

Stents biodegradables en cardiología

Biodegradable stents in cardiology

Dr. Geovedy Martínez García, Dra. Nadia Sánchez Torres, Dr. Alexei Suárez Navarro

Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de muerte en la sociedad cubana actual. Una de las opciones terapéuticas más prometedora, es sin duda, la angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de *stents*. Los *stents* han evolucionado en los últimos años, en cuanto a su estructura y composición, desde los metálicos hasta los liberadores de droga; pero la trombosis se mantiene como una complicación frecuente e importante que ensombrece el éxito de este proceder y que puede llevar al paciente a una nueva intervención e incluso a la muerte, sin mencionar el costo económico de estos. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica acerca de un nuevo modelo de *stent* que promete eliminar las limitaciones de sus antecesores y a la vez incluye mejoras que permiten la búsqueda del *stent* ideal.

Palabras clave: cardiopatía isquémica, cardiología intervencionista, *stents* biodegradables.

ABSTRACT

Ischemic cardiopathy is the main cause of death in current Cuban society. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stent placement is no doubt one of the most promising therapeutic options. Stents have evolved in recent years in their structure and composition, from metallic to drug eluting. However, thrombosis is still a common and important complication that overshadows the success of the

procedure and may lead patients to a new surgical intervention or even death, not to mention the economic cost. A bibliographic review was conducted about a novel stent model that promises to do away with the limitations of preceding models and introduces improvements which further the search for the ideal stent.

Key words: ischemic cardiopathy, interventionist cardiology, biodegradable stents.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de morbilidad y mortalidad, de demanda de atención médica y hospitalización en la edad adulta. Del conjunto de las enfermedades cardíacas, la cardiopatía isquémica ocupa alrededor del 70 %. En el 2002 murieron en el mundo 7,2 millones de personas por esta afección, y de mantenerse la tendencia actual, en el 2020 será la primera causa de muerte en los países industrializados, con un aumento entre los grupos de edad más ancianos y entre las mujeres, así como una emergencia explosiva en los países en vías de desarrollo.^{1,2}

En diferentes países se han realizado estudios para evaluar el papel de la enfermedad coronaria en las defunciones. Por ejemplo, en España se producen alrededor de 40 000 muertes anuales por esta causa (104 hombres por 100 000 habitantes y 46 mujeres por 100 000 habitantes), lo que representa alrededor del 11 % de todas las defunciones.³

En Cuba, teniendo en cuenta los datos del Anuario Estadístico Nacional 2011, las enfermedades cardiovasculares aparecen como la primera causa de muerte. Dentro de ellas, la cardiopatía isquémica ocupa el primer lugar (137,1 x 100 000 habitantes). En el 2011 se produjeron 22 178 muertes por enfermedades cardiovasculares en Cuba.⁴

La causa más frecuente de enfermedad cardíaca grave es la aterosclerosis coronaria, un proceso en el cual la acumulación de grasas, especialmente colesterol, modifica la estructura de las paredes arteriales, produciendo obstrucciones y/o dilataciones que impiden el correcto desplazamiento de la sangre por el interior de las arterias, lo que ocasiona situaciones de isquemia o falta de irrigación. Ciertos factores influyen significativamente en las probabilidades de que una persona padezca aterosclerosis coronaria: son los denominados "factores de riesgo". Cuantos más factores de riesgo tiene una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer una enfermedad cardiovascular. Cuando la placa de ateroma alcanza un tamaño suficiente dentro de una arteria, puede ocupar una porción importante de su luz y producir de esta forma un déficit en la irrigación, nutrición y oxigenación de la porción de músculo cardíaco irrigado por este vaso. Si la o las arterias obstruidas son de importancia para el funcionamiento global del corazón, está indicado un procedimiento para intentar normalizar el flujo al territorio comprometido. Esto puede realizarse con catéteres que remueven la obstrucción trabajando desde dentro de las arterias (angioplastia), o colocando un puente o *by-pass* para "salvar" la obstrucción (cirugía).⁵

Una angioplastia es una plastia o reparación de una arteria dañada; angioplastia percutánea significa que se realiza accediendo a la arteria a través de la piel sin

necesidad de cirugía. Las primeras angioplastias percutáneas (ACTP) fueron presentadas al mundo médico por Andreas Grüentzig, quien desarrolló el método en Suiza. El procedimiento que se realiza en la actualidad es bastante similar al que originariamente describió Grüentzig, aunque con una tecnología mucho más compleja. Con anestesia local y por punción a través de la piel, sin necesidad de cortes, se coloca un catéter que llega hasta el origen del vaso a tratar; con una pequeña guía metálica se atraviesa la estrechez y sobre ella se pasa otro catéter que en su extremo presenta un balón, el cual al inflarse comprime e impacta la placa obstructiva sobre la pared de la arteria, mejorando de esta forma la luz y el flujo coronario. En Cuba, la primera ACTP se llevó a cabo en la década del 80 por los doctores Luis Roberto Llerena Rojas y Lorenzo Llerena Rojas, en el Instituto de Cardiología de La Habana.

