

# El stent coronario: el motor cohete que lanzó las intervenciones cardíacas y vasculares contemporáneas

The coronary stent: the rocket engine that launched contemporary cardiac and vascular intervention

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2023;14(4):156-159. <https://doi.org/10.30567/RACI/202304/0156-0159>

## INTRODUCCIÓN

Si el catéter con balón de Andreas Gruentzig fue la plataforma de lanzamiento para las intervenciones coronarias y vasculares, entonces el *stent* metálico fue el motor cohete que puso los tratamientos cardíacos y vasculares en órbita. Una vez que se estableció la confianza sobre la suerte de los *stents* metálicos en las arterias coronarias, todo el campo floreció (1). Resultados basados en pruebas rigurosas se demostraron a través del trabajo científico, sin precedentes en Medicina hasta ese momento. Hubo un compromiso trascendental con los estudios clínicos rigurosos, aleatorios y prospectivos, un avance iluminado que continúa hasta nuestros días. El progreso logrado en definir resultados clínicos claros y superiores para pacientes con amplia gama de enfermedades vasculares lleva a la aprobación clínica masiva y a inversiones entusiastas y comprometidas por parte de entidades comerciales y empresarios.

La amplia e impresionante variedad actual de tecnologías y procedimientos en intervencionismo percutáneo depende en gran medida de la colocación de dispositivos en base a *stents* en el sistema cardiovascular. Para comenzar, el tratamiento de STEMI, innegable y sumamente importante en pacientes con cardiopatía coronaria. Avanzando, el control de los síndromes coronarios inestables y de la angina persistente en pacientes con enfermedad estable. Luego, la prevención del *stroke* con la colocación de un *stent* en la arteria carótida. Y el *stent* recuperador de coágulos para tratar el *stroke* embólico intracraneal y el *stent* divisor de flujo para el tratamiento del aneurisma intracraneal. O la “colocación de *stent* cubierto” eficaz para evitar la formación de coágulos en la orejuela auricular izquierda y de este modo prevenir el *stroke* en pacientes con fibrilación auricular.

Todo el campo sorprendente de la intervención cardíaca estructural y del reemplazo valvular percutáneo destacable se basa en gran medida en *stents* expandibles y autoexpandibles con balón. Luego, se encuentran los *stents* cubiertos, valorados clínicamente, para aneurisma aórtico y arterial con riesgo de disección y ruptura. Y los *stents* periféricos que se usan en la actualidad para mantener la permeabilidad de la rama lateral especialmente de las arterias renal y mesentérica.

Por último, pero sin duda no menos importante, es la variedad de tecnologías del *stent* que a pesar de ser alternativas importantes para las tecnologías de revascularización, respaldan en definitiva la revascularización segura y confiable de las extremidades inferiores en el tratamiento de claudicación severa e isquemia crítica de miembros inferiores. El *stent* metálico fue el motor que informó que el futuro se convertiría en trabajo intervencionista cardíaco y vascular. No solo un individuo fue responsable de este giro de acontecimientos. Muchos individuos extraordinarios, de una generación de innovadores, fueron responsables de la validación científica y la experiencia clínica.

