

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Los stents reabsorbibles. Una historia de stents coronarios



The resorbable stents. A history of coronary stents

Imanol Otaegui Irurueta, Bruno García del Blanco y Gerard Martí Aguasca*

Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Los inicios. La profecía

La publicación, allá por marzo de 2008, de los resultados de la primera cohorte de 30 pacientes que se trataron con el primer stent farmacoactivo completamente reabsorbible, Absorb (Abbott, Chicago, Estados Unidos), supuso el advenimiento de una nueva era en el campo del intervencionismo coronario.

Se trataba de un diseño revolucionario. La plataforma del stent no era ya una aleación metálica permanente, sino un nuevo material; un polímero basado en ácido poliláctico que constituía el armazón del stent. Estaba por lo demás recubierto por una finísima superficie de polímero de ácido D-L-poliláctico que liberaba everolimus en dosis y cinética similares a la del stent Xience (Abbott, Chicago, Estados Unidos). Este material era completamente reabsorbible, proceso que sucedía en unos 3 años, según los estudios experimentales en animales.

Los inicios fueron esperanzadores. Los resultados favorables se vieron reforzados con la publicación de los resultados de la cohorte B, del estudio observacional prospectivo ABSORB EXTEND¹ y de los resultados a un año del ensayo aleatorizado ABSORB II². Estos apoyaban hasta 2015 la no inferioridad clínica de los stents farmacoactivos reabsorbibles Absorb. Se trataba, no obstante, de estudios en escenarios limitados, donde la proporción de lesiones complejas era baja y con poblaciones pequeñas, sin potencia estadística para aportar conclusiones de carácter clínico.

La caída al lado oscuro

Las alarmas comenzaron a saltar con la publicación de los resultados del registro GHOST-EU³ en 2015. Este estudio observacional prospectivo, con participación de 10 centros europeos, incluyó a 1.189 pacientes de vida real en escenarios más complejos: 16,8% de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, 40,9% de enfermos multivaso y 51,2% de lesiones tipo B2/C. Destacaba, por ejemplo, un 7,8% de pacientes que recibieron el stent por una oclusión total crónica. Los resultados no fueron todo lo buenos que se esperaba; se observó una revascularización de la lesión diana del 10,1%, pero lo más preocupante fue la incidencia de trombosis, que fue del 2,1% a los 6 meses.

A esto se unió la publicación de Räber et al.⁴ de una serie de casos de trombosis muy tardía. Concretamente, en uno de los casos el análisis del material extraído en la trombectomía documentó la persistencia del polímero del dispositivo implantado 44 meses antes, más allá de los 3 años previstos.

Todavía a finales del 2015 los resultados a un año del estudio ABSORB III⁵ resultaron aceptables. Se trataba del primer ensayo aleatorizado con objetivo primario clínico y con adecuada potencia para mostrar diferencias clínicas. La trombosis asociada al Absorb no era estadísticamente significativa, pero seguía resultando numéricamente más elevada, del 1,5% frente al 0,7%.

A finales de 2016 se publicaron los resultados definitivos a 3 años del estudio ABSORB II⁶. El objetivo principal, que consistía en la superioridad en vasomoción, sorprendentemente no se alcanzó, y los objetivos secundarios mostraron una incidencia de fracaso del dispositivo (revascularización de la lesión

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iotaegui@hotmail.com (I. Otaegui Irurueta).
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.05.008>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

diana, infarto relacionado con el dispositivo, trombosis) más alta con el stent Absorb. La disminución de la angina observada al año en los pacientes tratados con Absorb se había desvanecido. Particularmente llamativa fue la incidencia acumulada de trombosis definitiva o probable del dispositivo, del 3%, comparado con el 0% del Xience ($p=0,03$).

A partir de aquí nada pudo detener el declive del uso del dispositivo.

A finales de 2017 se publicaron los resultados a 3 años del ensayo clínico ABSORB III⁷. Estos mostraron resultados similares entre ambos stents en cuanto a reestenosis y revascularización de la lesión diana, pero la incidencia de trombosis resultó inesperadamente elevada (2,3%) y significativamente superior a la observada con el stent Xience ($p=0,01$). El hallazgo más demoledor del estudio fue la persistencia de trombosis del stent Absorb entre el primer y el tercer año de seguimiento, un 0,8%, comparado con la ausencia de este evento con el stent Xience, precisamente lo que se trata de evitar con un dispositivo reabsorbible.

La compañía decidió en septiembre de 2017 poner fin a las ventas del dispositivo y lo retiró del mercado, manteniendo los ensayos clínicos en marcha.

