

Revisión de tema

Evolución de los stents coronarios liberadores de fármacos, de la primera a la cuarta generación

Evolution of coronary drug-eluting stents, from the first to the fourth generation

Gabriel Colmenares¹ ✉ [CvLAC](#), Liliana Agudelo², Yeixon Quintero², Lina Hoyos³ [CvLAC](#)

Fecha correspondencia:

Recibido: enero 19 de 2016.

Revisado: junio 21 de 2017.

Acceptado: julio 22 de 2017.

Forma de citar:

Colmenares G, Agudelo L, Quintero Y, Hoyos L. Evolución de los stents coronarios liberadores de fármacos, de la primera a la cuarta generación. CES Med 2017; 31(2): 163-171.

[Open access](#)

[© Copyright](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.2.5)

[cesmedicina.31.2.5](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1 Ingeniero Químico y Magíster en Ingeniería con énfasis en materiales de la Universidad de Antioquia. Estudiante de Doctorado

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial y dentro de éstas se encuentra la enfermedad obstructiva de las arterias coronarias. El tratamiento más común para dicha enfermedad es la angioplastia con stent, que busca recuperar la luz de la arteria y revascularizar al paciente. Desde la aprobación del primer stent metálico la cardiología intervencionista ha experimentado un desarrollo continuo, impulsado por la necesidad de tener alternativas de tratamiento más seguras y eficaces. Dichos avances se reflejan en cuatro generaciones de stents liberadores de fármacos. El presente artículo busca describir las principales características de cada una de estas generaciones.

Palabras clave: Enfermedad coronaria; Reestenosis; Trombosis; Stent liberador de fármacos.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and within these the coronary artery disease. The most common treatment for this condition is angioplasty with stent, which seeks to recover the lumen of the artery and revascularization the patient. Since the adoption of the first bare metal stent the area of interventional cardiology has experienced continuous development driven by the need for a safe and effective alternative treatment. These advances are reflecting in four generations of drug-eluting stents. This article aims to describe the main features of each of these generations.

Keywords: Coronary disease; Intra-stent Restenosis; Thrombosis; Vascular remodeling.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo causando más de 17 millones de muertes al año (1,2). La mayoría de estas se atribuyen a la obstrucción de las arterias coronarias, llegando a ser el 20 % del total a nivel mundial (3-5). La intervención coronaria percutánea es el tratamiento más común que se asocia a la enfermedad de las arterias coronarias (6). La implementación de la angioplastia con balón

en Ciencias Médicas de la Universidad Pontificia Bolivariana.

2 Estudiante de maestría en Ingeniería de la Universidad Pontificia Bolivariana, línea de nanotecnología y biomateriales.

3 Ph.D. Directora de la línea de investigación de Nanosistemas del grupo de Investigación de Biología de Sistemas, Universidad Pontificia Bolivariana.

y la implantación de stents trajeron gran desarrollo en la medicina, pero también nuevos retos asociados como la inflamación, los riesgos de trombosis, la reestenosis entre otros (2,7,8). Este artículo pretende mostrar el estado de arte alrededor de los stents liberadores de fármacos, así como los retos a los que se enfrentan estos dispositivos.

Stents liberadores de fármacos (*drug eluting stent -DES-*)

Son dispositivos que liberan uno o más agentes bioactivos, bien sea 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 (8,9).

Su aparición se debió a la alta tasa de reestenosis que aun persistía con los stent metálicos de primera generación (*bare metal stent -BMS-*) que alcanzaban 15-30 % (2). Los investigadores plantearon entonces diferentes tratamientos, pero la liberación de fármacos resultó ser la más efectiva para prevenir la proliferación neointimal, reduciendo la tasa de reestenosis (10,11). A continuación, se describirán cada una de las generaciones de stents liberadores de fármacos y los más representativos.

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 (2,4,11). Estos stents fueron superiores en reducir el crecimiento neointimal y la reestenosis respecto a los metálicos de primera generación (2,4). Sin embargo, su seguridad fue cuestionada ya que se reportaba incremento de trombosis tardía después de la interrupción de la terapia antiplaquetaria dual (2,4,11). En el [cuadro 1](#) se observan sus principales características.

