷. No hubo diferencias estadísticamente significativas de episodios de TS entre el SLS-SP y el *stent* liberador de paclitaxel (SLP) TAXUS de primera generación (SLS-SP frente a SLP, el 0,5 frente al 1,6%; $p = 0,32$). Es posible que los datos de un seguimiento ampliado aporten nueva información que respalde la durabilidad, la seguridad y la eficacia del SLS-SP.

Stent BioFreedom

El BioFreedom (Biosensors Inc.) es un *stent* sin polímero, de acero inoxidable 316L, recubierto de sirolimus A9 (fig. 1). En estudios preclínicos se han descrito unas puntuaciones de lesión inferiores, menor número de *struts* con fibrina, granulomas y células gigantes, un porcentaje significativamente inferior de estenosis del diámetro y mayor endotelización que con el SLS Cypher²⁸. El primer ensayo en humanos (*first-in-man* [FIM]) incluyó a 182 pacientes a los que se asignó aleatoriamente BioFreedom con sirolimus DS ($15,6\ \mu\text{g}/\text{mm}$), BioFreedom con dosis baja (DB) de sirolimus ($7,8\ \mu\text{g}/\text{mm}$) o el SLP TAXUS Liberté. A los 12 meses, la PLT en el *stent* fue de $0,17\ \text{mm}$ en el grupo de BioFreedom DS ($p < 0,0001$ frente a SLP), $0,22\ \text{mm}$ en el grupo de BioFreedom DB ($p = 0,21$ frente a SLP) y $0,35\ \text{mm}$ en el grupo de SLP. No hubo ningún episodio de TS y no se observaron diferencias en los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), que incluían la muerte por cualquier causa, el IM y la cirugía urgente de revascularización o la RLD en un periodo de hasta 36 meses (BioFreedom DS, 11,9%; BioFreedom DB, 18,1%; SLP, 10,0%)²⁹. Actualmente, está planificado el ensayo aleatorizado LEADERS FREE para examinar la no inferioridad (objetivo combinado de

Tabla 2Cuadro general de los *stents* sin polímeros y de los *stents* liberadores de fármaco con nuevos recubrimientos que están en fase de investigación clínica o ya se comercializan fuera de Estados Unidos

<i>Stent</i> liberador de fármaco (fabricante)	Fármaco (dosis)	Plataforma de <i>stent</i>	Grosor del <i>strut</i> (μm)	Modificación de la superficie	Cinética de liberación del fármaco	Estudio (n)	Seguimiento angiográfico (meses)	Pérdida luminal tardía en el <i>stent</i> (mm)	Reestenosis binaria (%)	Estado actual
<i>SLF sin polímero poroso</i>										
Yukon Choice (Translumina)	Sirolimus (11,7-21,9 μg)	AI	87	Superficie microporosa abluminal	100%, 25 días	ISAR-TEST 1 (225)	9	0,48	14,2	CE obtenida
BioFreedom (Biosensors)	Biolimus A9 (DS 15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$; MD 7,8 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	AI	119	Superficie microporosa abluminal	90%, 50 h	FIM (DS, 31; MD 35)	12	DS, 0,17; MD, 0,22	NP	Presentado para obtención de CE
VESTAsync (MIV Therapeutics)	Sirolimus (55 μg)	AI	65	Superficie nanoporosa con hidroxiapatita	100%, 90 días	VESTAsync II (15)	8	0,39	0	Evaluación en curso
Nano ⁺ (Lepu Medical)	Sirolimus (2,2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	AI	100	Superficie nanoporosa abluminal	80%, 30 días	NP	NP	NP	NP	Evaluación en curso
<i>SLF con otras tecnologías</i>										
Cre8 (CID)	Sirolimus (0,9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Co-Cr	80	Reservorios abluminales	100%, 90 días	NEXT-Cre8 (162)	6	0,14	3,2	CE obtenida
Combo (OrbusNeich Medical)	EPC + sirolimus (5 $\mu\text{g}/\text{mm}$)	AI	100/3-5	Polímero biodegradable abluminal y capa de anticuerpo CD34 luminal	NP	REMEDEE (124)	9	0,39	8,3	Evaluación en curso
FOCUS np (Envision Scientific)	Sirolimus (108 $\mu\text{g}/16\text{ mm}$)	Co-Cr	73	Recubrimiento abluminal con fármaco encapsulado mediante nanopartículas	100%, 28 días	NP	NP	NP	NP	Evaluación en curso

AI: acero inoxidable; CE: *Conformité Européenne*; Co-Cr: cobalto-cromo; DS: dosis estándar; EPC: células progenitoras endoteliales (tecnología de captura); FIM: primera vez en el ser humano; MD: mitad de dosis; NP: no procede; RP: rama principal; SLF: *stent* liberador de fármaco.

