

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



GRADO EN FARMACIA

**PROGRESOS EN EL
DESARROLLO DE SOPORTES
METÁLICOS PARA SU
EMPLEO EN PRÓTESIS E
IMPLANTES**

María José López Puerto

Facultad de Química
Departamento de Química Física

Sevilla, Julio de 2019



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

Trabajo de Fin de Grado

Revisión bibliográfica:

“Progresos en el desarrollo de soportes metálicos para su
empleo en prótesis e implantes.”

Autora: María José López Puerto

Tutor: Germán López Pérez

Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidad de Sevilla.

Sevilla, Julio de 2019.

RESUMEN

La principal característica que debe tener un material que vaya a ser usado para el desarrollo de un implante es su biocompatibilidad. Si se habla de implantes metálicos, el elemento determinante de la biocompatibilidad del material es la resistencia que presente a la corrosión en el medio con el que se encontrará en contacto.

La corrosión es el resultado del intercambio electrónico del material en cuestión con algunas especies presentes en el medio. El metal se oxida (pierde electrones) y las especies del medio se reducen. Este proceso provoca la degradación del implante, la liberación de iones metálicos más o menos tóxicos al organismo, y en última instancia puede estimular una respuesta inflamatoria o alérgica por parte del tejido y/o efectos secundarios de diversos tipos.

Los stent cardiovasculares son implantes usados en la cardiología intervencionista para mantener el flujo sanguíneo en una arteria coronaria que ha sufrido estenosis. Actualmente, estos stent están fabricados principalmente con metales que una vez implantados en el paciente estarán en contacto con un flujo sanguíneo constante de composición variada. Deben ser, por tanto, resistentes a la corrosión en este ambiente. Los metales más usados por este mismo motivo son aceros inoxidables modificados, aleaciones de cromo y cobalto y derivados del titanio. Estos metales tienen alta resistencia a la corrosión y son relativamente inertes a largo plazo.

La mejora de los metales con los que se fabrican los stent pasa por el recubrimiento de los mismos y la perfección de las aleaciones. Otra vía en continuo desarrollo es la fabricación de stent bioabsorbibles, llamados *scaffolds* y el recubrimiento de stent con fármacos que se liberarán localmente para ayudar a prevenir complicaciones como la reestenosis intrastent o la inflamación del tejido adyacente al implante.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	5
1.1 CORROSIÓN	6
2 OBJETIVOS	11
3 METODOLOGÍA	12
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1 PRINCIPALES MATERIALES USADOS EN LA PLATAFORMA DEL STENT	13
4.1.1 ACERO INOXIDABLE 316L	13
4.1.2 COBALTO-CROMO	16
4.1.3 TITANIO	18
4.2 STENT BIODEGRADABLES	22
4.2.1 MAGNESIO	22
4.2.2 MANGANESO	24
4.3 STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS	25
4.4 PERSPECTIVA FUTURA	29
5. CONCLUSIÓN	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

Los stents coronarios son implantes mayormente metálicos usados en cardiología intervencionista para el tratamiento de arterias coronarias estenosadas. Se desarrollaron para combatir el retroceso elástico arterial y la reestenosis tras la angioplastia con balón. Su fin es restablecer el flujo sanguíneo (disminuido debido a la estenosis) al músculo cardíaco para prevenir o tratar cardiopatías isquémicas [1].

Tradicionalmente, los stent coronarios estaban ideados únicamente como sostén de las paredes de la arteria, y aunque redujeron significativamente las complicaciones tras la angioplastia, surgió un nuevo obstáculo, la reestenosis intrastent. Este proceso consiste en la acumulación de tejido dentro de la luz de un vaso coronario en el que se ha implantado un stent como consecuencia de la respuesta de cicatrización de la pared vascular ante un daño mecánico. Se produce hiperplasia neointimal por proliferación de células del músculo liso y depósito de matriz extracelular [2]. Para evitar estas complicaciones, se han desarrollado stents recubiertos con fármacos o stent farmacoactivos (DES).

Estos stent, recubiertos o no, están compuestos estructuralmente por aleaciones metálicas que deben ser compatibles con el medio al que están expuestos, fundamentalmente la sangre y las paredes arteriales.