Cuadro 1. Stents liberadores de fármacos de primera generación (11,12)

<i>Stent</i>	<i>Cypher</i> [®]	<i>Taxus Express</i> [®]
Plataforma	Acero inox 316L	Acero inox 316L
Espesor del recubrimiento [μm]	12,6	16
Material del recubrimiento	Polietileno vinil acetato y Poli(n-butil metacrilato)	Estireno Isopreno Butadieno
Medicamento	Sirolimus	Paclitaxel
Concentración del medicamento [μg/cm ²]	140	100
Aprobación FDA	2003	2004

Segunda generación

Fueron diseñados para superar las dificultades de sus antecesores, utilizando aleaciones más delgadas de cobalto-cromo o platino-cromo, con mayor resistencia radial y radiopacidad, con polímeros permanentes pero más biocompatibles, nuevos medicamentos inhibidores del ciclo celular y una cinética de liberación más rápida ([cuadro 2](#)) (2,13,14).

Comparada con sus antecesores, esta generación presenta una modesta mejora en la reducción de la reestenosis (7). Un estudio observacional con 94 384 pacientes encuentra que estos stents se asocian con un menor riesgo de reestenosis, trombosis y mortalidad, comparado con los stents liberadores de fármacos de primera generación y los stent metálicos de primera generación (7).

Cuadro 2. Stents de segunda generación (4,12,14)

Stent	Endeavor® / Resolute®	Xience V®	Promus Element®
Plataforma	Cobalto-cromo	Cobalto-cromo	Acero Inoxidable
Espesor de la plataforma [µm]	91	81	81
Espesor del recubrimiento [µm]	4,1	7,6	6
Material del recubrimiento	Fosforilcolina/ BioLinx	Poli (fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno y Pol i(n-butil metacrilato)	Poli (fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno y Pol i(n-butil metacrilato)
Medicamento	Zotarolimus	Everolimus	Everolimus
Concentración del medicamento [µg/cm ²]	100	100	100
% liberación en cuatro semanas	100 / 70	80	80
Aprobación de la FDA	Febrero 2008/ Febrero 2012	Julio 2008	Noviembre 2011

La tercera generación aún se encuentra en desarrollo y diferentes estudios muestran que no solo se ha investigado los polímeros biodegradables, sino que también se ha tenido en cuenta la evaluación de nuevos medicamentos, la mezcla de medicamentos, el uso de anticuerpos, la arquitectura y orientación de la plataforma de los stent entre otras.

Tercera generación

Los polímeros permanentes presentes en los stents liberadores de fármacos de primera y segunda generación han sido asociados como desencadenantes de una respuesta inmunológica que causa inflamación y a su vez con la trombosis tardía (15,16). Una vez el medicamento es liberado, el polímero permanente no cumple ninguna función, por esto la tercera generación de stents liberadores de fármacos busca emplear recubrimientos poliméricos bioabsorbibles que permitan una adecuada liberación mediante la degradación del polímero, evitando que el polímero remanente participe posteriormente en la respuesta inmunológica asociada a la trombosis o no emplean polímero (15,16).

La tercera generación aún se encuentra en desarrollo y diferentes estudios muestran que no solo se ha investigado los polímeros biodegradables, sino que también se ha tenido en cuenta la evaluación de nuevos medicamentos, la mezcla de medicamentos, el uso de anticuerpos, la arquitectura y orientación de la plataforma de los stent entre otras (2) (Cuadro 3).

Los ensayos clínicos realizados con estos stents presentan resultados alentadores hasta el momento (14). Otros stents evaluados han sido el Biomatrix Flex® con plataforma de acero inoxidable que libera biolimus con una cubierta abluminal de PLA; el Axxess® con plataforma de nitinol y liberación de biolimus; el Infinnium® que libera paclitaxel mediante su cubierta de ácido poliláctico, ácido poli (láctico-co-glicólico), policaprolactona y polivinilpirrolidona, entre otros, los cuales han mostrado no inferioridad respecto a los stents liberadores de fármacos de primera y segunda generación (14,17). Se espera que los durante los próximos años sean aprobados más stents liberadores de fármacos de tercera generación.