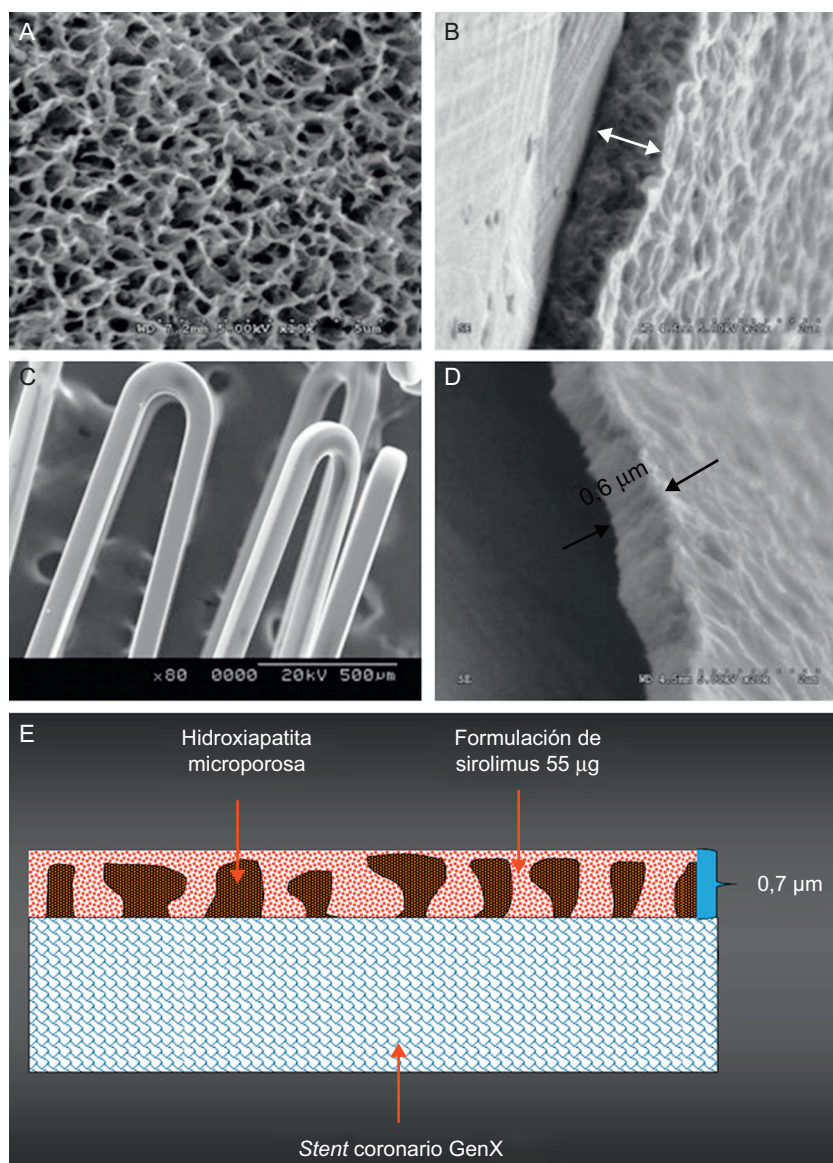


Figura 2. El sistema de *stent* liberador de sirolimus VESTAsync sin polímero. Imágenes de microscopio electrónico de barrido del recubrimiento de hidroxiapatita microporosa (A), el corte transversal del recubrimiento de hidroxiapatita (B), el recubrimiento final incluida la hidroxiapatita llenada con la formulación de sirolimus (C) y el corte transversal del recubrimiento final (D). Representación esquemática del recubrimiento de la superficie (E).

muerte cardíaca, IM y TS) y la superioridad (RLD por motivos clínicos) del *stent* BioFreedom respecto a un SMSR en más de 2.400 pacientes ancianos con tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble durante 1 mes después de la implantación del *stent*.

Stent VESTAsync

El *stent* VESTAsync (MIV Therapeutics; Atlanta, Georgia, Estados Unidos) combina una plataforma de acero inoxidable con un recubrimiento de superficie nanoporoso de hidroxiapatita (derivado cristalino de fosfato cálcico biocompatible), impregnada con 55 µg de mezcla de sirolimus (fig. 2). Se prevé que la liberación de sirolimus se habrá completado en los primeros 3 meses tras la implantación y que la hidroxiapatita se mantendrá estable durante 4 meses. Se ha evaluado la seguridad y la eficacia del *stent* VESTAsync en el ensayo VESTAsync I FIM. Se incluyó a 15 pacientes con lesiones coronarias únicas aparecidas *de novo*. La PLT en el *stent* fue de 0,36 mm a los 9 meses, sin que se registrara ningún MACE en

un seguimiento de hasta 1 año³⁰. Recientemente se ha presentado el ensayo aleatorizado VESTAsync II³¹. Los pacientes tratados con el *stent* VESTAsync (n = 50) presentaron una PLT en el *stent* significativamente menor que los tratados con SMSR (n = 25) a los 8 meses (VESTAsync 0,39 mm frente a SMSR 0,74 mm, p = 0,03). No se observó ningún signo de TS en el seguimiento de hasta 2 años.

Stent Nano⁺

El Nano⁺ (Lepu Medical; Pekín, China) es un *stent* de acero inoxidable sin polímero, con una superficie nanoporosa recubierta de sirolimus (2,2 µg/mm²). La media de diámetro de los poros es de aproximadamente 400 nm y se prevé que casi un 80% del fármaco se libere en un plazo de 30 días. El *stent* Bicare es otro SLF sin polímero y de superficie nanoporosa que emplea tanto sirolimus como probucol. Estos dos *stents* tienen un diseño similar, y la única diferencia entre Bicare y Nano⁺ es el tipo de fármaco. Se incluyó a 30 pacientes con lesiones aparecidas *de novo* en el ensayo FIM de

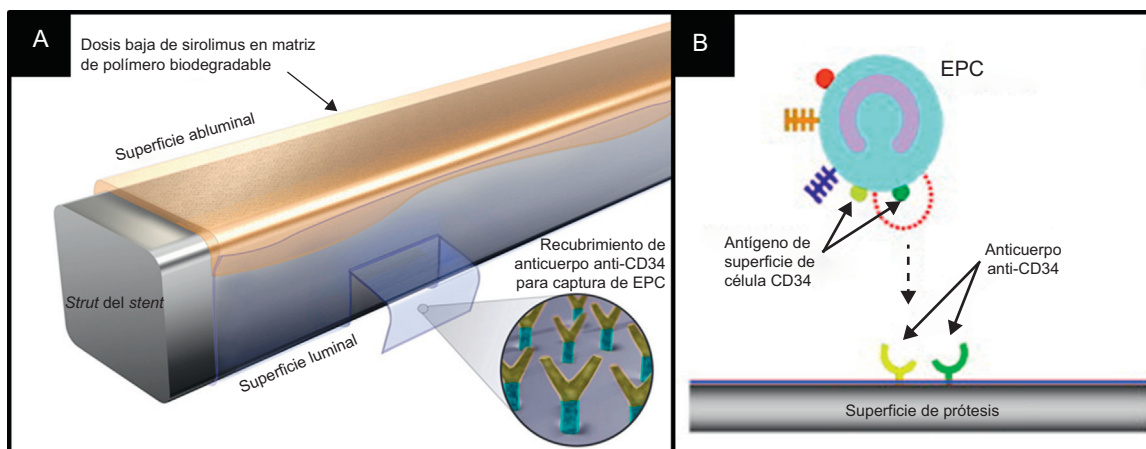


Figura 3. El sistema de *stent* de tratamiento doble Combo. A: el *stent* Combo consta de una matriz de polímero biodegradable abluminal con una capa de anticuerpo CD-34 luminal y sirolimus. B: representación esquemática de la tecnología de captura de células progenitoras endoteliales. Los antígenos CD-34 de la superficie de las células progenitoras endoteliales se unen a los anticuerpos anti-CD34 en la superficie del *stent* y fomentan la endotelización. EPC: células progenitoras endoteliales.

Bicare³². La PLT en el *stent* fue de 0,14 mm y la cobertura tisular de los *struts* fue del 98,3% según lo determinado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) a los 4 meses³². De igual modo, en el ensayo ISAR-TEST 5 se demostró la no inferioridad de los *stents* de sirolimus sin polímero y de los *stents* liberadores de probucol (Yukon Choice, Translumina) respecto a los *stents* liberadores de zotarolimus con polímero persistente (Medtronic Cardiovascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) por lo que respecta a los MACE y la TS tras 1 año de seguimiento³³. Actualmente se está realizando un estudio de poscomercialización del *stent* Nano⁺ en China, y se ha planificado otro ensayo destinado a obtener la aprobación de la marca CE en Europa.

