



Artículo de Revisión

Evolución científica reciente de los principales estudios sobre eficacia de los stents liberadores de sirolimus. Aplicación en Cuba

Recent scientific evolution of the main studies on the efficacy of sirolimus-releasing stents. Application in Cuba

Dra. Susana Grey Pompa Carrazana¹, Dr. Leonardo López Ferrero¹, Dr. Carlos Oswaldo Carpio Martínez², Dra. Ana María Barreda Pérez¹, Lic. Mary Leivys Herrera Giró¹, Dra. Idalmis Carrazana Fonseca².

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Cuba.

² Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Cuba.

Resumen

Introducción: Los stents coronarios se desarrollaron para evitar la retracción arterial y la reestenosis después de una dilatación con balón. El sirolimus fue uno de los fármacos antiproliferativos utilizados inicialmente en los stents farmacoactivos de primera generación. Los stents liberadores de sirolimus han progresado en el tiempo con mejoras en su estructura, trayendo consigo una reducción significativa de la reestenosis, la pérdida de luz tardía y la tasa de revascularización de la lesión/vaso diana en comparación con otros stents. **Objetivo:** Describir la reciente evolución científica de estudios sobre eficacia de los stents liberadores de sirolimus y su aplicación en Cuba. **Método:** Se realizó una extensa búsqueda en base de datos como Pubmed, Dialnet, Scielo, Scopus, revistas nacionales e internacionales de alto impacto científico, con la utilización de 36 referencias bibliográficas. **Resultados:** De las investigaciones encontradas se destacan los estudios "RESET", "BIOSCIENCIE", la serie de los BIOFLOW, y el registro NANO, donde se exponen excelentes resultados tras cada generación de stent liberadores de sirolimus que ha sido creada. **Conclusiones:** Los stents liberadores de sirolimus han tenido una evolución científica constante, desde su primera aparición formando parte de la primera generación de stents farmacoactivos hasta la cuarta generación. Numerosos estudios publicados demuestran, con sus resultados, la eficacia y seguridad de estos dispositivos. En Cuba su aplicación inició hace más de una década y se ha perfeccionado constantemente.

Palabras Clave: Stents Liberadores de Fármacos, angioplastia, sirolimus

Abstract

Introduction: Coronary stents were developed to prevent arterial retraction and restenosis after balloon dilation. Sirolimus was one of the antiproliferative drugs used initially in first-generation drug-eluting stents. Sirolimus-eluting stents have progressed over time with improvements in their structure, bringing with them a significant reduction in restenosis, late lumen loss, and the rate of revascularization of the lesion / target vessel compared to other stents. **Objective:** To describe the recent scientific evolution of studies on the efficacy of sirolimus-releasing stents and their application in Cuba. **Method:** An extensive search was carried out in databases such as Pubmed, Dialnet, Scielo, Scopus, national and international journals of high scientific impact, with the use of 36 bibliographic references. **Results:** Of the research found, the studies "RESET", "BIOSCIENCIE", the BIOFLOW series, and the NANO registry stand out, where excellent results are exposed after each generation of sirolimus-releasing stents that has been created. **Conclusions:** Sirolimus-eluting stents have had a constant scientific evolution, from their first appearance as part of the first generation of drug-eluting stents to the fourth generation. Numerous published studies demonstrate, with their results, the efficacy and safety of these devices. In Cuba its application began more than a decade ago and has been constantly perfected.

Key words: Drug-eluting stents, angioplasty, sirolimus.



Introducción

El crecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida, la mejora en las condiciones de desarrollo y los nuevos estilos de vida han ocasionado cambios en la epidemiología, de las que han sido causas de muerte en las sociedades modernas, sin embargo, desde el principio del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y de discapacidad en el mundo, y la cardiopatía isquémica uno de sus máximos representantes. La incidencia de la misma ha aumentado de forma progresiva y varios estudios publicados informan un incremento del número de casos significándose que a principios del siglo XX era responsable de menos de 10 % de las muertes en todo el mundo; sin embargo, en el presente representa casi 50 % en países desarrollados y 25 % en países en vías de desarrollo, pronosticándose una incidencia mayor en los próximos años.¹

En la actualidad siete de las 10 principales causas de muerte son enfermedades no transmisibles, según las Estadísticas Sanitarias Mundiales 2019 de la OMS, subrayando la necesidad de prestar una mayor atención en el ámbito mundial a la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.²

El Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es la principal causa de muerte en países desarrollados³ y la tercera causa de muerte los que se encuentran en vía de desarrollo.⁴ Dentro de los países pertenecientes a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos se destacó en el 2019 Alemania con un registro de un total de 119.082 fallecimientos causados por este tipo de enfermedad.⁵ Otras naciones pertenecientes al continente latinoamericano como México, la tienen como su principal causa de fallecimientos.⁶

En el 2020, en Cuba, las enfermedades del corazón continuaron ocupando la primera causa de muerte con 29 939 fallecimientos para una tasa bruta de 267,3 por 100 000 habitantes, en relación a las enfermedades isquémicas del corazón se produjeron 18 521 defunciones con una tasa de 165,4.⁷

La necesidad imperiosa de obtener mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad coronaria ha llevado a revolucionar constantemente la cardiología intervencionista. Desde la primera angioplastia coronaria en 1977 y posteriormente con la primera implantación de stent en 1984, este campo se ha ampliado enormemente, de tal manera que en la práctica clínica contemporánea la angioplastia coronaria transluminal percutánea, con implantación de stent predominantemente, es una de las intervenciones que se realizan con más frecuencia.⁸

El sirolimus fue uno de los fármacos antiproliferativos utilizados inicialmente en los stents farmacoactivos de primera generación. Los stents liberadores de sirolimus (SLS) han progresado en el tiempo con mejoras en su estructura, trayendo consigo una reducción significativa de la reestenosis, la pérdida de luz tardía y la tasa de revascularización de la lesión/vaso diana en comparación con otros stents.