Cuarta generación

Se encuentran aún en desarrollo, algunos superando los primeros ensayos clínicos en humanos y otros continúan en fase de ensayos en animales o en desarrollo de

laboratorio (17,18). A esta categoría pertenecen los *scaffolds*, completamente biodegradables (2,17,18), aunque algunos autores consideran que estos también pertenecen a la tercera generación de stents liberadores de fármacos, la cual es llamada como los futuros stents liberadores de fármacos (3,4,14).

Cuadro 3. Stents liberadores de fármacos de tercera generación (15,17)

Stent	Nobori®	Orsiro®	Ultimaster®	Coroflex Isar®	Synergy®
Plataforma	Acero inoxidable 316L	Cobalto Cromo L605	Cobalto Cromo L605	Cobalto Cromo	Platino Cromo
Espesor de la plataforma [µm]	112	60-80	80	50-60	74
Material del recubrimiento	PLA	PLLA	Poly (DL-lactide-co-caprolactone)	Matriz de fármaco libre de polímero	PLGA
Medicamento	Biolimus A9	Sirolimus	Sirolimus	Sirolimus	Everolimus
Degradación	6-9 meses	3-4 meses	3-4 meses	-	Tres meses
Aprobación de la FDA/CE	En ensayo clínico	CE Mark*1 2011	CE Mark*1 febrero2014	CE 2014	FDA octubre 2015

La justificación de una plataforma completamente absorbible radica en que, teóricamente, son una terapia más adecuada para el tratamiento de la enfermedad coronaria, debido a que evitan complicaciones de los implantes permanentes, como remodelación y reacción de cuerpo extraño, brindan un soporte mecánico en el período de recuperación y al degradarse completamente permiten la restauración de la motilidad y anatomía vascular. Adicionalmente, admiten nuevas y repetidas intervenciones con bajos niveles de trombosis tardía (cuadro 4) (18–20).

Cuadro 4. *Scaffolds* liberadores de fármacos

Scaffold	Material de recubrimiento	Medicamento	Espesor de la plataforma [µm]	Duración del soporte radial	Reabsorción total (meses)
Igaki-Tamai	PLLA	Ninguno	170	Seis meses	24
AMS-3.0	Mg con algunas tierras raras	Paclitaxel	125	Semanas	>4
Absorb BVS 1.1	PLLA	Everolimus	157	Seis meses	24
REVA	Polímero de policarbonato derivado de tirosina	Ninguno	200	3-6 meses	24
DESolve	PLLA	Mvolimus	150	N.D	24
Ideal BioStent	Polímero de Salicilato + ligando	Sirolimus	175	Tres meses	>12
Xinsorb	PLLA+PCL+PLGA	Sirolimus	160	N.D	N.D
Amaranth	PLLA	Ninguno	150-200	3-6 meses	N.D
On-ABS	PLLA+PCL+PDLLA	Progenitor endotelial +Sirolimus	150	N.D	N.D

Ácido poliláctico (PLA, PLLA, PDLLA), ácido poli (láctico-co- glicólico) (PLGA), Policaprolactona (PCL), no disponible (N.D)

Los *scaffolds* completamente bioabsorbibles se han anunciado como la cuarta revolución en la cardiología intervencionista (21). Se encuentran en desarrollo varios estudios de *scaffolds* reabsorbibles, buscando identificar el balance ideal de sus propiedades. Estos *scaffolds* también tienen limitaciones como la rápida pérdida de acción mecánica, la pobre visibilidad a los rayos X, al sensibilidad al calor y los solventes que limitan la adhesión de fármacos, el riesgo de fractura de su estructura y reducida flexibilidad, entre otras (7,18,21).

Para julio de 2016 la FDA aprobó el uso del primer *scaffolds* bioabsorbible, el *absorb* GT1 el cual es absorbido por el cuerpo de manera gradual en aproximadamente tres años (22).