Stents liberadores de fármacos con otras tecnologías

Stent Cre8

El Cre8 (CID; Saluggia, Italia) es un *stent* sin polímero que está íntegramente recubierto por una capa ultrafina de carbón pasivo (0,3 μm) (i-Carbofilm, CID). La formulación de anfilimus, consistente en sirolimus (0,9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) con un excipiente formado por una mezcla de ácidos grasos de cadena larga que modula la liberación del fármaco, está cargada en reservorios abluminales. Se prevé una liberación completa del sirolimus en los primeros 3 meses tras el despliegue del *stent*. Se incluyó a un total de 323 pacientes en la asignación aleatoria al tratamiento con el *stent* Cre8 (162 pacientes) o el SLP TAXUS Liberté (161 pacientes) en el ensayo FIM NEXT³⁴. El objetivo principal fue la PLT en el *stent* a los 6 meses, que fue significativamente inferior en el grupo de Cre8 (Cre8 0,14 mm frente a SLP 0,34 mm; $p < 0,0001$). La incidencia acumulada de MACE (muerte cardíaca, IM y RLD) en el grupo de Cre8 fue del 6,7% a los 2 años, lo que indica que no hay diferencias respecto al SLP (7,1%). Tan sólo se observó 1 caso de TS tardía definitiva en cada grupo en un seguimiento de hasta 2 años³⁵. Actualmente está en marcha un registro que incluye a todos los pacientes examinados (1.000) y se prevé completar la inclusión de casos a comienzos de 2013.

Stent Combo

El *stent* Combo (OrbusNeich Medical; Hong Kong, China) aplica la tecnología de captura de células progenitoras endoteliales para potenciar la cicatrización vascular (es decir, anticuerpos CD34 inmóviles en la superficie luminal del *strut*), e incorpora sirolimus

DB abluminal y un polímero biodegradable en la tecnología actual de SLF (fig. 3). Datos de OCT y de histología a los 28 días en un modelo porcino indicaron que este *stent* híbrido fomenta la endotelización y reduce la formación y la inflamación de la neointima en comparación con el SLS Cypher y el *stent* de primera generación de células progenitoras endoteliales Genous³⁶. El ensayo FIM REMEDEE incluyó en la asignación aleatoria a 180 pacientes al *stent* Combo (124 pacientes) o al SLP TAXUS Liberté (59 pacientes). La PLT en el *stent* a los 9 meses fue de 0,39 mm en el grupo del Combo y de 0,44 mm en el grupo de SLP ($p_{\text{no inferioridad}} = 0,0012$). Se observó reestenosis binaria en el 8,3% de los pacientes del grupo de Combo y el 13,5% de los pacientes del grupo de SLP ($p = 0,30$). No se registraron casos de TS en ninguno de los dos grupos en un seguimiento de hasta 9 meses³⁷. Serán necesarios nuevos estudios para determinar el efecto de fomento de la cicatrización y la eficacia clínica de este dispositivo.

Stent FOCUS np

La plataforma de *stent* FOCUS np (Envision; Surat, India) utiliza un nuevo portador, una nanopartícula de doble capa de fosfolípidos que encapsula el sirolimus (fig. 4). El sirolimus encapsulado recubre la superficie del *stent* y el balón (108 μg de sirolimus en un sistema de $3,0 \times 16,0$ mm). Se ha programado una liberación completa del sirolimus en 28 días; sin embargo, la concentración de sirolimus en el tejido alcanza el máximo en las primeras 24 h. En un estudio preclínico del *stent* FOCUS np se observaron una PLT y unas puntuaciones de inflamación similares a las del SLS Cypher a los 28 días y a los 90 días. A comienzos de 2013 se completará un ensayo FIM³⁸.

ESTRUCTURAS BIOABSORBIBLES

Las estructuras bioabsorbibles (EBA) plenamente constituyen un nuevo enfoque, puesto que aportan un apoyo temporal al vaso sanguíneo, a diferencia del enjaulado permanente de los *stents* metálicos. El concepto de EBA lo introdujeron Stack et al. en 1988³⁹. Zidar et al. fueron los primeros en implantar una EBA de ácido poli-L-láctico (PLLA) en arterias femorales de perro⁴⁰. A pesar de la degradación significativa de las estructuras con inflamación vascular de bajo grado en un seguimiento de 9 meses, esta tecnología no se desarrolló debido a la incapacidad de fabricar un polímero ideal que pudiera limitar la inflamación y la

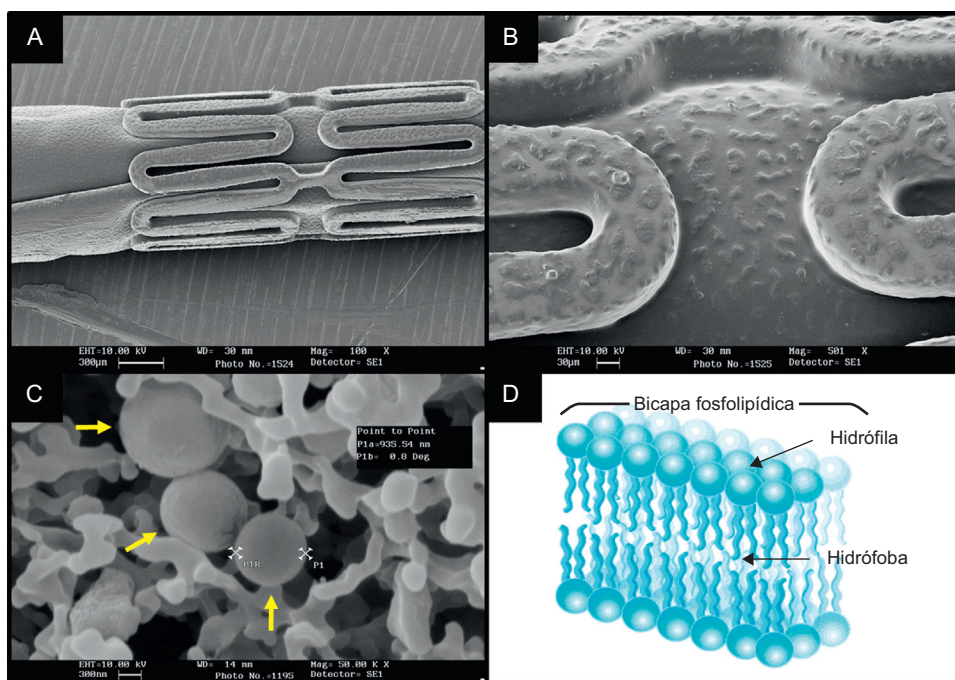


Figura 4. El stent liberador de sirolimus FOCUS np basado en nanotransportador. Imágenes de microscopio electrónico de barrido del stent aplicado (A) e imagen aumentada de la superficie del strut y el balón (B) recubierto por sirolimus encapsulado (C, flechas amarillas). El nanotransportador es una bicapa lipídica con una cabeza hidrófila y dos colas lipófilas/hidrófugas (D), y el fármaco se libera con el cambio de pH. Esta figura se muestra a todo color sólo en la versión electrónica del artículo.

Igaki-Tamai		DESolve	
AMS 1.0		BTI	
AMS 3.0 (DREAMS 1.ª generación)		IDEAL (BTI 2.ª generación)	
AMS 4.0 (DREAMS 2.ª generación)		ART	
REVA		ART18Z (ART 2.ª generación)	
ReZolve (REVA 2.ª generación)		Amaranth	
BVS 1.0		Xinsorb	
Absorb BVS (BVS 1.1)		On-ABS	

Figura 5. Estructuras bioabsorbibles que están en investigación clínica o preclínica.