## ORÍGENES DEL STENT

La investigación sobre trabajos de prótesis intravasculares data de fines del siglo XIX y en particular relacionados con cirujanos y radiólogos vasculares de mediados del siglo XX (2). En la década de 1950, Robert Ersek patentó un dispositivo, *stent* de malla expandible, para una cirugía en el tratamiento de la enfermedad oclusiva aortoiliaca, y en la década de 1960, Charles Dotter, abuelo de todas las intervenciones vasculares percutáneas, colocó *stents* de estructura espiralada en arterias de animales. Dotter fue el primero que usó el término *stent* para describir la prótesis metálica intraarterial. Tomó prestado el término de la literatura quirúrgica dental después de que Charles Stent desarrolló una técnica usando goma arábiga a fin de mantener el tejido “en su lugar”, el compuesto de Stent. En la década de 1970, hubo muchos cirujanos, angiólogos y radiólogos innovadores quienes propusieron técnicas de colocación de varios tipos de *stents* a fin de expandir las estructuras tubulares en el cuerpo. Pero Cesare Gianturco fue la única persona que realmente llevó sus ideas de avanzada a la práctica clínica. Radiólogo retirado de Champaign- Illinois, Gianturco desarrolló un *stent* autoexpandible de acero inoxidable en forma de Z, dispositivo que podía colapsarse en un catéter de colocación y desplegarse por medio de una técnica de liberación de empujar y tirar. Cook Inc. (Bloomington IN) fabricó el dispositivo y se usó en pacientes con tejido maligno invasor que obstruye la vena cava. Ya retirado, Cesare Gianturco trabajó con dedicación parcial en el MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas. Su diseño Z autoexpandible se convertiría, en su momento, en el diseño fundamental de toda la tecnología venidera de *stent graft* para el gran trabajo arterial. Pero Gianturco es reconocido por mucho más. Junto con Dotter, Eberhardt Zeitler y otros radiólogos pioneros de esa época, Gianturco fue atraído por la tecnología del balón inflable creado por Andreas Gruentzig. En 1979, en el MD Anderson Hospital, Gianturco envolvió un *coil* de alambre entretejido en un “balón de Gruentzig” e implantó el dispositivo con éxito en la arteria ilíaca de un perro.

A medida que avanzaba la década de 1980, otros alrededor del mundo trabajaban en la colocación arterial del *stent*. Hans Wallsten, ingeniero, trabajaba en Suiza en un dispositivo de nitinol tejido, inteligente, que llamó Wallstent. Luego se convertiría en el primer dispositivo metálico usado clínicamente en las arterias coronarias. En la Unión Soviética, Iosif Rabkin, radiólogo intervencionista, implantó un *stent* en espiral como el de Dotter en la arteria ilíaca de un paciente y también supuestamente efectuó un procedimiento similar en una arteria carótida.

## LA NECESIDAD CLÍNICA INSATISFECHA

El desarrollo de dispositivos clínicos requiere más que ideas inteligentes y procedimientos “heroicos” excepcionales. Como Andreas Gruentzig demostró al mundo y también enseñó, el proceso requiere validación dedicada, rigurosa y científica, primero en la mesa de trabajo y estudios con animales en vivo, y luego estudios clínicos prospectivos rigurosos. Lo más importante, es que haya una necesidad clínica bien definida e insatisfecha. Y luego, la ingeniería detallada, el desarrollo del producto y el apoyo regulatorio. Mientras la angioplastia con balón de Gruentzig ganaba aceptación alrededor del mundo, el desarrollo de la colocación del *stent* coronario fue impulsado por una obvia necesidad clínica insatisfecha. A mediados de 1980, miles de pacientes anatómicamente aptos se beneficiaron con los resultados aceptables de los procedimientos con balón. Pero Andreas Gruentzig y la comunidad cardiológica eran sumamente conscientes de las deficiencias de la PTCA. El gran problema era el riesgo de cierre abrupto de la arteria o bien durante el procedimiento o en horas o días posteriores a la dilatación del balón. El cierre abrupto resultaba en infarto de miocardio significativo y muerte (3). Aun si se disponía de CABG de urgencia derivaba en resultados subóptimos. La necesidad del respaldo de CABG restringía en gran medida la práctica del ACTP. Y el riesgo de cierre abrupto fue significativamente más alto en lesiones severas, tortuosas, calcificadas y difusas, y en el tratamiento de lesiones múltiples y enfermedad de múltiples vasos, y esto limitaba en gran medida la aplicación de PTCA. Dilatación con balón solo en esta anatomía y aun lesiones “ideales” resultaron invariablemente en placa y desgarro intimal y disección. A menudo fue limitante del flujo y rápidamente asociado con acumulación de trombo y oclusión.

Cabe observar que regímenes antiplaquetarios fueron, hasta ahora, escasamente desarrollados y limitados a infusiones de aspirina, dipiridamol y dextrano.