Retos

Durante años los stents han presentado grandes cambios buscando siempre una mayor seguridad y eficacia. No obstante, los stent y *scaffolds* desarrollados hasta el día de hoy, siguen siendo una solución imperfecta (5,7,14).

La reestenosis ha sido el principal reto a vencer (2) y aunque los dispositivos que se encuentran bajo estudio presentan menores tasas de reestenosis, el problema aún persiste (8,18). Existen otros retos por resolver tales como la baja velocidad de reendotelización, la trombosis tardía, la hipersensibilidad a diferentes componentes de los stents, la rápida liberación inicial de los medicamentos, el alto costo, entre otros (5,12,17). En el cuadro 5 se observa la reducción de las tasas de reestenosis generación tras generación así como los datos de trombosis temprana, trombosis tardía y muy tardía (7,12,18).

La reestenosis ha sido el principal reto a vencer y aunque los dispositivos que se encuentran bajo estudio presentan menores tasas de reestenosis, el problema aún persiste.

Cuadro 5. Tendencias y avances en la intervención coronaria percutánea (7,12,18).

	Balón de angioplastia	Stent no medicados	Stents liberadores de fármacos 1° y 2° generación	Stents liberadores de fármacos de 3° y 4° generación
Década	1980	1990	2000	2010
Éxito agudo (%)	70-85	>95	>95	>95
Reestenosis (%)	40-45	20-30	<10	<6
Trombosis temprana <30 días (%)	3-5	1-2	1-2	0
Trombosis tardía >30 días (%)	-	<0,5	<1	0,7-0,9
Trombosis muy tardía >1 año (%)	-	»0	<1	0

La velocidad de reendotelización es un importante predictor de éxito de la revascularización (5). Para incrementar la velocidad de reendotelización se han empleado diferentes anticuerpos que favorecen el reclutamiento de células progenitoras endoteliales (5). El reto es encontrar una relación adecuada entre los reparadores endoteliales y los medicamentos antiproliferativos que favorezca el crecimiento endotelial e inhiba la proliferación y crecimiento de las células musculares lisas (5).

La trombosis es otro reto que no se ha podido resolver y que se encuentra estrechamente relacionado con la lenta velocidad de reendotelización (2). Desde la aparición de los stents liberadores de fármacos de primera generación, ésta se convirtió en la

principal preocupación en cuanto a su seguridad y más cuando se retira la terapia antiplaquetaria (4). Una adecuada inhibición plaquetaria es necesaria para reducir la trombosis del stent así como su recurrencia (23).

Algunos estudios han generado gran controversia alrededor de la terapia antiplaquetaria dual, con lo cual se han cambiado varias veces las guías, incluyendo nuevos medicamentos, incrementado tiempos y últimamente, según nuevos estudios, reduciendo el tiempo de la terapia (23). Sin embargo, con los avances hasta la fecha se puede concluir que la duración de la terapia antiplaquetaria en pacientes con stent, debe definirse teniendo en cuenta tres aspectos: el contexto clínico, el riesgo trombotico y el riesgo hemorrágico del paciente, inclusive dichos riesgos deben tenerse en cuenta antes de decidir qué tipo de stent implantar (23). Los stent completamente bioabsorbibles que se encuentran en estudio presentan los niveles más bajos (0 %), pero se requiere de más estudios que validen estos resultados, ya que el tipo de obstrucción y condiciones de cada paciente son diferentes y pueden afectar el éxito de dichos procedimientos (18).

La duración de la terapia antiplaquetaria en pacientes con stent, debe definirse teniendo en cuenta tres aspectos: el contexto clínico, el riesgo trombotico y el riesgo hemorrágico del paciente.

Los materiales completamente bioabsorbibles y más biocompatibles, incluso polímeros naturales, han sido las alternativas que se han implementado para controlar la respuesta inflamatoria asociada a la hipersensibilidad de los componentes, mejorando la biocompatibilidad de dichos dispositivos generación tras generación (15,24).

La rápida liberación inicial de los medicamentos es otro reto (15,25). Esto se debe a que son muchos los factores que afectan la liberación del medicamento: la concentración del medicamento, su cristalización, el solvente empleado, el procesamiento, el tipo de polímero, su mecanismo de degradación, los mecanismos de difusión, la forma del recubrimiento, la técnica de recubrimiento del stent, entre otros factores (15).