Tabla 3

Cuadro general de estructuras bioabsorbibles actualmente en fase de investigación preclínica o clínica

Estructura bioabsorbible (fabricante)	Material del <i>strut</i>	Material de recubrimiento	Fármaco	Radioopacidad	Grosor del <i>strut</i> (μm)	Perfil transversal (mm)	Cobertura de <i>stent</i> respecto a arteria (%)	Duración de apoyo radial	Tiempo de resorción (meses)	Pérdida tardía angiográfica, mm (meses)	Tasa de revascularización de lesión estándar, % (meses)	Estado actual
Igaki-Tamai (Kyoto Medical)	PLLA	Ninguno	Ninguno	Marcadores de oro	170	NP	24	6 meses	24	0,48 (6)	6,7 (6)	CE obtenida (PAD)
AMS-1.0 (Biotronik)	Mg	Ninguno	Ninguno	Ninguna	165	1,2	10	Días o semanas	< 4	1,08 (4)	45 (12)	FIM finalizado
AMS-3.0 (Biotronik)	Mg	Ninguno	Paclitaxel	Ninguna	125	NP (compatible con 6 Fr)	NP	Semanas	> 4	0,64 (6); 0,52 (12)	4,3 (6); 4,7 (12)	FIM (BIOSOLVE-I) completado
AMS-4.0 (Biotronik)	Mg	PLLA	Sirolimus	Marcadores metálicos	NP	NP (compatible con 6 Fr)	NP	NP	NP	NP	NP	Utilizado en BIOSOLVE-I
BVS 1.0 (Abbott Vascular)	PLLA	PDLLA	Everolimus	Marcadores de platino	157	1,4	26	Semanas	24	0,44 (6)	0 (60)	FIM finalizado
Absorb BVS 1.1 (Abbott Vascular)	PLLA	PDLLA	Everolimus	Marcadores de platino	157	1,4	26	6 meses	24	0,19 (6); 0,27 (12)	3,6 (12)	CE obtenida
REVA (REVA Medical)	Polímero de policarbonato derivado de politirosina	Ninguno	Ninguno	La propia estructura	200	1,7	55	3-6 meses	24	1,81 (6)	67 (12)	FIM finalizado
ReZolve (REVA Medical)	Polímero de policarbonato derivado de politirosina	Ninguno	Sirolimus	La propia estructura	114-228	1,5	NP	4-6 meses	24	NP	NP	FIM planificado para 2013
DESolve (Elixir Medical)	PLLA	PLLA	Miolimus	Marcadores metálicos	150	1,5	NP	NP	12-24	0,19 (8)	6,7 (12)	FIM finalizado
IDEAL BioStent (Xenogenics)	Polímero salicilato + enlazador	Salicilato	Sirolimus	Ninguna	175	1,5-1,7	57	3 meses	> 12	NP	NP	FIM finalizado
ART18Z (Arterial Remodeling Technologies)	PDLLA	Ninguno	Ninguno	Ninguna	170	NP (compatible con 6 Fr)	< 25	3-6 meses	18	Ninguna	Ninguna	FIM iniciado
Xinsorb (Huaan Biotechnology)	PLLA + PCL + PLGA	Ninguno	Sirolimus	Marcadores metálicos	160	NP	NP	NP	NP	Ninguna	Ninguna	Preclínico en curso
Amaranth PLLA (Amaranth Medical)	PLLA	Ninguno	Ninguno	Ninguna	150-200	NP (compatible con 6 Fr)	NP	3-6 meses	NP	Ninguna	Ninguna	FIM iniciado
On-ABS (OrbusNeich Medical)	PLLA + PCL + PDLLA	Ninguno	EPC + sirolimus	Ninguna	150	NP	NP	NP	NP	Ninguna	Ninguna	Preclínico en curso

CE: *Conformité Européenne*; EPC: células progenitoras endoteliales (tecnología de captura); FIM: primera vez en el ser humano; Mg: magnesio; NP: no procede; PAD: enfermedad arterial periférica; PCL: poli-L-lactato-co-ε-caprolactona; PDLLA: ácido poli-D,L-láctico; PLGA: poli-lactato-co-glucolato; PLLA: ácido poli-L-láctico.

reestenosis^{41,42}. En el 2000, Tamai et al. describieron su experiencia FIM con la implantación de EBA para el tratamiento de arterias coronarias humanas⁴³. Este *stent* de PLLA «Igaki-Tamai» tiene un diseño único en espiral helicoidal en zigzag, con un grosor del *strut* de 170 μm . Este sistema era autoexpansible, pero requería también el hinchado de un balón con contraste calentado para su expansión. El estudio FIM del *stent* Igaki-Tamai (15 pacientes) no observó MACE o episodios de TS en 30 días, hubo 1 reintervención coronaria percutánea en el seguimiento realizado a los 6 meses. Nuestro grupo presentó los resultados de OCT 10 años después de la implantación de *stents* Igaki-Tamai, y demostró una ausencia de *struts* visibles, con recubrimiento endoluminal de la pared vascular⁴⁴. Recientemente, Nishio et al. han descrito los resultados clínicos tras más de 10 años en los primeros 50 pacientes tratados con *stents* Igaki-Tamai. Las muestras de autopsia mostraron unos resultados histológicos interesantes, que indicaban una cicatrización de la neointima engrosada en el segmento tratado anteriormente con el *stent*, sin infiltración de células inflamatorias ni reacciones de cuerpo extraño. En las mediciones realizadas con angiografía coronaria cuantitativa, la PLT disminuyó de 0,91 mm a los 6 meses a 0,59 mm a los 3 años, mientras que la ecografía intravascular (IVUS) mostró un aumento del área de la lámina elástica externa (15,0 mm² después de la intervención y 16,9 mm² a los 3 años). Estas observaciones indican que la arteria recuperó su capacidad de respuesta a un remodelado expansivo y un agrandamiento tardío de la luz una vez degradada la estructura.

Actualmente hay numerosas EBA en estudios clínicos o preclínicos. Se presenta un cuadro general de esta tecnología en la *tabla 3* y la *figura 5*.

Stent de magnesio absorbible

El magnesio (Mg) es el cuarto catión más frecuente en el cuerpo humano. Es esencial para la síntesis de más de 300 enzimas y un cofactor de la ATPasa. La infusión de dosis altas de Mg puede causar vasodilatación y desarrollo de colaterales durante la isquemia. La degradación del Mg produce una carga eléctrica negativa que hace que el *stent* sea hipotrombogénico⁴⁵.