El objetivo de este artículo es describir la evolución científica de los stents liberadores de sirolimus y su aplicación en Cuba.

Método

Se realizó una búsqueda en fuentes, tanto en lengua hispana como inglesa, y se incluyó bases de datos como Pubmed, Dialnet, Scielo, Scopus, revistas nacionales e internacionales de alto impacto científico como las provenientes de la American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), Journals of the American College of Cardiology (JACC) y European Society of Cardiology (ECS), etc. Se definieron como palabras clave para la búsqueda stents liberadores de fármacos, angioplastia y sirolimus, haciendo énfasis en los estudios de eficacia y seguridad de la implantación de stents liberadores de sirolimus independientemente de su generación, durante la intervención coronaria percutánea. Los artículos publicados antes del periodo 2017-2021 fueron excluidos. Se consultaron 70 de artículos y se seleccionaron para la realización de la revisión 36.

Definiciones:

Los stents medicados o farmacoactivos (SFA) constituyen la incorporación a la plataforma de metal del stent de un medicamento citotóxico o citostático de liberación retardada que inhibe la proliferación celular, especialmente del músculo liso vascular, responsable de la reestenosis del stent. Los tres componentes de los stents medicados son la plataforma o stent, el mecanismo de liberación (polímero) y el medicamento liberado.^{9,10} La liberación del agente bioactivo puede ser en los tejidos adyacentes al stent, al torrente sanguíneo, dentro de las paredes de los vasos sanguíneos, en sus células o en la placa aterosclerótica.¹¹

El desarrollo de los stents medicados ha posibilitado la presencia de un polímero que transporta y libera de manera controlada un medicamento citotóxico o citostático, que ejerce una acción antiproliferativa que retarda la cicatrización del vaso y reduce la hiperplasia intimal y las tasas de revascularización del vaso tratado o reestenosis.¹² El polímero puede ser duradero o bioabsorbible, y algunos stents recientes liberan el fármaco directamente.⁸

Agentes citostáticos:

El sirolimus y el paclitaxel fueron los 2 fármacos antiproliferativos utilizados inicialmente en los SFA de primera generación: CYPHER (Cordis, Milpitas, California, Estados Unidos) y TAXUS (Boston Scientific; Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos). Ambos eran de acero inoxidable, tenían un grosor de los struts > 130 µm y se han evaluado en numerosos ensayos controlados y aleatorizados (ECA), que han mostrado una reducción significativa de la reestenosis de stent, la pérdida de luz tardía y la tasa de revascularización de la lesión/vaso diana en comparación con los stent metálicos (SM).¹³⁻¹⁵

La rapamicina, también llamada sirolimus, es un antibiótico natural sintetizado por *Streptomyces hygroscopicus*. Esta bacteria fue descubierta hace 30 años en la tierra de la isla de Pascua, Rapa Nui, de ahí el nombre de rapamicina. Es una lactona desarrollada inicialmente como agente antifúngico.¹⁶ Entre 1982 y 1988 esta se desarrolló como un agente inmunosupresor. Gracias a estos estudios se dilucidó el mecanismo de acción de esta molécula.

A través de su grupo metoxi, interactúa con la proteína de unión a la inmunofilina FK506 (FKBP12). El complejo rapamicina-FKBP12 se fija específicamente a la proteína mTOR inhibiendo las rutas de señalización efectoras dependientes de dicha proteína.¹⁷ La rapamicina inhibe la proliferación de las células T inducida por antígeno y las respuestas proliferativas inducidas por citoquinas, incluyendo interleuquina 16 (IL-16), inmunoglobulin growth factor (IGF), etc. Sigue la vía del citocromo Cyp450 3^a4 como el principal sistema responsable de la biotransformación del fármaco, generando metabolitos inactivos.¹⁰ Todos estos efectos explican su utilidad en el tratamiento de la enfermedad coronaria.¹⁸

Los stents farmacoactivos han sido clasificados en cuatro generaciones de acuerdo con las características del polímero.⁹ Desde la aplicación del sirolimus como agente citotóxico en la primera generación, este se ha mantenido vigente tras cada nueva generación emergente, demostrándose su alta eficacia. Numerosos estudios han demostrado este hecho y actualmente siguen novedosas investigaciones incluso ya con nanotecnología.