El costo integral del tratamiento con los diferentes stents y *scaffolds* desarrollados continúa siendo un reto; la búsqueda de tratamientos más económicos, seguros y eficaces sigue siendo un punto de interés (9,14).

Futuro

El futuro será dominado por la tecnología que logre la mejor tasa de éxito en pacientes, brindando la mayor seguridad y eficacia. También deberá ser una tecnología versátil con mínimas limitaciones y con unos costos competitivo (13).

Un nuevo enemigo de los stents liberadores de fármacos es la trombosis tardía (17). Las terribles consecuencias que trae han acelerado el desarrollo de alternativas que la mitiguen. Se tiene la necesidad de desarrollar stents con superficies que tengan la capacidad de reclutar células madre, células progenitoras endoteliales, células madre mesenquimales y células madre pluripotentes inducidas que promuevan la reparación endotelial (2,15,17).

Recientes estudios muestran resultados alentadores empleando la combinación de anticuerpos específicos con diferentes medicamentos antiproliferativos, así como la funcionalización de polímeros biodegradables (5,15,26).

La nanotecnología permitirá usar nanotrasportadores, nanopartículas, dendrímeros, nanofibras, entre otros, para la liberación controlada de los medicamentos e incluso orientar los medicamentos a células específicas (6,15,27). Con la nanotecnología

también se podrán crear superficies nanoporosas, nanorelieves y nanoestructuras que imiten el endotelio, favoreciendo la compatibilidad de los stents y scaffolds en la regeneración endotelial (6,15,27).

Conclusiones

Es innegable el avance que ha sufrido esta área de la medicina gracias a un trabajo multidisciplinario que se ve reflejado en cada una de las generaciones de stents liberadores de fármacos. Los dispositivos desarrollados hasta hoy siguen siendo una solución imperfecta para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, pero cada vez son mejores, reduciendo las complicaciones asociadas a su uso.

Los *scaffolds* 100 % bioabsorbibles parecen prometedores, pero se requiere de mayor información para validar sus resultados, esto evidencia la inmadurez de esta tecnología y la necesidad de mayor evidencia científica que garantice la seguridad y eficacia de dichos dispositivos.

La nanotecnología permitirá usar nanotransportadores, nanopartículas, dendrímeros, nanofibras, entre otros, para la liberación controlada de los medicamentos e incluso orientar los medicamentos a células específicas.

Bibliografía

1. WHO. World Health Organization Cardiovascular diseases (CVDs) . 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Thipparaboina R, Khan W, Domb AJ. Eluting combination drugs from stents. *Int J Pharm* . Elsevier B.V.; 2013;454(1):4–10. <http://europepmc.org/abstract/med/23850234>
3. Martin DM, Boyle FJ. Drug-eluting stents for coronary artery disease: A review. *Med Eng Phys* . Institute of Physics and Engineering in Medicine; 2011;33(2):148–63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075668>
4. Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: Developments and current status. *J Control Release* . Elsevier B.V.; 2012;161(2):703–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366546>
5. Jeewandara TM, Wise SG, Ng MKC. Biocompatibility of coronary stents. *Materials (Basel)*. 2014;7:769–86. <https://ai2-s2-pdfs.s3.amazonaws.com/0b8c/5e2c-d6894bc2bd94d148ab72492bedede70c.pdf>
6. Arsiwala A, Desai P, Patravale V. Recent advances in micro/nanoscale biomedical implants. *J Control Release* . Elsevier B.V.; 2014 Jun 21;189C:25–45.
7. Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, Froeschl M, Chen Y-X, O'Brien ER. The evolution of coronary stents: a brief review. *Can J Cardiol* . Canadian Cardiovascular Society; 2014;30(1):35–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286961>
8. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, Serruys PW. The future of drug-eluting stents. *Pharmacol Res*. 2008;57:171–80.
9. Tan A, Farhatnia Y, de Mel A, Rajadas J, Alavijeh MS, Seifalian AM. Inception to actualization: next generation coronary stent coatings incorporating nanotechnology. *J Biotechnol* . Elsevier B.V.; 2013 ;164(1):151–70.