La sangre tiene pH 7.3-7.4 y es rica en sales minerales (cloruro, carbonato, sodio, potasio) y proteínas de diferente carga entre otros componentes. Estos factores hacen de la sangre un medio particularmente corrosivo para los metales expuestos. La corrosión de los metales libera al medio iones que pueden ser tóxicos [3], provocar la fractura mecánica de la pieza y en último estado la rotura del stent. Este efecto puede evitarse, o al menos reducirse, añadiéndole diferentes tipos de recubrimientos al stent.

El grado de resistencia a la corrosión de los metales usados será por tanto un factor clave a tener en cuenta para la elección de los materiales que formen el stent.

Se presenta por tanto, el concepto de corrosión como el principal factor determinante de la biocompatibilidad en el campo de los implantes metálicos [4], para más tarde realizar un recorrido por los tipos de stent, desnudos, recubiertos y farmacoactivos, así como las líneas de investigación actuales más prometedoras en este campo.

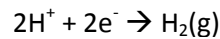
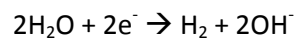
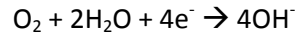
1.1 CORROSIÓN

La corrosión es un proceso de naturaleza electroquímica basado en reacciones redox por el que los metales tienden a volver a su estado termodinámico más estable según la Reacción 1. Esto se traduce en la oxidación de los metales.



Desde la prehistoria, toda la metalurgia ha consistido en reducir los óxidos metálicos que se encuentran en la naturaleza para fabricar metales puros, dicho proceso requiere la inversión de una gran cantidad de energía. Los esfuerzos, una vez el metal ha sido fabricado, van encaminados al mantenimiento del estado reducido del material o a disminuir lo máximo posible la velocidad de corrosión.

Primordialmente los elementos que provocan la corrosión en la naturaleza son el oxígeno y el agua:



Dadas las especies resultantes, protones e hidroxilos, de los procesos de reducción que provocan la oxidación, se desarrollan diagramas de potencial frente a pH con la idea de obtener el rango en que el metal reducido se encuentra en un estado estable.

Se obtiene pues, un diagrama que presenta el potencial estándar del metal frente al pH. Estos diagramas son muy útiles a la hora de encontrar las especies más estables que se producirán como consecuencia del proceso de corrosión. Se conocen como Diagrama de Pourbaix (Fig. 1):

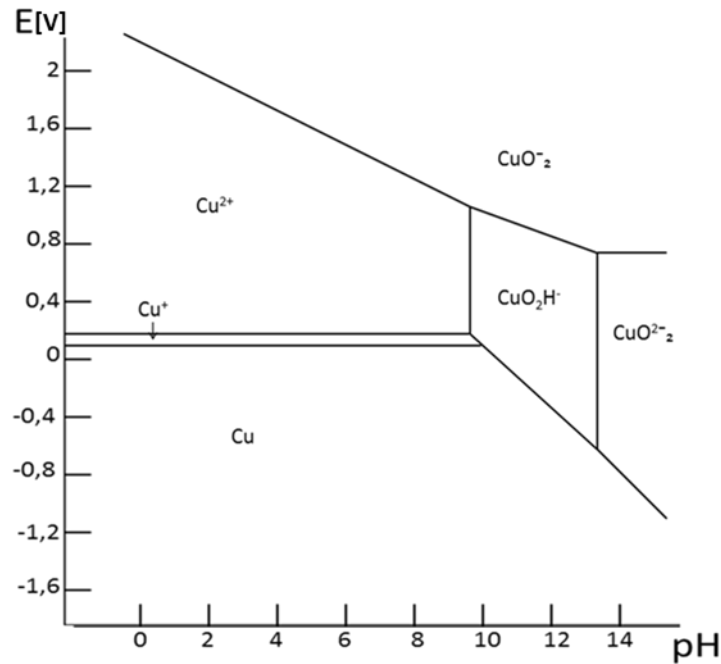


Figura 1. Diagrama de Pourbaix para el Cobre.

En el diagrama anterior, puede observarse como el cobre es estable en estado reducido sólo a potenciales¹ por debajo de 0.16 V. Esto quiere decir que a potenciales más altos, tiende a oxidarse dando una especie soluble, el Cu^{2+} . Entra aquí un nuevo concepto que es la capa de pasivación. Si esta especie oxidada no fuera soluble, formaría una capa protectora sobre el cobre llamada capa de pasivación. La capa de pasivación impide el paso de electrones del cobre hacia el medio. El diagrama nos indica que no es el caso del cobre en estas circunstancias concretas² [5].