A principios de 1980, se efectuó mucha reflexión e innovación sobre la modificación de la placa a fin de superar las deficiencias de la dilatación simple con balón. Por ejemplo, la ruptura de la placa y en la enfermedad excéntrica, el estiramiento temporal de la pared del vaso normal. El laboratorio de Gruentzig en la Universidad de Emory se centró en el desarrollo de un catéter láser y Andreas discutió abiertamente sobre el uso de los balones calentados. Otros investigaban sobre aterectomía desde una variedad de enfoques, incluyendo el dispositivo de corte direccional de John Simpson. Ninguno de estos enfoques iba a predominar en la solución del problema de cierre abrupto y reestenosis después de angioplastia con balón en estenosis coronaria.

## LLEGADA DEL STENT CORONARIO

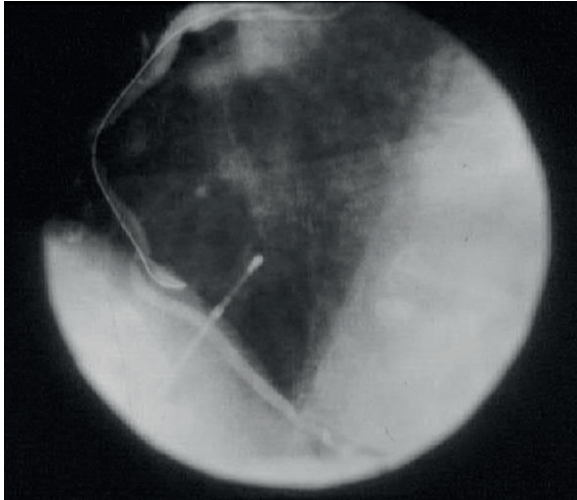
Numerosos diseños de *stents* evolucionarían, conceptos innovadores y productos comerciales de *stents* coronarios. Pero el origen de todo el progreso clínico que vendría surgió de tres grupos alrededor del mundo que estaban trabajando en el desafío de un *stent* seguro y efectivo para implantar en las arterias coronarias. Los obstáculos y las incógnitas eran muchos y los que desarrollamos el primer *stent* coronario fuimos, como ocurre con frecuencia con el desarrollo de dispositivos, completamente ingenuos de los desafíos futuros.

A principios de 1985, Cesare Gianturco nos visitó a Andrea Gruentzig y a mí en la Universidad de Emory. Tenía en su mano un tubo plástico pequeño con un cable guía trenzado “empujador” en su interior y un *stent* autoexpandible en forma de Z comprimido en un extremo. El dispositivo rudimentario que nos presentó era una versión en miniatura de los *stents* en forma de Z que Cook Inc. (Bloomington IN) había fabricado para su uso en la colocación en la VCI (IVC por sus siglas en inglés). Cuando empujó el cable, el *stent* “saltó” del “catéter” sobre el escritorio de Andreas. Me dio el catéter y me dijo “Gary andá a ver qué sucede cuando los ponés dentro de la arteria coronaria del perro”. Es más fácil decir que hacer, como iba a descubrir. Algunos meses más tarde, Andreas Gruentzig murió trágicamente en un accidente de avión y nunca participaría en el desarrollo del *stent*. El *stent* autoexpandible Z fue un fracaso en todos los sentidos imaginables pero nos hizo prestar atención en lo que sería necesario para crear un *stent* coronario seguro y efectivo. Cesare Gianturco volvió algunas semanas después de la muerte de Andreas para ofrecer sus condolencias y en respuesta a mis comentarios sobre los errores en el abordaje del *stent* autoexpandible; nos comprometimos a mejorar el diseño del balón expandible que él había ideado y reducido a la práctica más de media década antes.