Primera generación

Están compuestos de una plataforma metálica en acero inoxidable recubierto con un polímero permanente que transporta un medicamento antiproliferativo, el cual es liberado por difusión hacia el exterior del stent, minimizando el crecimiento neointimal.⁹

Los stents liberadores de sirolimus (SLS) de 1ra generación se han evaluado en numerosos ensayos controlados y

aleatorizados ¹⁹ (ECA) (Tabla 1 ⁸ y Tabla 2 ²⁰) donde han mostrado una reducción significativa de la reestenosis, la pérdida de luz tardía y la tasa de revascularización de la lesión/vaso diana en comparación con los stents metálicos.²⁰

Los estudios anteriormente expuestos consolidaron la seguridad y eficacia que desde sus inicios mostraron los SLS. En los más recientes años incluso se sigue perpetuando esta evidencia de SLS de 1ra generación, como lo demuestra el estudio "RESET" ²¹, aleatorizado, multicéntrico, donde se compara stent de 1ra generación liberador de sirolimus (SLS) versus stent de 2da generación liberadores de everolimus (EES). Publicado en 2019, en la Revista del Colegio Americano de Cardiología (JACC, por sus siglas en inglés), mostró resultados de seguimiento durante 7 años y evaluó la no inferioridad entre ambos stents en términos de alguna revascularización de la lesión diana (TLR) al año y un compuesto de muerte o IAM. El estudio mostró como conclusiones que el riesgo de TLR no fue significativamente diferente entre los stents de 2da generación y los de 1ra generación.

Segunda generación

En esta generación, la plataforma se sustituyó por aleaciones metálicas (es decir, cobalto-cromo o platino-cromo), lo que permitió una reducción del grosor de los struts o puntales, y una mayor flexibilidad. Los polímeros se hicieron de nuevas moléculas más biocompatibles, como zotarolimus, everolimus y novolimus (los fármacos de la familia limus), con una liberación del fármaco más rápida y, por lo tanto, una cobertura endotelial más temprana.⁸ Sin embargo los stent liberadores de sirolimus mantuvieron una alta eficacia y seguridad tras su implantación.

Como consecuencia de estos avances clínicos, los SFA de segunda generación han pasado a ser los más ampliamente utilizados en todo el mundo, y actualmente se acepta su uso como tratamiento percutáneo de elección para la enfermedad coronaria.²¹

Sin embargo, a pesar de los importantes perfeccionamientos técnicos, continuaron las preocupaciones respecto a su seguridad a largo plazo. La trombosis del stent tardía y muy tardía se redujo, con una incidencia inferior al 1% a 5 años, lo cual es inferior a la que se producía con los stent metálicos, pero continuaba siendo motivo de preocupación, dado que conlleva la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) durante 1 año e incluso más.²²⁻²⁴

La persistencia de eventos tardíos y el intento de reducir al mínimo la duración y la intensidad del TAPD impulsaron el desarrollo de los dispositivos de tercera generación.

Tercera Generación

Esta generación de stents liberadores de fármacos buscó emplear recubrimientos poliméricos bioabsorbibles que permitieran una adecuada liberación mediante la degradación del polímero, evitando que el polímero remanente participe posteriormente en la respuesta inmunológica asociada a la trombosis.²⁴ Los mismos aportan las ventajas de un SFA convencional en la fase inicial y comportarse como un SM en fases posteriores.

La degradación del polímero bioabsorbible se produce simultáneamente a la liberación controlada del fármaco antiproliferativo en la fase inicial tras el implante. Tras la liberación completa del fármaco y la biodegradación del polímero, en la arteria coronaria solo queda la plataforma metálica. Actualmente se usan varios polímeros bioabsorbibles que difieren en su biocompatibilidad, el tiempo de degradación y su distinta repercusión en la función endotelial, el crecimiento de las células de músculo liso y la trombogenicidad.²³⁻²⁷

Dentro de los stents de 3ra generación que utilizan polímero biodegradable liberador de sirolimus se encuentran ORSIRO, ULTIMASTER, BIOMIME, MISTENT, BUMA SUPREME, COMBO TERAPIA DUAL, entre otros.¹⁰

Múltiples estudios han puesto en vigencia su aplicabilidad clínica, dentro de estos el estudio "**BIOSCIENCIA**"²⁷ de seguimiento por 2 años; publicado por la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) en 2016, multicéntrico, simple ciego, aleatorizado, de no inferioridad, comparó stents liberadores de sirolimus con polímero biodegradable de puntales ultradelgados (BP-SLS) versus stents liberadores de everolimus con polímero duradero (DP-EES) durante la revascularización coronaria percutánea.

El objetivo primario fue fracaso de la lesión diana, un compuesto de muerte cardíaca, IAM del vaso diana y revascularización de la lesión diana clínicamente indicada. Con un total de 2119 pacientes incluidos, los resultados en el seguimiento mostraron que los perfiles de eficacia y seguridad eran equivalentes entre BP-SLS y DP-EES.

La Revista Española de Cardiología en 2017 publicó el artículo original "**Seguridad y eficacia de nuevos modelos de stents liberadores de sirolimus con polímero biodegradable en el modelo preclínico**"²⁸. Teniendo como objetivo analizar la eficacia y la seguridad de nuevos SFA con polímero biodegradable en comparación con stents convencionales (SC) y SFA comercializados en el modelo de arteria coronaria porcina sana, llegándose a implantar 101 stent aleatoriamente, 3 formulaciones test [BD1, BD2 y BD3] **Orsiro, Biomime y Biomatrix** en arterias coronarias de 34 cerdos domésticos.