Desde los primeros momentos, la angioplastia con balón tropezó con dos problemas significativos. En ocasiones, la ruptura de la estenosis producida por el inflado del balón, provocaba una disección que volvía a obstruir el vaso hasta ocluirlo completamente; y otras veces el vaso se dilataba pero, por elasticidad (*recoil*), en poco tiempo volvía a estar estenosado. Estos dos problemas tuvieron solución a partir de la década del 80, gracias al cardiólogo y radiólogo argentino Julio Palmaz, quien desarrolló el primer *stent* vascular, que revolucionó como pocas veces antes, el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, la ACTP es el procedimiento de revascularización más utilizado en todo el mundo, que reemplaza en muchos casos a la cirugía de *by-pass*.^{6,7}

Un *stent* es una malla montada en un balón que al inflarse la deja abierta en la arteria ocluida, y la mantiene así para que la sangre circule. Los *stents* se crearon con el objetivo de disminuir el riesgo de reestenosis de vasos arteriales que fueron intervenidos farmacológica o quirúrgicamente mediante ACTP, por estar ocluidos con procesos aterotrombóticos que evitaban el riego sanguíneo adecuado de los tejidos, y causaban así episodios isquémicos y anginosos que podían llevar a la muerte. Estos *stents*, en un principio, eran de materiales débiles y muy rechazados por el organismo, lo cual provocaba severas complicaciones y reacciones verdaderamente agresivas que dañaban el propio tejido estenosado por adherencia de células de defensa que causaban necrosis en el sitio. A partir de estos eventos adversos se fueron creando *stents* de materiales más compatibles biológicamente y más resistentes, con dos tendencias: los *stents* metálicos y los *stents* liberadores de drogas antiproliferativas. Estos se convirtieron en el dispositivo principal en las intervenciones coronarias percutáneas, pero trajeron consigo varias complicaciones que oscurecen su función.

Los *stents* metálicos tienen una estructura rígida, que daña el vaso y a veces ocluyen otras ramas proximales; además, para evitar la trombosis o la reestenosis que puede ocurrir en el sitio estenosado se necesita la administración de una terapia antiplaquetaria prolongada que puede durar hasta más de 12 meses. La no correspondencia entre el diámetro del *stent* y el vaso resulta en una luz más pequeña después de implantado (falta de aposición). Estos *stents* metálicos también producen artefactos que interfieren con los métodos no invasivos de estudio imagenológico de la anatomía coronaria.

En cuanto a los *stents* liberadores de droga, se considera que constituyen un paso adelante en la búsqueda de un mejor modelo, dada su capacidad de liberación de medicamentos que inhiben la proliferación celular implicada en la producción de la reestenosis. Pero esta característica muchas veces se convierte en su peor enemigo, ya que esta liberación programada de antiproliferativos causa a menudo irritación del vaso, disfunción endotelial, hipersensibilidad vascular e inflamación crónica en el sitio de colocación. Unido a todo, hay que tener en cuenta que estos *stent* se mantendrán en el lugar en que fueron implantados de forma permanente, lo cual interfiere con una posible cirugía coronaria futura.

Esta situación actual de la ACTP con colocación de *stents*, hace necesaria una investigación profunda sobre los nuevos *stents* bioabsorbibles o biodegradables, que ya se usan en seres humanos. En este trabajo se hace una revisión bibliográfica con el propósito de actualizar en los resultados de los últimos estudios realizados con estos dispositivos, como nueva alternativa de tratamiento para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente, reducir al mínimo los gastos hospitalarios en terapias antiplaquetarias prolongadas y la necesidad de reintervención por reestenosis.

BREVE RESEÑA DE LOS *STENTS*

La idea de utilizar *stents* bioabsorbibles no es nueva; ya entre 1991 y 1992 habían prototipos experimentales, pero solo en los últimos años se dispone de modelos que han superado la fase experimental en animales y comienzan a ser tan seguros como para ser probados en seres humanos. En la actualidad existen dos tendencias de *stents* bioabsorbibles de acuerdo con su material de construcción, los de material polimérico y los metálicos corrosibles.

Los *stents* poliméricos tienen la capacidad de actuar como sistemas liberadores de droga local para evitar la hipersensibilidad o la trombosis del *stent* y su composición les permite ser absorbidos por el organismo.