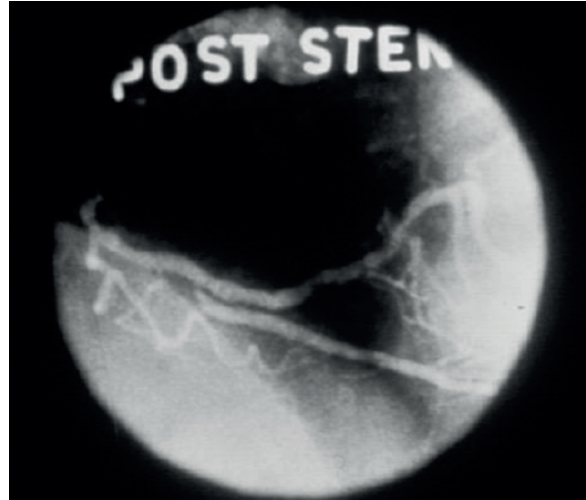
Ahora, 40 años después, es casi imposible comprender lo desafiante que fue la tarea. Para comenzar, catéteres guía, cables guía y balones para PTCA eran aún “primitivos”.

Seguridad y eficacia significaban diseñar un *stent* que pudiera ser rastreado hasta la lesión de manera segura a través de un catéter guía y que no fuera expulsado del balón durante el procedimiento. Precisamente, debía ser implantado en el lugar correcto y expandido con confianza hasta un diámetro predeterminado. El *stent* necesitaba mantener separado el tejido y no migrar, fracturarse, perforarse ni trombosarse. La elección del material y la biocompatibilidad era una incógnita enorme.

Para el cardiólogo, la comunidad científica y los reguladores de la FDA y posibles financiadores de la industria, el futuro de un dispositivo metálico tubular en constante movimiento y torsión en las arterias coronarias era el interrogante principal. Con la ayuda de Keith Robinson PhD, instalé el laboratorio de animales en la Universidad de Emory



**Figura 1.** Cierre abrupto de la arteria coronaria derecha después de PTCA electiva. El paciente experimentó dolor torácico severo y elevación del segmento ST en las derivaciones inferolaterales del EKG. 1987, Emory University Hospital.



**Figura 2.** Se hace avanzar un stent Gianturco-Roubin de 3mm por 20 mm al sitio de la PTCA con restauración del flujo TIMI3, resolución completa del dolor torácico y cambios en el EKG.

y obtuve los fondos para colocar *stents* de muchos modelos en animales, para resultados a corto plazo, largo plazo, normal y enfermedades aterosclerótica, coronaria e ilíaca. Estudiamos los resultados angiográficos, las respuestas histológicas y de escaneo EM y la integridad de los dispositivos. Los publicamos en varias revistas científicas revisadas por pares y enviamos nuestras principales muestras a National Institutes of Health para un examen independiente (4,5). Mi colega Julio Palmaz me agradeció con motivo de este trabajo y escribió: “Considero su trabajo objetivo, honesto e inteligente. Es muy importante para todos nosotros en este ámbito”. Un “momento de iluminación” se produjo mientras trabajábamos en las arterias ilíacas de un conejo gravemente ateroscleróticas. La dilatación del balón había provocado la ruptura completa de la placa y comprometido el lumen. ¡La colocación del stent transformó completamente la apariencia angiográfica! (6). Avanzar hacia la evaluación clínica fue el obstáculo siguiente.

Los implantes quirúrgicos en la válvula aórtica habían creado problemas de obligaciones y Cook Inc. estaban reacios a comprometerse. Propuse un investigador a fin de patrocinar la exención del dispositivo sujeto a investigación (IDE). En ese tiempo, nadie en el mundo había implantado un stent coronario de balón expandible. Hoy, sería llamado un investigador a fin de patrocinar el primer estudio de viabilidad (EFS). El protocolo fue especialmente diseñado para probar la hipótesis de que el *stent* coronario podría resolver el problema ocasionado por cierre abrupto después de una angioplastia con balón y convertir el método de revascularización de Andreas en un procedimiento confiable y seguro. En septiembre de 1987, se implantó en un hombre el primer *stent* coronario de balón expandible (**Figuras 1 y 2**). Este abrió la arteria y revirtió el infarto de miocardio que evolucionaba. El resto es historia. Siguió muchos estudios multicéntricos (7,8). En 1994, la FDA iba a aprobar finalmente el *stent* Gianturco-Roubin, un año antes de la aprobación del *stent* Palmaz-Schatz. (1).