Obtuvieron como resultados al mes que los nuevos stents (BD1, BD2 y BD3) mostraron menos pérdida tardía y reestenosis angiográfica que los stents convencionales y no se observaron diferencias significativas en endotelización, daño vascular o inflamación. Finalmente concluyen que, en ese modelo preclínico, los nuevos SFA con polímero biodegradable estudiados presentan menos reestenosis que los stents convencionales, sin diferencias significativas en seguridad y eficacia respecto a SFA comercializados.

En el mismo año se publica por JACC el **REMEDEE-OCT**²⁹, un estudio de resultados terapéuticos vasculares evaluado por tomografía de coherencia óptica (OCT), tras la implantación del stent **COMBO** versus stent liberador de everolimus, en pacientes con síndrome coronario agudo. El stent **COMBO** terapia dual (Florida) fue diseñado para combinar la liberación abluminal de sirolimus de una matriz de polímero bioabsorbible con un mecanismo de captura de células CD34++, para obtener una adecuada supresión de la proliferación neointimal.

Realizado desde 2011 hasta 2014, se aleatorizaron 277 pacientes a recibir **COMBO** o SLE y el análisis comparativo cuantitativo y la OCT se realizaron en estado basal y a los 60 días de seguimiento. El seguimiento clínico fue realizado a los 30, 60, 180, 360 y 540 días. Dentro de los resultados se obtuvo lograr la comparación por 1ra vez de la respuesta vascular del Stent **COMBO** terapia dual versus el stent Xience, a los 2 meses de la ICP, utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT). Reveló un gran porcentaje de struts no recubiertos por stent luego de la implantación de los stents estudiados, sin observarse diferencias significativas.

Estudios como **BIOFLOW – II**³⁰ publicado en JACC en el 2018, con seguimiento por 5 años de sus pacientes, comparó un stent de polímero biodegradable liberador de sirolimus (O-SES) frente a stent de polímero duradero liberador de everolimus (X-EES). Diseñado como un estudio de no inferioridad, mostró como resultados al año un fallo de la lesión diana estimada fue 6.5% (95% CI:4.2% a 10%) en el grupo de O-SES y 7.9% (95% CI:4.6% a 13.5%) en el grupo de X-EES mientras que a los 5 años fue 10.4 % y 12.7 % respectivamente. El seguimiento de 5 años del BIOFLOW-II demostró la seguridad a largo tiempo y el rendimiento del O-SES polímero biodegradable.

Otras series del mismo estudio como el **BIOFLOW-V**³¹ demostraron que las diferencias significativas en fallo de la lesión diana e infarto de miocardio relacionado con el vaso diana continúan favoreciendo el tratamiento con stent liberador de sirolimus de puntal ultradelgado.

En su seguimiento por 3 años, el estudio **DESSOLVE III ALL-Comers**³², publicado en 2020, compara MiStent, otro subtipo

de SLS de polímero biodegradable con X-EES de polímero duradero. Estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, simple ciego y controlado, realizado con pacientes de 20 centros de Europa. Un total de 1398 pacientes fueron aleatorizados a recibir MiStent SES o Xience EES, reportándose en el informe final del estudio la seguridad temprana y eficacia con MiStent, confirmado en el seguimiento a largo plazo en comparación con Xience en la población estudiada. Se debe destacar que MiStent es el único stent donde el polímero se degrada en 90 días, mientras que los microcristales de sirolimus quedan empotrados en la pared del vaso actuando terapéuticamente por 270 días, propiciando la supresión prolongada de la hiperplasia neointimal.

Cuarta Generación

Los stents medicados de esta generación no usan polímeros; por tanto, el transporte y la liberación del medicamento antiproliferativo se realiza mediante modificaciones en la estructura metálica del stent (microporos) u otros mecanismos. Dentro de los mismos están como liberadores de sirolimus: Yukon, Cre8, Amphilimus, Coroflex ISAR y Nano+™.⁹

La evolución tecnológica de los stents medicados ha permitido tener dispositivos con mejor biocompatibilidad al cambiar el polímero de transporte del medicamento o eliminarlo, y variar la plataforma metálica del stent y la concentración y las características de liberación del medicamento antiproliferativo, condiciones que mejoran la seguridad con la misma eficacia inicialmente demostrada en cuanto a la disminución de la reestenosis a largo plazo.⁹

En 2020 se publicó un análisis descriptivo³³ del subgrupo de pacientes con daño renal, del estudio original **ISAR 2000 all-comers registry**, donde el stent libre de polímero implantado fue el Coroflex ISAR. Dentro de los objetivos de este estudio, el primario fue la frecuencia acumulada de revascularización de la lesión diana (TLR) y los eventos cardíacos adversos mayores (MACE) con un seguimiento de 9 a 12 meses; y el secundario la frecuencia de MACE intrahospitalario, IAM y revascularización de la lesión diana en el hospital (CABG y nueva ICP). Aunque la población de estudio no estaba balanceada (83 diálisis, 369 ERC y 6792 no daño renal) lo que daba bajo poder estadístico se obtuvo como resultado final que a pesar de la alta frecuencia de MACE y TLR en pacientes con daño renal crónico y en diálisis, la implantación de SLS libre de polímero es una opción de tratamiento con resultados clínicos comparables con los resultados de los DES de 2da generación de otros estudios.