¿Era realmente tan malo?

En octubre de 2018 se comunicaron los resultados a un año del ensayo clínico ABSORB IV⁸. Fue el estudio probablemente más potente y de mayor impacto realizado con el stent Absorb. Este ensayo clínico aleatorizado evaluó los resultados clínicos de pacientes tratados con Absorb frente al stent Xience. Difería de los anteriores en que se enfatizó la necesidad de una adecuada predilatación y posdilatación del dispositivo, se excluyeron los vasos de pequeño calibre y el estudio era ciego. Se incluyeron 2.604 pacientes y los resultados a un año mostraron una incidencia de fallo en la lesión diana (FLD) ligeramente mayor con el dispositivo Absorb, del 7,6% respecto al 6,3%, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,19$). La tasa de trombosis probable o definitiva fue de un muy aceptable 0,7% para el stent Absorb y del 0,3% para el stent Xience, diferencia no significativa ($p=0,16$).

Igualmente, en septiembre de 2018, durante el congreso del *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) se comunicaron los resultados del ensayo COMPARE Absorb (NCT02486068). Se trata de un ensayo aleatorizado en escenarios más complejos, en el que se comparan los mismos stents que los previamente descritos, pero en pacientes diabéticos o con enfermedad multivascular y lesiones consideradas complejas (largas, bifurcacionales, de pequeño calibre o con oclusión preexistente). Igualmente se protocolizaron la predilatación y la posdilatación adecuadas del dispositivo. Se incluyeron 1.670 pacientes, aleatorizados 1:1. El FLD (muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con la lesión o revascularización de la lesión diana) no mostró diferencias significativas, con unos resultados sorprendentemente buenos para ambos dispositivos: 5,1% para Absorb frente a 4,2% para Xience. Sin embargo, la incidencia de trombosis probable o definitiva fue significativamente superior con el dispositivo Absorb, de un 2% respecto al 0,6% ($p=0,01$).

Una nueva esperanza

El entusiasmo inicial que desató el dispositivo Absorb aceleró el desarrollo de múltiples plataformas reabsorbibles, la mayoría realizadas con ácido poliláctico, que sufrieron el mismo destino que este, aunque algunas se mantengan en el mercado. Hubo algunos diseños distintos con otros materiales: uno de ellos se basaba en una plataforma metálica completamente reabsorbible realizada en una aleación de magnesio, desarrollada por Biotronik, el stent Magmaris. Tras un primer diseño que se realizó con paclitaxel como fármaco antiproliferativo, y que mostró resultados modestos, se modificó la arquitectura del stent y se sustituyó el fármaco por sirolimus. Esta segunda generación es un stent con un armazón realizado con una aleación de magnesio, recubierto con un polímero reabsorbible de ácido L-poliláctico, que contiene y libera sirolimus, y un recubrimiento externo, el proBIO, anticorrosivo. Sigue teniendo, al igual que el stent Absorb, un grosor de strut elevado, de 150 μm , pero muestra una navegabilidad ligeramente mejorada, así como una mayor fuerza radial, aunque sin alcanzar a los stents farmacoactivos metálicos de última generación. Su proceso de reabsorción es más rápido, desaparece en 12 meses, dejando un rastro de calcio amorfo no cristalino allí donde estaba el stent.

En 2016 Haude et al.⁹ publicaron los primeros resultados a 12 meses con este dispositivo. El estudio, llamado BIOSOLVE-II, consistió en una cohorte prospectiva de 123 pacientes, cuyo objetivo principal fue la pérdida luminal tardía. La pérdida luminal tardía intra-segmento a 12 meses fue de $0,39 \pm 0,27$ mm. Aunque con las limitaciones de una muestra de pacientes muy limitada, la incidencia de FLD fue baja, del 3,4% a los 12 meses, sin ninguna trombosis definitiva o probable.

A este estudio le siguió otro pequeño estudio observacional prospectivo, el BIOSOLVE-III, que incluyó 61 pacientes con lesiones de características angiográficas más complejas¹⁰. Los resultados de los 184 pacientes de las cohortes combinadas de los estudios BIOSOLVE-II y BIOSOLVE-III^{10,11} mostraron una incidencia de FLD 3,3% a los 12 meses.

El estudio más significativo realizado con este dispositivo hasta la actualidad es el BIOSOLVE-IV (NCT02817802), que está aún activo. Es un estudio observacional prospectivo que pretende incluir 2.054 pacientes para describir la evolución clínica de los pacientes tratados con este dispositivo. Los resultados a un año¹² de los primeros 400 pacientes incluidos muestran un TVF del 4,3%, con una incidencia de infarto relacionado con el vaso diana del 0,8%, un 0% de muerte cardíaca y un 0,3% de trombosis definitiva o probable, que correspondía a un solo paciente que abandonó la antiagregación.