Los polímeros (del griego *poly*, muchos, parte o segmento) son macromoléculas que se producen por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros, que constituyen enormes cadenas de formas muy diversas mediante un proceso más o menos complejo denominado polimerización. Según su origen, los polímeros se clasifican en naturales o sintéticos. Cuando un polímero está formado por un único tipo de monómero se denomina homopolímero. A diferencia de estos, los copolímeros contienen varias unidades estructurales. Estas combinaciones de monómeros distintos se utilizan para modificar las propiedades de los polímeros y lograr nuevas aplicaciones en el que cada monómero se encarga de una función, como resistencia química, flexibilidad o rigidez. Los polímeros destinados a *stents* deben cumplir una serie de requisitos como son:

- Ser compatibles con la pared vascular y no producir reacciones inflamatorias.
- Ser altamente elásticos.
- La cinética de liberación del fármaco que se le incorpora debe ser predecible y modulable en tiempo y dosis.
- No alterar la actividad del fármaco que se le incorpora.

El mecanismo de acción de los polímeros varía según sean no biodegradables o biodegradables. Aunque toda la materia se degrada con el paso del tiempo, el término biodegradable aplicado a los polímeros implica que este se elimina en un corto período de tiempo. Los poliésteres son los polímeros sintéticos biodegradables de uso comercial que tienen mayor aplicación en el campo médico. Se caracterizan por la presencia de enlaces éster en la cadena principal, lo cual permite que sean degradados hidrolíticamente; los procesos de hidrólisis degradan los polímeros en moléculas de bajo peso molecular que pueden ser metabolizadas por el organismo. El medio fisiológico humano reúne las condiciones apropiadas para que estos procesos se produzcan en condiciones normales a un pH entre 7 y 7,4. Los copolímeros de

poliláctico (PLA), poliglicólico (PGA) y poliláctico-co-glicólico (PLGA) han sido ampliamente usados.^{6,7}

El fármaco incorporado al polímero se adiciona a este mediante enlaces no covalentes, o uniones covalentes con puentes de sulfuro o carbono-carbono. La unión fármaco-polímero se hace mediante técnicas de pulverización o inmersión. Aunque en la última generación han sido analizados infinidad de fármacos antiinflamatorios, inmunodepresores y antiproliferativos, el sirolimus y sus derivados y los taxanos son los que han demostrado un beneficio clínico.⁸

Existen varias compañías que se dedican a la fabricación de *stents*: Abbott, Medtronic, Reva, Cordis, Biotronic, ART, Igaki-Tamai, OrbusNeich, BTI, Tefha, Sahanand y Amaranth, entre otras.

Uno de los primeros *stents* poliméricos que fueron probados fue el bioabsorbible PLLA, diseñado por la firma STACK et al., el cual tenía una resistencia de 1 000 mmHg de presión de aplastamiento y mantenía su fuerza radial por un mes. Este modelo se degradaba a los nueve meses con trombosis mínima. Otro *stent* polimérico fue el fabricado por Igaki-Tamai; estaba constituido por monofilamentos de ácido poli-L-láctico con una forma de zigzag. Eury y otros diseñaron un *stent* conformado por varios polímeros, el cual se distingue porque una de sus capas tiene función estructural y otra se encarga de la descarga controlada de drogas. Esta construcción laminada permite la pluralidad de drogas dentro del *stent* y el ajuste de la degradación de este.⁹⁻¹⁴

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Los primeros estudios preclínicos con *stents* poliméricos en cerdos tuvieron muy malos resultados, ya que 30 días después de implantados fueron asociados con una respuesta inflamatoria significativa y proliferación neointimal, así como necrosis de la media y formación de aneurismas. La corporación Yamawaki incorporó un agente antiproliferativo al *stent* de Igaki-Tamai, y lo implantó en una coronaria porcina, de manera que se observó disminución de la neoformación intimal.^{9,10}

