

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

Historia del artículo:

On-line el 4 de mayo de 2013

Palabras clave:

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

RESUMEN

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

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.

Keywords:

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

* 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,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014311>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014311>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)