La disponibilidad del *stent* coronario facilitó la expansión rápida de la intervención coronaria. Los operadores fueron capaces en definitiva de abordar lesiones más complejas y enfermedad multivaso y realizarlas con seguridad mucho mayor.

En la Argentina, Rodríguez et al. (9,10) fueron los primeros en estudiar si la mejora luminal originada por el *stent* aumentaría los índices de reestenosis. Demostraron que lo hacía pero de manera incompleta. El tiempo iba a probar que resultados óptimos requerían que el *stent* liberara drogas antimitóticas. Esto finalmente revolucionó la intervención coronaria percutánea. Es digno de mención que, antes de los *stents* liberadores de drogas, se dedicó gran esfuerzo a examinar agentes sistémicos para reducir los índices de reestenosis. El *stent* iba a proveer la solución. De la misma manera que Andreas Gruentzig nos enseñó que no necesitábamos abrir el pecho para tratar una estenosis coronaria de 10 mm, el *stent* facilitó el tratamiento de la reestenosis mediante la administración de fármacos, evitando efectos colaterales sistémicos. Este concepto fue un primer elemento para el desarrollo del *stent* aun antes de la aprobación de la FDA (11).

En Suiza, Hans Wallsten fue capaz de miniaturizar su malla en forma de tubo autoexpandible de nitinol y diseñar un catéter de colocación y un tubo retráctil que en potencia pudiera llevarla mediante una guía coronaria. Deseaba llevar este dispositivo a Jean Marco, cardiólogo que se desempeñaba en Toulouse, Francia, pero ese día Jean Marco no se encontraba disponible y entonces fue su colega Jaques Puel a quien se le atribuye el honor de ser el primero que implantó un dispositivo metálico autoexpandible en las arterias coronarias. Después de este implante inicial, Ulrich Sigwart en Lausana, Suiza, asumió “el cargo” y sin preocuparse mucho de los objetivos de estudio ni de los resultados futuros, colocó una serie de Wallstents luego de PTCA en forma programada o de emergencia en varios establecimientos clínicos. Los resultados fueron variados con episodios de trombosis del *stent*, MI y consecuencias adversas. El trabajo de Sigwarts fue el primero que se publicó en *New England Journal of Medicine* (12), pero fue una advertencia para quienes lo seguíamos aunque con diferentes *stents* de balón expandible con menos metal y menores componentes móviles. Los *stents* autoexpandibles nunca iban a convertirse en dispositivos efectivos para el tratamiento de

las arterias coronarias. En su beneficio, Ulrich Sigwart continuó con el desarrollo de uno de los *stents* mejor diseñados de corte por láser, con balón expandible, tubular con el fin de llevarlo a la práctica clínica.

En San Antonio, Texas, Julio Palmaz, radiólogo innovador, estaba ocupado miniaturizando el *stent* de balón expandible que había ideado para tratar los vasos periféricos. El diseño tubular de la malla era esencialmente demasiado rígido e inflexible para ubicarla con facilidad en las arterias coronarias. Palmaz formó un equipo con Richard Schatz a fin de modificar su diseño para la aplicación coronaria. La idea fue simplemente cortar el dispositivo y unir las dos mitades a un solo conector.

El *stent* Palmaz-Schatz IDE fue un “enfoque para todos” con colocación optativa en la mayoría de las lesiones apropiadas y uso adicional para pacientes amenazados (dissección grave) o con cierre abrupto real. Los resultados de este estudio fueron difíciles de interpretar y el panel de la FDA se opuso a la aprobación de la prótesis metálica autoexpandible (PMA) hasta un año después de la aprobación del *stent* Gianturco-Roubin (1). Los datos de los ensayos aleatorios finalmente lanzaron el de Palmaz-Schatz (12).