Un *stent* reabsorbible en fase de desarrollo es el de REVA, con un policarbonato derivado de la tirosina, que ha mostrado en estudios *in vitro* y en animales un comportamiento similar al de los *stents* metálicos, con una fuerza radial y un retroceso elástico inferior al 1 %, buena radioopacidad, compatibilidad con tomografía computarizada y resonancia magnética, completa endotelización a los 30 días y un aumento progresivo del área luminal con el tiempo.⁵ En marzo de 2006 se realizó una implantación del *stent* SFA bioabsorbible, el BVS, un *stent* de PLA con el fármaco everolimus; el *stent* tiene un grosor de alambre de 0,060 pulgadas y presenta una fuerza radial solo ligeramente inferior a la de los *stent* metálicos. El estudio informó una reducción en el grosor de la neointima y de la inflamación en comparación con los *stent* de estructura metálica.¹² De esta misma forma, Vogt y otros usaron un polímero de paclitaxel en un *stent* PLLA y el análisis a las 3 semanas evidenció una disminución de la neoformación intimal de 63 % en comparación con el *stent* PLLA, y de 44 % comparado con el *stent* metálico. Esta reducción continuó a los 3 meses. Estos estudios demostraron la viabilidad de cargar las drogas en el polímetro biodegradable, que resultaba en una reducción en la formación de la neointima.¹³

EXPERIENCIAS EN SERES HUMANOS

El primero que informó resultados de uso de los *stents* bioabsorbibles en seres humanos fue *Tamai* con 15 pacientes. Se implantaron un total de 25 *stents* de forma electiva y exitosa en 19 lesiones. Se siguió de forma angiográfica al primer día, 3 meses y 8 meses. No ocurrió trombosis ni eventos cardíacos mayores en 30 días. El estudio demostró que la hiperplasia intimal no fue mayor que con los *stents* metálicos convencionales, con una mayor expansión del *stent* a los tres meses.¹¹

Tsugi y otros informaron un seguimiento de un año, de 68 lesiones en 60 pacientes con *stent* de Igaki-Tamai. No se notificaron complicaciones en su implantación. El grado de reestenosis fue de 21 % a los 6 meses y de 19 % a los 12 meses. En conjunto, estos resultados demostraron viabilidad y seguridad, en el eficaz uso de *stents* poli-L-biodegradable de ácido láctico en las arterias coronarias humanas.¹⁰⁻¹⁴

Los principales problemas a los que fueron asociados los *stent* poliméricos, fueron que su fuerza radial era menor que la de los metálicos, y esto podía terminar en reestenosis temprana, su grado de absorción era lento y su composición los hacía radiolúcidos, lo cual intervenía con su localización.⁸

La otra alternativa para los *stents* biodegradables son los *stents* metálicos. Estos resultan más atractivos por el hecho de que pueden mantener una fuerza radial que se imponga a la presión centrípeta del vaso muy semejante e incluso igual a la de los *stents* metálicos convencionales, y además pueden ser reabsorbidos como los *stents* poliméricos. Hasta el momento existen dos aleaciones bioabsorbibles muy sugeridas con este fin, la de hierro y la de magnesio. La biocompatibilidad de estos depende de su solubilidad en sangre y de los productos de degradación eliminados por estos.

Su toxicidad local se relaciona con la concentración local de los elementos en el tiempo. La tolerancia del tejido para los metales depende del cambio de sus concentraciones inducido por la corrosión.¹⁵

ESTUDIOS PRECLÍNICOS CON STENTS METÁLICOS

Peuster y otros informaron estudios experimentales con *stents* de hierro absorbibles. Implantaron *stents* confeccionados de 41 mg de hierro puro en la aorta descendente de conejos blancos de Nueva Zelanda. No presentaron complicaciones tromboembólicas ni otros eventos adversos durante los 18 meses de seguimiento. No tuvieron proliferación neointimal pronunciada ni respuesta inflamatoria significativa. *Heublein* y otros dirigieron una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* que usaban el *stents* hecho de aleación del magnesio. Estos estudios demostraron proporciones relativamente altas de degradación de 60 a 90 días, mientras la integridad global del *stent* permanecía a los 28 días. En los estudios *in vivo* la integridad del *stent* se mantuvo durante la corrosión y biocompatibilidad con las células del endotelio y las células del músculo liso.¹⁶

Una serie de estudios realizados en cerdos utilizando *stents* de magnesio demostraron una reducción de formación neointimal comparado con *stents* de acero.¹⁵⁻²⁰

ESTUDIOS CLÍNICOS

El primer estudio se realizó con 20 pacientes con claudicación debido a enfermedad arterial periférica severa con indicación de amputación. Tenían una o más lesiones en arterias infrapoplíteas. Se implantaron *stents* de magnesio de 3,0 × 15 mm y 3,5 × 15 mm, con buenos resultados angiográficos y ultrasonográficos. No hubo evidencia de toxicidad sanguínea ni vascular. A los 3 meses todos los miembros estaban salvados, mientras que a los 6 meses un paciente sufrió amputación. El ultrasonido Doppler y la resonancia magnética nuclear demostraron absorción completa del *stent* a los 3 meses.⁸

Existen estudios más actualizados que tratan de la utilización de los *stents* poliméricos biodegradables para la entrega local no solo de fármacos, sino de genes lo cual permitiría la codificación de las sendas reguladoras de proliferación celular dentro de las células de la pared arterial que usa el *stents* polímero. Ye y otros demostraron el traslado exitoso y expresión de un gen de localización nuclear en las células de las paredes arteriales de los conejos. Ellos usaron un *stent* poli-L-ácido láctico impregnado con un adenovirus recombinante.