El *stent* metálico absorbible de primera generación (AMS-1, Biotronik; Berlín, Alemania) estaba formado por un 93% de Mg y un 7% de metales del grupo de las tierras raras. En el modelo porcino, se observó que el AMS-1 sufría una endotelización rápida y se degradaba en gran parte para dar lugar a sales inorgánicas a los 60 días, con escasa respuesta inflamatoria asociada⁴⁶. El ensayo PROGRESS del AMS es un estudio FIM de un solo grupo de pacientes, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de este *stent* en 63 sujetos con lesiones únicas de *novo*⁴⁷. No se registró ningún caso de muerte, IM o TS en un seguimiento de hasta 12 meses. Resulta desalentador que la tasa de RLD fuera del 23,8% a los 4 meses y el 45% a los 12 meses. La PLT en el *stent* fue de 1,08 mm, y en el seguimiento angiográfico realizado a los 4 meses la función vasodilatadora después de la administración de nitroglicerina pareció restablecerse en el segmento tratado con el *stent*⁴⁸. Los datos de IVUS indican que el aumento de la PLT es atribuible a un aumento de formación de neointima y una resistencia radial insuficiente de la aleación de Mg, debido a la degradación rápida del *stent*, que daba lugar a un retraimiento del vaso. Esto ha hecho que se hayan desarrollado nuevos *stents*, el AMS-2 y el AMS-3. El AMS-2 se diseñó para abordar el exceso de retraimiento vascular observado con el AMS-1. Su empleo proporcionó una integridad mecánica prolongada por el uso de una aleación de Mg diferente, que no sólo resiste unas compresiones superiores, sino también un tiempo de degradación más largo. Además, el grosor del *strut* se redujo de 165 a 125 μm y la forma del corte transversal del *strut* se modificó de rectangular a cuadrada. Estas modificaciones

facilitaron una integridad mecánica prolongada y una mejora de la resistencia radial y dieron lugar a una reducción de la proliferación de neointima en estudios realizados en animales. El *stent* AMS-3 (AMS liberador de fármaco [DREAMS]) se diseñó para incorporar una matriz bioabsorbible para la liberación controlada de paclitaxel con la plataforma AMS-2. Este dispositivo se evaluó en el ensayo BIOSOLVE-I (46 pacientes), y se demostró una PLT en el *stent* de 0,64 mm a los 6 meses y 0,52 mm a los 12 meses. La tasa de FLD fue del 7,0% tras un seguimiento de 12 meses, debido a 2 RLD por motivo clínico y 1 IM periintervención⁴⁹. El DREAMS de segunda generación tiene una plataforma de *stent* modificada y utiliza sirolimus como fármaco antiproliferativo. En 2013 se iniciará el estudio BIOSOLVE-II, que tiene como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de este dispositivo.

Estructura de ácido poli-L-láctico liberadora de everolimus: Absorb BVS

El armazón del Absorb BVS (Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) está hecho de PLLA. El recubrimiento consiste en poli-D,L-lactato (PDLLA), un copolímero aleatorio del ácido D-láctico y el ácido L-láctico, con una cristalinidad inferior a la de la estructura de PLLA. El recubrimiento de PDLLA controla la liberación del fármaco antiproliferativo everolimus. El Absorb BVS de primera generación (1.0) se evaluó en 30 pacientes incluidos en el ensayo FIM ABSORB (cohorte A). En este ensayo se utilizaron múltiples técnicas de diagnóstico por imagen y los resultados se resumen así: a) bioabsorción parcial de los *struts* poliméricos; b) ampliación tardía de la luz al cabo de entre 6 meses y 2 años; c) restablecimiento de la función vasomotora y la función endotelial a los 2 años; d) persistencia de la deformabilidad del andamiaje de la placa, documentada mediante palpografía, y e) posibilidad de examen con técnicas de imagen no invasivas usando tomografía computarizada multicorte^{50,51}. Se dispone de un seguimiento de 5 años de 29 pacientes⁵². Sólo 1 paciente sufrió un IM sin onda Q relacionado con el tratamiento en una estenosis sin limitación de flujo a los 46 días de la implantación del Absorb BVS. No hubo ningún episodio de TS en todo el periodo y no se registró ningún MACE entre los 6 meses y los 5 años, con lo que la tasa general de MACE fue del 3,4% a los 5 años. La retracción tardía de la estructura fue la principal razón del aumento de la PLT en el *stent* (0,44 mm) a los 6 meses. El área luminal se redujo en un 16,6%, mientras que el retraimiento tardío fue del 11,7%⁵³. Para potenciar la resistencia radial de los *struts* y reducir el retraimiento tardío, se modificó el diseño y el proceso de fabricación del *strut* en el Absorb BVS de segunda generación (1.1). En primer lugar, el nuevo diseño utilizó unos aros en zigzag en fase unidos mediante puentes que permitían una distribución más uniforme de los *struts*. Esta estructura de nuevo diseño redujo el área circular máxima sin apoyo, lo que aportó mayor uniformidad al apoyo de la pared vascular y la liberación del fármaco. En segundo lugar, una modificación del proceso de fabricación dio lugar a una hidrólisis (degradación *in vivo*) del polímero más lenta, lo cual permitió prolongar su integridad mecánica⁵⁴.

El Absorb BVS 1.1 se evaluó en 101 pacientes de la cohorte B del ensayo ABSORB. Esta cohorte se dividió en dos subgrupos: en el primero (B1) se utilizaron técnicas de imagen invasivas con angiografía coronaria cuantitativa, IVUS y OCT después de la intervención, a los 6 y a los 24 meses. En el segundo (B2) se utilizaron técnicas de imagen invasivas después de la intervención, a los 12 y a los 36 meses. En el conjunto de la población de la cohorte B, la tasa general de MACE fue del 9,0%, incluidos 3 casos de IM sin onda Q y 6 de RLD por causa isquémica, sin ninguna muerte cardiaca durante el seguimiento de 2 años. No hubo trombosis posible, probable o definitiva de la estructura, a pesar del tratamiento

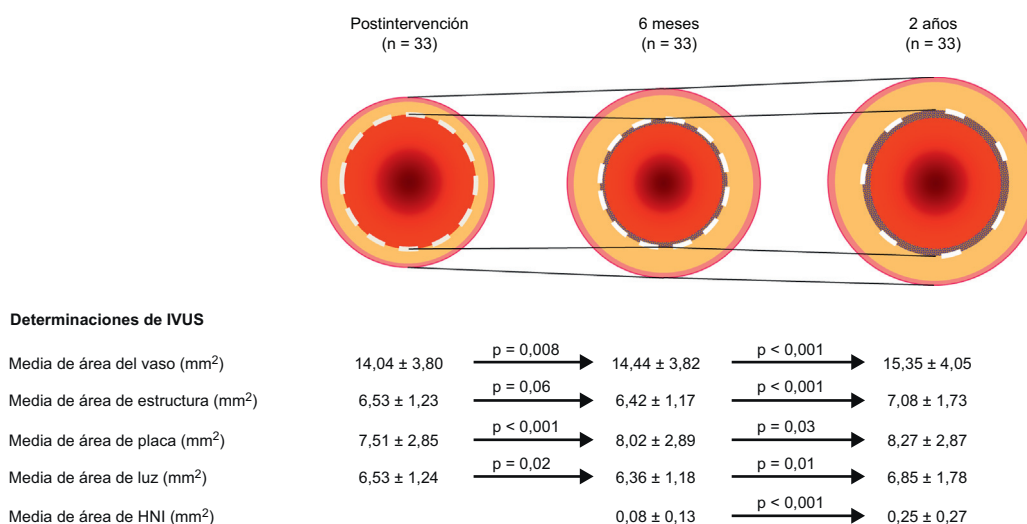


Figura 6. Cambios secuenciales en las determinaciones de ecografía intravascular tras la intervención, a los 6 meses y a los 2 años de la implantación del Absorb BVS. HNI: hiperplasia de neointima; IVUS: ecografía intravascular.

antiagregante plaquetario combinado doble en el 97% a los 6 meses, el 81,2% a los 12 meses y el 24,8% a los 24 meses.