La amenaza fantasma de los stents de magnesio

Hay una preocupación latente relacionada con algunos casos publicados de colapso precoz. Se trata de casos de recurrencia sintomática, generalmente en forma de angina, en los que se observa una grave estenosis focal *intrastent*, que al evaluarse por imagen muestra una franca infraexpansión de los struts,

un colapso del *stent* en este punto. Este fenómeno ha generado preocupación por su aleatoriedad y la posibilidad de que degeneren en una elevada incidencia de trombosis, como se observó con el *stent* Absorb.

Sin embargo, hay datos que invitan a tener confianza. Los casos de colapso precoz descritos en la literatura, y los observados por investigadores individuales, han sido todos sintomáticos, y por tanto, se deben encuadrar dentro de la incidencia de fracaso de la lesión diana, bien sea en forma de reestenosis y de revascularización de la lesión diana bien en forma de trombosis e infarto relacionado con la lesión diana. Y estos eventos descritos hasta la actualidad presentan incidencias muy aceptables.

Se podría argumentar que los resultados son buenos porque los pacientes incluidos en los estudios tienen lesiones no complejas, y es cierto; por ejemplo, en los primeros 400 pacientes del estudio BIOSOLVE-IV la proporción de lesiones B2/C era del 17,7% y solo incluyeron un 5,6% de lesiones en bifurcación. ¿Se reproducirían estos resultados en lesiones complejas? No se conoce con seguridad. La información al respecto es escasa, solo se dispone de los datos del estudio BIOSOLVE-III, que incluyó 61 pacientes con lesiones más complejas: la proporción de lesiones B2/C era del 80,3%, había un 19,7% de lesiones en bifurcación y el 24,2% tenía calcificación moderada o grave¹⁰. En este estudio la incidencia de FLD fue del 3,3%, aunque en el subgrupo con control angiográfico a 12 meses ($n=54$) la incidencia de reestenosis angiográfica fue del 7,41%. Si se compara con otros *stents* metálicos permanentes similares, como por ejemplo el Biofreedom (Biosensors, Singapur), que tiene 120 μm de grosor de *strut*, se observa que los resultados no son tan diferentes: en el ensayo clínico SORT-OUT IX (NCT02623140), presentado en el TCT de este año, con una proporción de lesiones B2/C del 60%, la incidencia de FLD clínica para el *stent* Biofreedom fue del 5,2% y no realizaron control angiográfico alguno, con lo que la reestenosis angiográfica a 12 meses se presupone que podría haber resultado más elevada.

En cuanto a la trombosis los resultados con los que se dispone hasta el momento con el *stent* reabsorbible de magnesio son muy esperanzadores. A pesar de los casos de colapso precoz observados, la incidencia de trombosis indicada se mantiene baja: 0% en los estudios BIOSOLVE-II⁹ y BIOSOLVE-III¹⁰ y 0,3% (un caso) en los primeros 400 pacientes del estudio BIOSOLVE-IV, por abandono precoz de la antiagregación.

Se desconoce con exactitud la causa de esta baja incidencia de trombosis, pero hay algún indicio. El magnesio es un inhibidor de la agregación plaquetaria y de la cascada de anticoagulación, al competir con el calcio por sus receptores. Un estudio publicado por Mochizuki et al.¹³, en una revista no médica, mostró una significativa reducción del factor Xa con las distintas aleaciones de magnesio en comparación con el acero inoxidable, así como una relación directa del tiempo de tromboplastina parcial activado con la difusión de magnesio desde la aleación. Estudios realizados *in vitro* han mostrado una significativa reducción de la agregación plaquetaria y del depósito de trombo sobre el *stent* Magmaris en comparación por un lado con el Absorb¹⁴, pero también, e igualmente de forma significativa, en comparación con una plataforma idéntica al Magmaris pero realizada en acero inoxidable¹⁵. Así,

parece que existe un efecto antitrombótico y anticoagulante inherente al magnesio.

Conclusiones

Los primeros dispositivos completamente reabsorbibles realizados en ácido poliláctico, liderados por el *stent* Absorb fracasaron en mostrar equivalencia en eficacia y seguridad en comparación con los *stents* metálicos no reabsorbibles actualmente disponibles, fundamentalmente por la elevada incidencia de trombosis que se alargaba más allá de los primeros 12 meses. Esto llevó a su retirada del mercado. Sin embargo, en el último ensayo clínico realizado con este *stent*, en el que evitaron las potenciales causas de su fracaso, los resultados han sido más favorables y cabrá esperar a los datos de seguimiento a 3 y 5 años para poder establecer definitivamente su seguridad y eficacia. Si los datos se mantuvieran como los publicados a un año, en escenarios no complejos y con una técnica adecuada, podría ser una alternativa válida y una nueva generación de Absorb podría ver la luz.