10. Naseerali CP, Hari PR, Sreenivasan K. The release kinetics of drug eluting stents containing sirolimus as coated drug: Role of release media. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(7–8):709–12. <https://www.researchgate.net/>
11. Foerst J, Vorpahl M, Engelhardt M, Koehler T, Tiroch K, Wessely R. Evolution of Coronary Stents: From Bare-Metal Stents to Fully Biodegradable, Drug-Eluting Stents. *Comb Prod Ther.* 2013;3(1–2):9–24. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13556-013-0005-7>
12. Puranik AS, Dawson ER, Peppas N a. Recent advances in drug eluting stents. *Int J Pharm.* Elsevier B.V.; 2013;441(1–2):665–79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117022>
13. Sammel AM, Chen D, Jepson N. New Generation Coronary Stent Technology-Is the Future Biodegradable? *Hear Lung Circ.* Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons and The Cardiac Society of Australia and New Zealand; 2013;22(7):495–506. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/14439506/22/7?sdc=1>
14. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: Historical development, current status and future directions. *Br Med Bull.* 2013;106:193–211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532779>
15. Hu T, Yang J, Cui K, Rao Q, Yin T, Tan L, et al. Controlled Slow-Release Drug-Eluting Stents for the Prevention of Coronary Restenosis: Recent Progress and Future Prospects. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015;7(22):11695–11712. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011753>
16. Chen W, Habraken T, Hennink WE, Kok RJ. Polymer-free drug-eluting stents : an overview of coating strategies and comparison with polymer-coated drug-eluting stents Polymer-free drug-eluting stents : an overview of coating strategies and comparison with polymer-coated drug-eluting stents. *Bioconjug Chem.* 2015;26(7):1277–1288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041505>
17. Muramatsu T, Onuma Y, Zhang Y-J, Bourantas C V, Kharlamov A, Diletti R, et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future. *Rev española Cardiol.* 2013;66(6):483–96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24776051>
18. Echeverri D, Cabrales JR. Terapia de restauración vascular con plataformas bio-reabsorbibles. La cuarta revolución. *Rev Colomb Cardiol.* Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2014;21(4):231–40. <http://www.elsevier.es/es>
19. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14:24492–500. <http://www.mdpi.com/1422-0067/14/12/24492>
20. Qi P, Yang Y, Maitz FM, Huang N. Current status of research and application in vascular stents. *Chinese Sci Bull.* 2013;58(35):4362–70. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11434-013-6070-1>

21. Bourantas C V, Onuma Y, Farooq V, Zhang Y, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Bio-resorbable scaffolds: Current knowledge, potentialities and limitations experienced during their first clinical applications. *Int J Cardiol* . Elsevier Ireland Ltd; 2013;167(1):11–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748288>
22. FDA. La FDA aprueba el primer estent absorbible para tratar las cardiopatías isquémicas . 2016 [cited 2016 Jul 30].
23. Chmeit RS, Arai K. Controversies about duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary stents: Chronological review and guideline analysis. *Av Cardiol*. 2015;35(3).
24. Schurtz G, Delhaye C, Hurt C, Thieuleux H, Lemesle G. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent (NOBORI®) for the treatment of coronary artery lesions: Review of concept and clinical results. *Med Devices Evid Res*. 2014;7:35–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942302/>
25. Pan CJ, Tang JJ, Weng YJ, Wang J, Huang N. Preparation and in vitro release profiles of drug-eluting controlled biodegradable polymer coating stents. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2009;73:199–206.
26. Goh D, Tan A, Farhatnia Y, Rajadas J, Alavijeh MS, Seifalian AM. Nanotechnology-based gene-eluting stents. *Mol Pharm*. 2013;10(4):1279–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394068>
27. Tibbitt MW, Dahlman JE, Langer R. Emerging Frontiers in Drug Delivery. *J Am Chem Soc*. 2016;138(3):704–717. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b09974>