De la población de la cohorte B1, están disponibles los resultados de las exploraciones por imagen seriadas en múltiples modalidades⁵⁵. Los análisis angiográficos seriados indican que la PLT en la estructura de 0,16 mm a los 6 meses aumentó a 0,27 mm a los 2 años. Es de destacar que los análisis de IVUS seriados muestran que el área media de la luz aumentaba, mientras que el área mínima de la luz se mantenía estable entre los 6 meses y los 2 años (fig. 6). El porcentaje de área hiperecogénica, que es un indicador más sensible para medir la degradación de un material polimérico, se redujo del 25,3 tras la intervención al 20,4 a los 6 meses y a 13,8% a los 2 años. De manera similar a lo observado con la IVUS, los estudios seriados de OCT confirman el aumento progresivo del área media de la estructura, que pasó de 7,47 mm² después de la intervención a 7,70 mm² a los 6 meses y 8,24 mm² a los 24 meses.

Los resultados prometedores del Absorb BVS constituyen una prueba de concepto de que este dispositivo permite obtener una revascularización adecuada de los vasos coronarios y prevenir la reestenosis. El Absorb BVS obtuvo la aprobación para la marca CE en enero de 2011, y desde septiembre de 2012 se comercializa en diferentes diámetros (2,5, 3,0 y 3,5 mm) y longitudes (12, 18 y 28 mm). El registro ABSORB-EXTEND (~800 pacientes) está evaluando este dispositivo actualmente. Al mismo tiempo, se está llevando a cabo en Europa un ensayo fundamental de registro, el ABSORB II, en el que se compara el Absorb BVS con el SLE Xience Prime (Abbott Vascular) en 500 pacientes.

Stent de policarbonato de tirosina

El stent REVA (REVA Medical; San Diego, California, Estados Unidos) consta de un policarbonato derivado de tirosina que se degrada hasta dar lugar a agua, dióxido de carbono y etanol. Además de ser radioopaco, el stent REVA tiene un diseño peculiar de «deslizamiento y bloqueo» que le proporciona flexibilidad. Este diseño mantiene la ganancia de luz inmediatamente tras el despliegue del stent y proporciona un apoyo adicional a la estructura durante el remodelado vascular. El ensayo FIM RESORB incluyó a un total de 27. La PLT en el stent fue decepcionantemente alta (1,81 mm) y los datos de IVUS no mostraron retracción del vaso según lo indicado por el área de la lámina elástica externa (15,5 mm² después de la intervención y 15,3 mm² a los 6 meses).

Hubo una tasa de RLD elevada (66,7%) entre los 4 y los 6 meses, en su mayor por excesiva hiperplasia de neointima⁵⁶. El stent ReZolve de segunda generación utiliza un polímero más resistente, un sistema de deslizamiento «en espiral» y bloqueo con recubrimiento de sirolimus. Además, el ReZolve2 tiene un perfil menor (1,52 mm) y alcanza aproximadamente un 30% de aumento de la resistencia radial. Se analizan actualmente la seguridad y la eficacia de los stents ReZolve y ReZolve2 en el estudio RESTORE (50 pacientes), que se inició en diciembre de 2011. Los datos preliminares (26 pacientes) muestran que la tasa de éxitos técnicos es del 85%, debido al fallo de la aplicación observado en 4 pacientes. En un seguimiento de 6 meses, se observaron dos casos de RLD como episodios de la variable de valoración principal⁵⁷.

Estructura de ácido poli-L-láctico liberadora de miolimus: DESolve

La EBA DESolve (Elixir Medical; Sunnyvale, California, Estados Unidos) tiene un armazón de PLLA similar al del Absorb BVS, pero con recubrimiento de miolimus (3 µg/mm), una lactona macrocíclica inhibidora de mTOR, análogo de sirolimus. Se ha alcanzado una resistencia radial suficiente durante 3 meses y se ha observado la bioabsorción de la estructura en un plazo de entre 1 y 2 años. El ensayo FIM DESolve-I (16 pacientes) mostró una tasa de retracción aguda del 6,4%, y la PLT en la estructura fue de 0,19 mm a los 6 meses⁵⁸. En los exámenes por IVUS, los respectivos valores de área media de la estructura y de área de la luz fueron 5,35 y 5,35 mm² después de la intervención, y 5,61 y 5,10 mm² a los 6 meses (p = no significativa). La OCT reveló que el 98,7% de los stents estaban recubiertos a los 6 meses. Todos los pacientes fueron objeto de seguimiento clínico de hasta 1 año, y 3 de ellos sufrieron MACE: 1 muerte cardíaca, 1 IM del vaso diana y 1 RLD. Ningún paciente presentó signos de TS. El ensayo DESolve Nx se encuentra actualmente en periodo de reclutamiento de 120 pacientes tratados con el stent de nueva generación DESolve Nx con novolimus (5 µg/mm), que es un metabolito activo de sirolimus⁵⁹.

Stent de ácido poliláctico: IDEAL

La EBA IDEAL BRS (Xenogenics Corp.; Canton, Massachusetts, Estados Unidos) tiene dos componentes: el armazón y la capa de fármaco. El armazón del dispositivo está hecho de polilactato anhídrido mixto, con un polímero de unión de ácido salicílico y ácido

	AB	SMSR	SLF	TRV
Oclusión aguda	–	+	+	+
TS aguda	NP	–/+	+	+
TS subaguda	NP	+	+	+
Retracción aguda	–	+	+	+
Remodelado constrictivo	–	+	+	+
Hiperplasia de neointima	–	–	+	+
Remodelado expansivo	+	–	–	+
Agrandamiento luminal tardío	+	–	–	+
TS tardía o muy tardía	NP	–	–	+/?

Figura 7. Representación esquemática en la que se muestra la evolución de las intervenciones coronarias percutáneas. AB: angioplastia con balón; NP: no procede debido a la ausencia de *stent*; SLF: *stents* metálicos liberadores de fármacos; SMSR: *stents* metálicos sin recubrimiento; TRV: tratamiento de reparación vascular; TS: trombosis en el *stent*. «+» significa evitado o no limitado, mientras que «–» significa no evitado o limitado. Modificado con permiso de Serruys et al⁶⁷.

sebácico. La capa de fármaco está formada por salicilato, que controla la liberación del fármaco antiproliferativo sirolimus. La presencia de ácido salicílico proporciona al dispositivo las propiedades antiinflamatorias que se han confirmado en estudios preclínicos⁶⁰. La EBA IDEAL se evaluó en un pequeño número de casos (11 pacientes) en 2008. Aunque este estudio no se ha publicado de forma completa, hubo una supresión insuficiente de la neointima y reducción del área luminal por dosis insuficiente del fármaco y liberación rápida del sirolimus⁶¹. La segunda generación del IDEAL BioStent tiene una dosis de fármaco superior, una cinética de liberación más lenta y un perfil del sistema más pequeño. El dispositivo actualmente es objeto de una evaluación preclínica.