El **NANO registry**³⁴ del 2020, fue un estudio multicéntrico, prospectivo que evaluó la seguridad y eficacia de la implantación de stent Nano+™ (Lepu Medical, Beijing, China), siendo un stent liberador de sirolimus libre de

polímero que utiliza tecnología de nanoporos en la superficie del stent para controlar la liberación del fármaco.

Con seguimiento por 1 año, obtuvo como resultados que la frecuencia al año de fallo de la lesión diana fue 3.1%, con frecuencias de 1.3, 1.8, y 0.4% para revascularización del vaso diana, muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal de la lesión diana, respectivamente. La trombosis de stent ocurrió en 0.4% de los pacientes. Se evidenció que los resultados clínicos al año de la implantación del Nano+™ polymer-free SLS fueron excelentes.^{34, 35}

La evidencia científica actualizada que se expone, reafirma los preceptos de que los stents liberadores de sirolimus están en constante desarrollo desde la primera generación de SFA. Estructuralmente ha cambiado el stent tras cada generación en busca de mejoras y de evitar efectos adversos a largo plazo para el paciente, pero continua vigente el mismo agente bioactivo. Los estudios clínicos recientes demuestran que los SLS no son inferiores en ninguna de sus generaciones a stents similares o superiores en estructura, consolidándose como un modelo de stents ampliamente utilizado con seguridad y eficacia.

Aplicación en Cuba

Cuba, en su indetenible avance por poner las ciencias al servicio de los pacientes, hace más de una década comenzó a trabajar con los stents liberadores de sirolimus. Los primeros resultados fueron publicados en 2010 con un estudio de seguimiento por 4 años tras la implantación del stent Firebird, de fabricación china.³⁶ Un estudio realizado en colaboración de cardiólogos cubanos del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, del [Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas \(CIMEQ\)](#) y del [Hospital Hermanos Ameijeiras](#) donde se demostró que el uso de este dispositivo fue seguro, con una supervivencia libre de eventos significativamente importantes.

Durante el periodo 2019 – 2020 contó con la realización en un centro terciario de un estudio observacional prospectivo que evaluó la evolución clínica de los pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a angioplastia coronaria con stent liberador de sirolimus ihtDESTiny BD (IHT Cordynamic, Barcelona, España). Sus resultados serán publicados próximamente en la revista cubana Corsalud.

Los pacientes incluidos en este estudio, un total de 50, tuvieron un perfil de riesgo propio de los pacientes portadores de cardiopatía isquémica en relación a la edad promedio, género, factores de riesgo e indicaciones de coronariografía. Se obtuvieron como resultados el éxito del proceder en casi la totalidad de los pacientes tratados, con baja incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento clínico a los 12 meses. Basado en la alta tasa de éxito del proceder y bajo índice de eventos adversos mayores durante los 12 meses de

seguimiento se puede valorar el intervencionismo coronario con implantación de stent DEStiny liberadores de sirolimus como una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con estenosis coronarias.³⁶

Conclusiones

Los stents liberadores de sirolimus han tenido una evolución científica constante, desde su primera aparición formando parte de la primera generación de stents farmacológicos hasta la cuarta generación. Numerosos estudios publicados demuestran con sus resultados la eficacia y seguridad de estos dispositivos pues garantizan una baja tasa de reestenosis, eventos cardíacos adversos mayores y necesidad de nueva revascularización del vaso diana. En Cuba desde la década pasada se encuentra empleándose para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, y se han logrado buenos resultados, hecho coincidente con la evidencia científica publicada.

Tabla 1. Estudios comparativos de stent liberador de sirolimus con stent metálico y stent liberador de paclitaxel en enfermedad arterial coronaria.

SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; AE: angina estable; AI: angina inestable; SM: *stent* metálico; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Modificado de "Breve historia de los stents coronarios"⁸

Tabla 2. Estudios de comparación de stent liberador de sirolimus con stent metálico y stent liberador de paclitaxel o zotarolimus en IAMCEST.

MI: infarto de miocardio; SM: stents metálico; SLS: stent liberador de sirolimus; SLP: stent liberador de paclitaxel; PC-SLZ: stent liberador de zotarolimus con polímero de fosforilcolina; CoCr-SLE: stent liberadores de everolimus de cromo -cobalto; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. Modificado de "Clinical Outcomes with drug-eluting and bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction."²⁰