La demanda de la comunidad de Cardiología Intervencionista para efectuar PTCA segura fue tremenda. Más de 100.000 Gianturco-Roubin *stents* se distribuyeron en los primeros 18 meses de disponibilidad. A principios de la etapa de investigación de la colocación del *stent* coronario, fuimos capaces de demostrar su valor para el tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (10,14).

Pero el *stent* Palmaz-Schatz tenía mejor diseño en términos de cobertura de la placa e iba a imponerse en el mercado. Pronto se haría evidente que varios diseños tubulares cortados con láser que seguirían resultaría ideales para la administración local de fármacos que a la larga resolvería el segundo desafío de reestenosis tardía (15).

## CONCLUSIÓN

Hay mucho más sobre la historia del desarrollo del *stent* coronario. El perfil bajo, los dispositivos rastreables que usamos hoy no eran más que un sueño durante el trabajo inicial requerido para validar la colocación del *stent* coronario. Hace cuarenta años luchábamos con dispositivos voluminosos usando catéteres guía de 8F y 9F y cables guía de 0,16” y aún de 0,18” para colocar los *stents* en las arterias coronarias. La duración óptima de la terapia antiplaquetaria dual (DAPT) era desconocida y luchábamos con la trombosis del *stent* y complicaciones hemorrágicas ya que al principio “no logramos” y luego “nos excedimos” en los esfuerzos terapéuticos.

En Milán, Antonio Colombo nos guió para la elección del régimen óptimo de “DAPT”. Otros colegas incluyendo a Patrick Serruys en Rotterdam, Marty Leonin en USA y Jean Marco en Francia efectuaron valiosas contribuciones.

En Duke, Richard Stack contribuyó con el diseño de muchos *stents* y en particular con las plataformas bioabsorbibles que todavía no están perfeccionadas, pero que finalmente encontrarán su lugar.

Para finalizar, reconozcamos que hasta el día de hoy, el *stent* coronario funciona sobre el brillo básico del dispositivo con balón de Andreas Gruentzig.

Gary S. Roubin MD PhD FSCAI FACC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *The First Balloon-Expandable Coronary Stent: An expedition that Changed Cardiovascular Medicine*. Roubin, Gary: University of Queensland Press 2014. (Amazon.com).
2. Dotter CT. Transluminally-placed coil spring endarterial tube grafts: Long-term patency in canine popliteal artery. *Investigative Radiology*. 1969;4:329–332
3. Ellis SG, Roubin GS, King SB, 3rd et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: Analysis of risk factors from 8,207 procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:211–216
4. Roubin GS, Brown J, Robinson K, King S. Intracoronary stenting of canine coronary arteries after percutaneous coronary angioplasty (PTCA). *Circulation*. 1986;74 (Abst).
5. Roubin GS, Robinson KA, King SB, 3rd et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation*. 1987;76:891–897
6. Robinson KA, Roubin GS, Siegel RJ et al. Intra-arterial stenting in the atherosclerotic rabbit. *Circulation*. 1988;78:646–653
7. Roubin GS, Douglas JR, Jr, Lembo NJ, Black AJ, King SB III. Intracoronary stenting for acute closure following percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Circulation*. 1988;78:407 (Abst).
8. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85:916–927
9. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M, et al. Coronary stenting decrease restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995;91:1397–402.
10. Rodríguez A, Bernardi V, Fernández M et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction*. *Am J of Cardiol*. 1998;81:1286-1291
11. Cox DA, Anderson P, Roubin GS, Chou CY, Agrawal SK, Cavender JB. Local delivery of heparin and methotrexate fails to inhibit in vivo smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 1991;84
12. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England Journal of Medicine*. 1987;316:701–706
13. Fischman DL, Schatz RA, Savage MP, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *Stent Restenosis Study Investigators*. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331:496–501
14. Cannon AD, Roubin GS, Macander PJ, Agrawal SK. Intracoronary stenting as an adjunct to angioplasty in acute myocardial infarction. *The Journal of Invasive Cardiology*. 1991;3:255–258
15. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942–1947.