Estructura bioabsorbible de Arterial Remodeling Technologies

La EBA de ART (Arterial Remodeling Technologies; Noisy le Roi, Francia) se elabora a partir de un polímero amorfo de PDLLA sin fármaco antiproliferativo. Este dispositivo es compatible con el calibre 6 Fr y proporciona una estructura temporal durante 5-7 meses. Se produce una absorción completa en un plazo de 18 meses. Se compararon los resultados de la EBA de ART con los del SMSR en modelos de conejo y de cerdo, y no se registró ningún MACE. La retracción aguda fue comparable a la del SMSR. Es interesante señalar que los análisis angiográficos mostraron el fenómeno de agrandamiento tardío de la luz, así como un aumento del área de la lámina elástica externa detectado mediante IVUS a los 9 meses. A la vista de los resultados obtenidos en los estudios preclínicos, se ha iniciado ya el ensayo FIM ARTDIVA, que está reclutando a pacientes en cinco centros de Francia. El objetivo es evaluar los resultados clínicos a los 6 meses⁶².

Estructura bioabsorbible Xinsorb

La EBA Xinsorb (Huaan Biotechnology; Laiwu, China) es una estructura cargada con sirolimus, plenamente bioabsorbible,

formada por PLLA, polilactato coglucolato y poli-L-lactato-co- ϵ -caprolactona. En un estudio experimental se ha evaluado la factibilidad de la EBA Xinsorb en comparación con el SLF Excel (JW Medical; Shandong, China). Se implantaron 16 estructuras Xinsorb y 16 *stents* Excel en arterias coronarias de modelos porcinos⁶³. La cinética de liberación del fármaco *in vitro* indicó que el 78% del sirolimus se libera de la EBA Xinsorb en los primeros 14 días. La histomorfometría mostró un porcentaje de reestenosis del diámetro significativamente inferior en el grupo de EBA Xinsorb en comparación con el grupo de SLF Excel (el 18,6 frente al 21,4% a los 30 días y el 24,5 frente al 27,7% a los 90 días, respectivamente). Además, los *struts* de la EBA Xinsorb estaban cubiertos por completo por neointima a los 90 días⁶⁴. Aunque estos resultados preliminares son alentadores, se necesitan nuevos estudios preclínicos amplios para determinar la seguridad y la eficacia de este dispositivo. La compañía prevé organizar un ensayo FIM en 2013.

Otras estructuras bioabsorbibles

La estructura de PLLA Amaranth (Amaranth Medical; Mountain View, California, Estados Unidos) y la On-ABS (OrbusNeich Medical) se encuentran actualmente en fase de evaluación preclínica. Además, hay otros dispositivos que están aún en fase de desarrollo. Entre ellos se encuentran las EBA Sahajanand (Sahajanand Medical Technologies; Surat, India), la EBA Avatar (S3 V; Hyderabad, India), la EBA MeRes (Meril Life Sciences; Vapi, Gujarat, India) y la EBA Zorion (Zorion Medical; Indianapolis, Indiana, Estados Unidos).

PERSPECTIVAS FUTURAS

El nuevo enemigo en la era de los SLF —la TS— ha acelerado la evolución tecnológica en la cardiología intervencionista. Los SLF de nueva generación, con polímeros biodegradables, han mostrado

una reducción impresionante de la TSMT, lo que ha contribuido a mejorar los resultados a largo plazo, en comparación con los SLF de primera generación. Las EBA o los SLF sin polímero son tecnologías relativamente nuevas sobre las que se están realizando todavía muchos ensayos. Las técnicas de diagnóstico por imagen angiográficas e intravasculares actualmente están disponibles y los datos clínicos sugieren una eficacia y seguridad aceptables de estas nuevas tecnologías. Sin embargo, sigue sin estar claro si los SLF de polímeros biodegradables o los SLF sin polímeros pueden minimizar los episodios de TS tardíos, sobre todo teniendo en cuenta que estos episodios tardíos se han observado también en pacientes tratados con SMSR^{65,66}. Además, teniendo en cuenta las consecuencias mortales de la TS, el centro de interés debe seguir siendo eliminar esta complicación grave, más que minimizarla. Hay una diferencia de concepto fundamental entre las tecnologías de SLF y EBA, puesto que esta tiene la capacidad de liberar al vaso sanguíneo de la jaula metálica permanente. Así pues, la tecnología de la EBA tiene una ventaja teórica en cuanto a la reducción de la TS, debido a la eliminación de las prótesis endoluminales. La EBA facilita también el restablecimiento de la función vasomotora, lo que indirectamente comporta una curación completa del vaso. Al conjunto del proceso de este tratamiento se le ha denominado tratamiento de reparación vascular (fig. 7)⁶⁷.

Una posible evolución de la lesión estenótica tratada con *stents* metálicos es la formación de un tejido de neoíntima en el interior del *stent*, formación que se observa incluso con los SLF, el fármaco antiproliferativo retarda o pospone el fenómeno. Este tejido de neoíntima, a su vez, sufre aterosclerosis y degeneración a placa vulnerable, y finalmente a rotura en el interior de la jaula del *stent*, es decir, una neoaterosclerosis^{68,69}. Un *stent* metálico rígido puede modificar también la geometría y la biomecánica del vaso, lo que puede conducir a alteraciones del flujo a largo plazo e irritación crónica, además del riesgo de fracturas tardías de los *struts*, que pueden contribuir a producir la reestenosis y los eventos clínicos adversos^{70,71}. Desde una perspectiva fisiológica, la ausencia de una jaula metálica rígida facilita el restablecimiento de la función vasomotora, el estrés tangencial adaptativo y el agrandamiento tardío de la luz. Después de la bioabsorción, no habría desencadenantes para la trombosis, como *struts* sin recubrimiento o polímeros permanentes. La ausencia de cuerpos extraños puede reducir también la preocupación respecto a futuras opciones de tratamiento, como que se impida una cirugía de revascularización, y las necesidades de tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, con una posible reducción de las complicaciones hemorrágicas asociadas a dicho tratamiento. Dado que las EBA solamente se han evaluado en un pequeño número de pacientes con lesiones no complejas, la utilidad de estos dispositivos en lesiones complejas requerirá evaluación clínica adicional. Además, serán necesarias nuevas exploraciones diagnósticas para establecer si la tecnología de EBA es superior a la de los SLF metálicos permanentes.