CONCLUSIONES

Sin duda, los *stents* biodegradables constituyen una nueva alternativa para la ACTP en pacientes con oclusiones importantes de las arterias coronarias, dada las ventajas que estos prometen de realizar la administración de fármacos para evitar la reestenosis del *stent* y los eventos de hipersensibilidad, además de que pudieran ser usados como tratamiento de la placa vulnerable.

La transferencia de genes a través de estos *stents* puede regular las vías de proliferación celular en la pared arterial y no necesitaría de una terapia antiplaquetaria prolongada por largos períodos, lo cual le ahorraría recursos a las instituciones de salud, mejoraría la calidad de vida del paciente y además, una vez degradados, dejarían el vaso bajo sus mecanismos naturales de curación, restaurando la vasorreactividad y el potencial de remodelado vascular. Dados los productos que se utilizan en su composición, estos *stents* pueden ser seguidos mediante la resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada sin producir artefactos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murria CL, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1498-504.
2. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, Geneva, 2011. p. 1-54. [consultado diciembre 2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf

3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension*. 2003;21(6): 1011-53.
4. Oficina Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico Nacional Cuba 2011. Edición 2012. Principales causas de muerte de todas las edades [consultado 11 Dic. 2012]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2011/datos/19.17.xl>
5. Kaluza GL. Current status of polymeric biodegradable drug eluting *stents*: REVA Medical. *J Interv Cardio* 2006;19(2): 124-7.
6. Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. Advances in *stent* drug delivery: the future is in bioabsorbable *stents*. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009 Feb;6(2): 113-26.
7. 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 Jan;6(1): 33-42.
8. William W, Pramod K, Kuchulakanti, Betty W, Leonardo C, William OS et al. Efficacy of Sirolimus-Eluting *Stents* as Compared to Paclitaxel-Eluting *Stents* for Saphenous Vein Graft Intervention. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(2): 70-4.
9. Tamai H, Igaki K, Tsuji T. A biodegradable poly-L-lactic acid coronary *stent* in porcine coronary artery. *J Interv Cardiol*. 1999;12: 443-50.
10. Tamai H, Igaki K, Kyo E. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary *stents* in humans. *Circulation*. 2000;102: 399-404.
11. Grube E, Schofer J, Hauptmann KE, Nickenig G, Curzen N, Allocco DJ, Dawkins KD. A novel paclitaxel-eluting *stent* with an ultrathin abluminal biodegradable polymer 9-month outcome with the JACTAX HD *stent*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Apr;3(4): 431-8.
12. Tsuji T, Tamai H, Igaki K. Biodegradable polymeric *stents*. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2001;3: 10-7.
13. Garg S, Sarno G, Serruys PW, de Vries T, Buszman P. The twelve-month outcomes of a sirolimus eluting *stent* with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting *stent* with a durable polymer. *EuroIntervention*. 2010 Jun;6(2): 233-9.
14. Tsuji T, Tamai H, Igaki K. One year follow-up of biodegradable self-expanding *stent* implantation in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: A47.
15. Heublein B, Rohde R, Kaese V. Biocorrosion of magnesium alloys: A new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003;89: 651-6.
16. Hermawan H, Purnama A, Dube D, Couet J, Mantovani D. Fe-Mn alloys for metallic biodegradable *stents*: degradation and cell viability studies. *Acta Biomater*. 2010;6(5): 1852-60.

17. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, Tellez A, Milewski K, Wallace-Bradley D, et al. Development of a novel prohealing *stent* designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 June; 3(3):257-66.
18. Ormiston JA. ABSORB first-in-man-day results. First reports session. *J Invasive Cardiol*. 2006; 19(2): 89-94.
19. Lockwood NA, Hergenrother RW, Patrick LM, Stucke SM, Steendam R, Pacheco E, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of novel biodegradable polymers for application as drug-eluting *stent* coatings. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010; 21(4):529-52.
20. Erbel, R. Biodegradable Heart *Stent* Shows Promise. *Lancet*. 2007 June; 369: 1869-75.

Recibido: 14 de enero de 2014.

Aprobado: 17 de febrero de 2014.

Geovedy Martínez García. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Avenida 114 y 31, Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: geovedymtnez@infomed.sld.cu