Tabla 1

Ensayo clínico	Stents a comparar	Tipo de paciente	Periodo a seguir	Criterio Principal de valoración	Diseño del estudio	Resultados	Año
ISAR DIABETES (Dibra et al. ¹⁹)	SLP/SLS	Diabetes mellitus, AE, AI, prueba de esfuerzo positiva	5	Pérdida luminal tardía a los 6 meses	2 centros, no inferioridad	SLP inferior a SLS	2005
PRISON II (NCT00428454)	SM/SLS	Prueba de esfuerzo positiva	3	Reestenosis angiográfica en el segmento a los 6 meses	2 centros, superioridad	SLS superior a SM	2006
ISAR SMART III (NCT00146575)	SLP/SLS	AE, AI, prueba de esfuerzo positiva	5	Pérdida luminal tardía en el stent a los 8 meses	2 centros, no inferioridad	SLP inferior a SLS	2006
RAVEL (NCT00233805)	SM/SLS	AE, AI, isquemia silente	4	Pérdida luminal tardía en el <i>stent</i> a los 6 meses	Multicéntrico, superioridad	SLS superior a SM	2002-2007
TYPHOON (NCT00232830)	SM/SLS	IAMCEST	4	Fallo del vaso diana (muerte, IM del vaso diana) a 1 año	Multicéntrico, superioridad	SLS superior a SM	2006-2011
MULTISTRAT EGY (NCT00229515)	SM/SLS	IAMCEST	3	Muerte, IM, revascularización del vaso diana a los 8 meses por motivos clínicos	Multicéntrico, superioridad	SLS superior a SM	2008-2011
SIRIUS (Moses et al. ¹³)	SM/SLS	AE, AI, isquemia silente	4	Fallo del vaso diana (muerte, IM del vaso diana) a los 9 meses	Multicéntrico, superioridad	SLS superior a SM	2003-2009
ISAR DESIRE 2 (NCT00598715)	SLP/SLS	AE, AI, isquemia silente	5	Pérdida luminal tardía a los 8 meses	2 centros, no inferioridad	SLP no inferior a SLS	2010
PASEO (NCT00759850)	SM/SLP/SLS	IAMCEST	4	Revascularización de la lesión diana	Monocéntrico, superioridad	SLP y SLS superiores a SMSR	2009

Tabla 2

Estudio y año	VARIABLES principales	Diseño del estudio	Relación	Seguimiento	Stents comparados (n)	Resultados de las variables principales
Pasceri et al. 2003	Muerte, MI, isquemia recurrente al año	Un centro	1:1	1 año	SM/SLS 65 (33/32)	No diferencias significativas
Díaz de Llera et al. 2007	Muerte, MI y revascularización de la lesión tratada al año	Un centro, superioridad.	1:1	1 año	SM/SLS 114 (54/60)	SLS superior a SM
SESAMI, 2007	Pacientes con reestenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal y pacientes con reestenosis menor al 50 %, al año	Un centro, superioridad.	1:1	5 años	SM/SLS 320 (160/160)	SLS superior a SM
STRATEGY, 2007	Muerte, MI, pacientes con reestenosis mayor igual al 50% del diámetro luminal y pacientes con reestenosis menor al 50%, a los 8 meses.	Dos centros, superioridad	1:1	2 años	SM/SLS 175 (87/88)	SLS superior a SM
PROSIT, 2008	Muerte, MI, fallo del vaso diana tratado al año.	Multicéntrico, superioridad	1:1	3 años	SLP/SLS 308 (154/154)	Superioridad no demostrada
Juwana et al, 2009	Pérdida luminal tardía a los 9 meses.	Un centro, superioridad	1:1	1 año	SLP/SLS 397 (196/201)	SLS superior a SLP
ZEST-AMI, 2009	Muerte, MI, isquemia con fallo del vaso diana tratado al año.	Multicéntrico, estudio de seguridad	1:1:1	1 año	SLP/SLS/ PC-SLZ 328 (110/110/108)	No diferencias significativas entre los stents
BASKET-PROVE, 2010	Muerte cardiaca, MI a los 2 años.	Multicéntrico, superioridad	1:1:1	2 años	CoCr-SLE/SLS/SM 2314 (774/775/765)	Superioridad no demostrada
XAMI, 2012	Muerte cardiaca, MI, fallo de la lesión tratada al año.	Multicéntrico, no inferioridad	2:1	1 año	SLE/SLS 625 (404/221)	SLE no inferior a SLS
PRODIGY, 2012	Muerte cardiaca, MI, accidente cerebrovascular a los 2 años	Multicéntrico, superioridad en 24 meses versus TAPD 6 meses.	1:1:1:1	2 años	SM/SLE/SLP/ PC-SLZ 2013 (502/7499/498 /500)	Superioridad no demostrada