CONCLUSIONES

La tecnología de los nuevos SLF metálicos ha mostrado una reducción del riesgo de revascularización y de los episodios de TS. Sin embargo, el diseño óptimo de estructuras, polímeros, fármacos antiproliferativos y sus cinéticas de degradación/liberación están todavía en fase de investigación. Se prevé que la tecnología de EBA no solamente elimine el riesgo de TSMT, sino que contribuya también a restablecer la función fisiológica de los vasos tratados. Aunque serán necesarios nuevos avances técnicos y una evaluación clínica antes de que las EBA puedan ser aceptadas como el más avanzado dispositivo para el tratamiento de la enfermedad

coronaria, esta nueva tecnología parece prometedora y podría constituir la próxima revolución de la cardiología intervencionista.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701-6.
3. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1121-7.
4. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneijf F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
5. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:1247-54.
6. 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.
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
8. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2784-814.
9. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-55. discussion 55.
10. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
11. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109:701-5.
12. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Kelbaek H, Tilsted HH, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2010;375:1090-9.
13. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-74.
14. Kedhi E, Joeseof 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.
15. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:1940-8.
16. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1500-10.
17. De la Torre Hernandez JM, Windecker S. Trombosis muy tardía con nuevos stents farmacológicos: ¿ha dejado de ser un asunto relevante? *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:595-8.
18. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109:2168-71.
19. Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, Wiecek Z, Antoni D, Klaus V, et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1325-31.
20. 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.
21. Serruys PW, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Antoni D, Klaus V, et al. TCT-44 LEADERS: 5-year follow-up from a prospective, randomized trial of biolimus A9-eluting stents with a biodegradable polymer vs. sirolimus-eluting stents with a durable polymer- final report of the LEADERS study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:B13-4.

22. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, De Waha A, Meier B, Massberg S, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:1214–22.
23. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrie D, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1362–70.
24. Farooq V, Gogas BD, Serruys PW. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:195–205.
25. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, Iijima R, Schulz S, Brusquina O, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1975–82.
26. Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, Massberg S, Laugwitz KL, Birkmeier A, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart*. 2009;95:1489–94.
27. King L, Byrne RA, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A, Pache J. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis—test equivalence between two drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:E23–8.
28. Tada N, Virmani R, Grant G, Bartlett L, Black A, Clavijo C, et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:174–83.
29. Grube E, Mueller R, Schuler G, Hauptmann KE, Schofer J. TCT-46: Comparison of polymer-free BioFreedom stents with durable polymer Taxus Liberé stents: 3-year results from the BioFreedom first-in-man trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:B14.
30. Costa Jr JR, Abizaid A, Costa R, Feres F, Tanajura LF, Maldonado G, et al. 1-year results of the hydroxyapatite polymer-free sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions: the VESTASYN I trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:422–7.
31. Costa Jr JR. VESTASYN (MIV Therapeutics) program update. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
32. Yu M, Xu B, Wu Y, Yan H, Chen J, Qian J, et al. TCT-229: First report of a novel polymer-free dual-drug eluting stent in de novo coronary artery disease: results of the first in man BICARE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2051):B62.
33. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*. 2011;124:624–32.
34. Carrie D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1371–6.
35. Carrie D. Cre8 program update. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
36. 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.
37. Haude M. REMEDEE Combo (OrbusNeich) program update. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
38. Seth A. Nanoparticle based stents FOCUSnp program update. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
39. Stack RS, Califf RM, Phillips HR, Pryor DB, Quigley PJ, Bauman RP, et al. Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. *Am J Cardiol*. 1988;62(10 Pt 2):F3–24.
40. Zidar J, Lincoff A, Stack R. Biodegradable stents. En: Topol EJ, editore. *Textbook of interventional cardiology*. 2.^a ed. Filadelfia: Saunders; 1994. p. 787–802.
41. Waksman R. The disappearing stent: when plastic replaces metal. *Circulation*. 2012;125:2291–4.
42. Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, Van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes Jr DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;94:1690–7.
43. 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;102:399–404.
44. Onuma Y, Garg S, Okamura T, Ligthart J, Van Geuns RJ, De Feyter PJ, et al. Ten-year follow-up of the IGAKI-TAMAI stent. A posthumous tribute to the scientific work of Dr. Hideo Tamai. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F109–11.
45. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003;89:651–6.
46. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:607–17. discussion 18–9.
47. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, De Bruyne B, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007;369:1869–75.
48. Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R, Roughton M, Barlis P, Mason M, et al. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention*. 2009;4:481–4.
49. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013;12:61765–6. <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>.
50. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371:899–907.
51. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373:897–910.
52. Onuma Y, Nieman K, Webster M, Thuesen L, Dudek D, Ormiston JA, et al. TCT-37: Five-year clinical outcomes and non-invasive angiographic imaging results with functional assessment after bioresorbable everolimus-eluting scaffold implantation in patients with de novo coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:B11.
53. Tanimoto S, Bruining N, Van Domburg RT, Rotger D, Radeva P, Ligthart JM, et al. Late stent recoil of the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and its relationship with plaque morphology. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1616–20.
54. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1578–88.
55. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, Van Geuns RJ, De Bruyne B, Dudek D, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:620–32.
56. Grube E. Bioabsorbable stent. The Boston Scientific and REVA technology. *EuroPCR* 2009. Barcelona; 2009.
57. Costa RA. REVA ReZolve clinical program update. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
58. Yan J, Bhat VD. Elixir Medical's bioresorbable drug eluting stent (BDES) programme: an overview. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:80–2.
59. Verheye S. First-in-man results with a myolimus-eluting bioresorbable PLLA-based vascular scaffold. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
60. Jabara R, Chronos N, Robinson K. Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:186–94.
61. Jabara R, Chronos N, Robinson K. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F58–64.
62. Fajadet J. The ART stent: design and early first-in-man experiences. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2012.
63. Shen L, Wang Q, Wu Y, Xie J, Zhang F, Ge L, et al. Preliminary evaluation of fully bioabsorbable PLLA sirolimus eluting stents in a porcine model. *Chin J Intervent Cardiol*. 2009;19:301–5.
64. Shen L, Wang Q, Wu Y, Xie J, Ge J. Short-term effects of sirolimus eluting fully bioabsorbable polymeric coronary stents in a porcine model. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 2011.
65. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*. 2007;369:667–78.
66. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937–48.
67. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J*. 2012;33:16–25.
68. Ramcharitar S, Garcia-Garcia HM, Nakazawa G, Kukreja N, Ligthart J, Virmani R, et al. Ultrasonic and pathological evidence of a neo-intimal plaque rupture in patients with bare metal stents. *EuroIntervention*. 2007;3:290–1.
69. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neointimal hyperplasia in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1314–22.
70. Wentzel JJ, Whelan DM, Van der Giessen WJ, Van Beusekom HM, Andharyswara I, Serruys PW, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *J Biomech*. 2000;33:1287–95.
71. Wentzel JJ, Gijzen FJ, Schuurbijs JC, Van der Steen AF, Serruys PW. The influence of shear stress on in-stent restenosis and thrombosis. *EuroIntervention*. 2008;4 Suppl C:C27–32.