Por otro lado, hay una nueva tecnología de *stents* completamente reabsorbibles fundamentada en aleaciones de magnesio que muestran resultados iniciales esperanzadores, especialmente en cuanto a la seguridad y a las trombosis de *stent*. Tanto los estudios preclínicos como la incidencia de trombosis publicada hasta el momento invitan al optimismo. Además, la efectiva reabsorción de este dispositivo sucede antes de los 12 meses, de forma que es improbable que aparezcan eventos más allá de esta ventana temporal, reforzando los resultados observados hasta el momento.

Es probable que, en cuanto a eficacia, es decir, en cuanto a fracaso de lesión diana y reestenosis, los resultados de esta plataforma no sean tan buenos como los de los *stents* permanentes de última generación. No se debe olvidar que se trata de la primera generación que ha visto la luz a su uso asistencial, con una plataforma de 150 μm de grosor de *strut*. Dificilmente puede compararse a los *stents* farmacológicos permanentes de segunda y tercera generación de desarrollo, que tienen la mitad de grosor de *strut*. Aun así, los resultados de eficacia observados en escenarios no complejos son aceptables, y su uso, dentro de estas limitaciones, adecuado.

Por ello, aunque hasta cierto punto sorprende que las guías de práctica médica no hayan recogido las diferencias de diseño y resultado para los *stents* de magnesio y lo mantengan acotado a un uso investigacional, no se debe considerar esta actitud como una señal de alarma o de riesgo en la seguridad, sino como una prudente actitud de esperar a conocer los resultados de cohortes observacionales amplias a medio plazo, antes de dar recomendaciones positivas a su uso. Hacen falta cohortes más amplias con seguimiento más largo y ensayos aleatorizados antes de dar su aprobación. Y es en ese contexto donde deberían utilizarse, con la confianza de que los resultados avalan su uso legal clínico y con la debida prudencia de hacerlo dentro del entorno regulado y vigilado de un estudio biomédico.

Conflicto de intereses

I. Otaegui Irurueta indica haber recibido compensaciones económicas por Abbott (Chicago, Estados Unidos) por la participación en sesiones clínicas y en grupos de trabajo, así como soporte material en forma de cesión de software de análisis de imágenes OCT. Por parte de Biotronik ha recibido compensaciones económicas por la realización de sesiones clínicas. Ha recibido apoyo no financiero para la asistencia a congresos por parte de Abbott, Medtronic, Biosensors, Hexacat y Boston. No recibe ni ha recibido compensaciones económicas o de otro tipo en forma de beca, consultoría, ni por ningún otro concepto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abizaid A, Ribamar Costa J, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: Preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015;10:1396-1401.
2. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): An interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43-54.
3. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: Early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*. 2015;10:1144-1153.
4. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, et al. Very late scaffold thrombosis: Intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1901-1914.
5. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905-1915.
6. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): A 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479-2491.
7. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-Year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2852-2862.
8. Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet*. 2018;392:1530-1540.
9. Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results angiographic findings of the BIOSOLVE-II. First-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2701-2709.
10. Haude M, Ince H, Kische S, et al. Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: Pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:E502-E511.
11. Testa L, de Carlo M, Petrolini A, et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: Pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention*. 2017;13:432-439.
12. Verheye S, Wlodarczak A, Montorsi P, et al. Safety and performance of a resorbable magnesium scaffold under real-world conditions: 12-month outcomes of the first 400 patients enrolled in the BIOSOLVE-IV registry. [Consultado 18 Jun 2019]. Disponible en: <https://eurointervention.pcronline.com/article/safety-and-performance-of-a-resorbable-magnesium-scaffold-under-real-world-conditions-12-month-outcomes-of-the-first-400-patients-enrolled-in-the-biosolve-iv-registry>.
13. Mochizuki A, Kaneda H. Study on the blood compatibility and biodegradation properties of magnesium alloys. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;47:204-210.
14. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, et al. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004762>.
15. Lipinski MJ, Acampado E, Cheng Q, et al. Comparison of acute thrombogenicity for magnesium versus stainless steel stents in a porcine arteriovenous shunt model. *EuroIntervention*. 2019;14:1420-1427.