Referencias bibliográficas

1. Bayés de Luna A, Massó van-Roessel A, Escobar Robledo LA, Arimany Manso J. Update of sudden cardiac death: Epidemiology and risk stratification. Spanish Journal of Legal Medicine. 2018[citado 28 enero 2022]; 44(1):5-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377473217300901>
2. Organización Mundial de la Salud. World Health Statistics (Internet) 2019 (citado 28 noviembre 2021). Ginebra, Suiza: OMS; 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>
3. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. Eur Heart J (internet). 2020 (citado 28 noviembre 2021);41(23):2183-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz851>
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg Fm, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. Cardiovasc Res. (internet) 2020(citado 28 noviembre 2021); 116(10): 1666-1687. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
5. Colectivo de autores. Ranking de los países de la OCDE con mayor número de muertes por enfermedades isquémicas del corazón en 2019. Statista Research Department. 2019 [citado 28 enero 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/589468/numero-de-muertes-por-cardiopatias-isquemicas-en-determinados-paises-de-la-ocde/>
6. Reyes N, Lilia A. Comparación de los tiempos de atención médica del paciente con infarto agudo al miocardio con elevación del ST del servicio de urgencias en el HGZ 2 con los tiempos recomendados en el código infarto. Rev Univ Autónoma (internet) 2021 [citado 30 de noviembre de 2021]; 100: 29-59. Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/2087>
7. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. 2020(internet) 2021 [citado 28 enero de 2022]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
8. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. Rev Esp Cardiol. (internet) 2018 [citado 30 de noviembre de 2021];71(5):312-9. Disponible en: <https://www.revvespcardiologia.org/en-breve-historia-los-stents-coronarios-articulo-S0300893217307443>.
9. Hernández C. Stents medicados en Cardiología intervencionista. Rev Colomb Cardiol. (internet) 2017[citado 30 de noviembre de 2021]; 24:31-8. Disponible en: https://rccardiologia.com/previos/RCC%202017%20Vol.%2024/RCC_2017_24_S3/RCC_2017_24_S3_031-038.pdf
10. Colmenares G, Agudelo L, Quintero Y, Lina H. Evolución de los stents coronarios liberadores de fármacos, de la primera a la cuarta generación. Ces Med. (internet) 2017[citado 30 de noviembre de 2021];31(2):163-71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_artext&pid=So120-87052017000200163
11. Berrocal A, Sánchez G, Pedragosa V, Candala D, Elu M, Pérez N. Stents coronarios. Principales características y cuidados post inserción. Revista Sanitaria de Investigación. (internet) 2021 [citado 30 de noviembre de 2021]; 2(2). Disponible en: <https://www.revistasanitariadeinvestigacion.com/stents-coronarios-principales-caracteristicas-y-cuidados-post-insercion/>
12. Im E, Hong MK. Drug-eluting stents to prevent stent thrombosis and restenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. (internet) 2016[citado 30 de noviembre de 2021];14(1):87-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1112267>
13. Moisés JW, León MB, Popma JD, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stent in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. (internet) 2003 [citado 30 de noviembre de 2021]; 349(14): 1315-1323. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMo035071>
14. Piedra GW, Ellis SG, Cox DA, Hermille J, O'Shaughnessy C, Tift Mann J, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med.(internet)2004 [citado 30 de noviembre de

- 2021];350(3):221-231. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoao32441>
15. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* (internet) 2007[citado 30 de noviembre de 2021];370(9591):937-48. Disponible en:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61444-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61444-5)
 16. Rodríguez-Pérez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrol Madr.* (internet) 2011[citado 30 de noviembre de 2021];31(3):251-5. Disponible en:
<http://www.revistanefrologia.com/es-el-papel-inhibidores-mtor-enfermedades-articulo-X0211699511052055?referer=buscador>
 17. Baker H, Sidorowicz A, Sehgal SN, Vezina C. RAPAMICINA (AY-22, 989), UN NUEVO ANTIBIÓTICO ANTIFÚNGICO. ((internet) 1978 [citado 30 de noviembre de 2021];31(6):539-45. Disponible en:
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.31.539>
 18. Sousa JE, Sousa AG, Costa MA, Abizaid AC, Feres F. Use of rapamycin-impregnated stents in coronary arteries. *Transplant Proc.* (internet) 2003 [citado 30 de noviembre 2021]; 35(3, Supplement): S165-70.Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00215-X](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00215-X)
 19. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *N Engl J Med* (internet) 2005 [citado 30 de noviembre 2021]; 353(7):663-670. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa044372>
 20. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* (internet) 2013 [citado 30 de noviembre 2021];62(6):496-504.Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.022>
 21. Di Mario C, Serruys PW, Silber S, Lu S, Wang W, Widimský P. et al. Long-term outcome after Resolute zotarolimus-eluting stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the RESOLUTE All Comers Trial and the RESOLUTE Global Clinical Trial Program. *EuroIntervention.* (internet) 2016 [citado 30 de noviembre de 2021]; 12(10):1207-1214. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4244/EIJV12I10A199>
 22. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* (internet) 2012[citado 30 de noviembre de 2021]; 125(9):1110-1121 Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560>
 23. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits P, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.*(internet) 2015 [citado 30 de noviembre de 2021];65(23):2496-2507 . Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.017>
 24. Kufner S, Sorges J, Mehilli J, Cassese S, Repp J, Wiebe J, et al. Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probuco-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents: 5-Year Results of the ISAR-TEST-5 Trial.*JACC Cardiovasc Interv* (internet)2016 [citado 30 de noviembre de 2021];8(9):784-792 Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.009>
 25. Barlis P, Regar E, Serruys PW, Dimopoulos K, van der Giessen WJ, van Geuns RJ, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J.*(internet) 2010 [citado 30 de noviembre de 2021];31(2):165-76.Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp480>
 26. Gutiérrez-Chico JL, Jüni P, García-García HM, Regar E, Nüesch E, Borgia F, et al. Long-term tissue coverage of a biodegradable polylactide polymer-coated biolimus-eluting stent: comparative sequential assessment with optical coherence tomography until complete resorption of the polymer. *Am Heart J.* (internet)2011[citado 30 de noviembre de 2021];162(5):922-31.Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.005>
 27. Zbinden R, Piccolo R, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Muller O, et al. Ultrathin Strut Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent Versus Durable-

- Polymer Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Revascularization: 2-Year Results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc.*(internet)2016 [citado 30 de noviembre de 2021]; 5(3).Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003255>
28. Pérez-Prado A, Pérez-Martínez C, Cuellas-Ramón C, Regueiro -Purriños M, López-Benito M, Gonzalo-Orden JM, et al. Seguridad y eficacia de nuevos modelos de stents liberadores de sirolimus con polímero biodegradable en el modelo preclínico. *Rev Esp Cardiol.*(internet) 2017 [citado 30 de noviembre de 2021];70(12):1059-66. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-seguridad-eficacia-nuevos-modelos-stents-articulo-S0300893217301616>
29. Jaguszewski M, Aloysius R, Wang W, Bezerra HG, Hill J, De Winter RJ, et al. The REMEDEE-OCT Study: An Evaluation of the Bioengineered COMBO Dual-Therapy CD34 Antibody-Covered Sirolimus-Eluting Coronary Stent Compared With a Cobalt-Chromium Everolimus-Eluting Stent in Patients With Acute Coronary Syndromes: Insights From Optical Coherence Tomography Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.*(internet) 2017 [citado 30 de noviembre de 2021]; 10(5):489-499. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.040>
30. Lefèvre T, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Skurk C, Slagboom T, et al. Comparison of a Novel Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent With a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent: 5-Year Outcomes of the Randomized BIOFLOW-II Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* (internet) 2018[citado 30 de noviembre de 2021];11(10):995-1002.Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.014>
31. Kandzari David E., Koolen Jacques J., Doros Gheorghe, Massaro Joseph J., Garcia-Garcia Hector M., Bennett Johan, et al. Ultrathin Bioresorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol.* (internet) 2018[citado 30 de noviembre de 2021];72(25):3287-97.Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2018.09.019>
32. Takahashi K, Serruys PW, Kogame N, Buszman P, Lurz P, Jessurun GAJ, et al. Final 3-Year Outcomes of MiStent Biodegradable Polymer Crystalline Sirolimus-Eluting Stent Versus Xience Permanent Polymer Everolimus-Eluting Stent: Insights From the DESSOLVE III All-Comers Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* (internet) 2020[citado 30 de noviembre de 2021] ;13(6):e008737Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008737>
33. Krackhardt F, Waliszewski MW, Kherad B, Barth C, Marcelli D. Clinical outcomes following polymer-free sirolimus-eluting stent implantations in unselected patients. *Medicine* (internet) 2020[citado 30 de noviembre de 2021];99(29):e21244.Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021244>
34. Liu Y, Zhang Y, Li Y, Qi T, Pan D, Wang H, et al. One-year clinical results of the NANO registry: A multicenter, prospective all-comers registry study in patients receiving implantation of a polymer-free sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* (internet) 2020[citado 30 de noviembre de 2021];95(S1):658-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccd.28734>
35. López-Pérez JE, Filqueiras -Frias E, Aroche-Aportela R, Llerena Rojas L, López-Ferrero L, Obregón -Santos AG et al. Seguimiento a cuatro años de pacientes con stents Firebird liberador de sirolimus en Cuba. *Rev Fed Arg Cardiol.*(internet) 2010 [citado 30 de noviembre de 2021];39(2):105-9. Disponible en: <https://docplayer.es/59886747-Seguimiento-a-cuatro-anos-de-pacientes-con-stent-firebird-liberador-de-sirolimus-en-cuba.html>
36. López Ferrero, L.H., Alfonso Rodriguez, E., Llerena Rojas, L.D., Gonzáles Véliz, A., Señor Dross, R., Rodriguez Nande, L., et al. Intervencionismo coronario percutáneo con implantación de stent liberador de sirolimus con recubrimiento abluminal: Primeros casos realizados en Cuba. *CorSalud.* (Internet) 2021 [citado 30 de noviembre de 2021] Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/857>

Conflictos de Intereses:

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer conflicto de intereses.

Contribución de autoría: La Dra. Susana Grey Pompa Carrazana fue la encargada de la concepción y diseño del trabajo, además de la redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo. El Dr. Leonardo López Ferrero junto a la Dra. Ana María Barreda Pérez fueron los encargados del aporte de material de estudio. El Dr. Carlos Oswaldo Carpio Martínez unido a la Dra. Idalmis Carrazana realizaron la recolección/obtención de resultados y análisis e

interpretación de datos. La Dra. Idalmis Carrazana Fonseca unido a la Licenciada Mary Leivys Herrera Giró trabajaron en asesoría técnica y contribuyeron a la redacción del manuscrito.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Dra. Susana Grey
Pompa Carrazana, Instituto de Cardiología y Cirugia
Cardiovascular, La Habana, Cuba. E-mail:
susanagrepompacarrazana@gmail.com.



**Esta obra está bajo una [licencia de](#)
[Creative Commons](#)
[Reconocimiento-NoComercial 4.0](#)
[Internacional](#).**