Los diagramas de Pourbaix describen las especies más estables termodinámicamente como consecuencia del proceso de corrosión en determinadas circunstancias (de pH y potencial), sin embargo, estos diagramas no tienen en cuenta la velocidad a la que se formarán dichas especies. Esto es también muy importante porque puede ocurrir que la velocidad de formación de estos compuestos sea tan sumamente baja que no tenga validez a efectos prácticos si se habla en referencia a organismos con una esperanza de vida media de más o menos 80 años. La velocidad a la que se formaran las distintas especies está directamente relacionada con la intensidad de corrosión (I). A mayor intensidad de corrosión, mayor será la velocidad a la que

¹ Estos potenciales toman como referencia al electrodo estándar de hidrógeno.

² En estas circunstancias en las que sólo se tienen en cuenta el agua no, pero al exponer el cobre a la atmosfera húmeda forma espontáneamente una capa de carbonato de cobre, impermeable y de color verdoso que impide que el cobre se siga oxidando.

ocurra la degradación del metal. Por su parte, la intensidad de corrosión depende del sobrepotencial (η), tal y como se define en la ecuación de Butler-Volmer [6]:

$$I = I_0 \left[\exp \frac{\alpha F \eta}{RT} - \exp \frac{(1-\alpha) F \eta}{RT} \right] \quad (3)$$

Donde:

- | | |
|--|------------------------------|
| I : Intensidad de corrosión | η : Sobrepotencial |
| I_0 : Intensidad de corriente de intercambio | R : Constante de los gases |
| α : Coeficiente de transferencia de carga | T : Temperatura |
| F : Constante de Faraday | |

A su vez, el sobrepotencial se define como la diferencia entre el potencial de electrodo (E) y el potencial estándar de reducción (E_0):

$$\eta = E - E_0 \quad (4)$$

Modificando el potencial y según la aproximación de campo bajo, o lo que es lo mismo, seleccionar los valores de sobrepotencial próximos al equilibrio, se puede simplificar la ecuación de Butler-Volmer para obtener la ecuación de Tafel [6]:

$$\ln |I| = \ln I_0 \pm \frac{\alpha F \eta}{RT} \quad (5)$$

Dicha ecuación predice una dependencia logarítmica de la intensidad con el sobrepotencial. A esta representación de la ecuación de Tafel se la conoce como diagrama de Evans (Fig. 2) [7]:

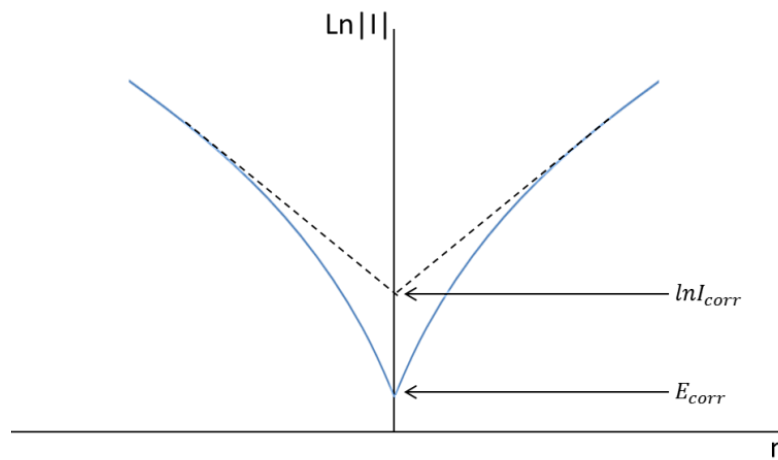


Figura 2. Diagrama de Evans

En ella, se pueden identificar dos ramas, una anódica y una catódica. Ambos segmentos pueden extrapolarse hasta el origen para obtener I_{corr} . Del mismo modo, del punto de intersección de ambas curvas se obtiene E_{corr} , con lo que la ecuación de Butler-Volmer queda definida y con ella la intensidad de corrosión y por tanto la velocidad de corrosión.

Estos diagramas pueden obtenerse experimentalmente con instrumentación electroquímica adecuada. Un potenciostato permite aplicar diferentes potenciales y medir la intensidad de corriente en un material concreto. Esta técnica experimental permite obtener como resultado las curvas potenciodinámicas cuyo esquema característico se muestra en la Figura 3 [7]:

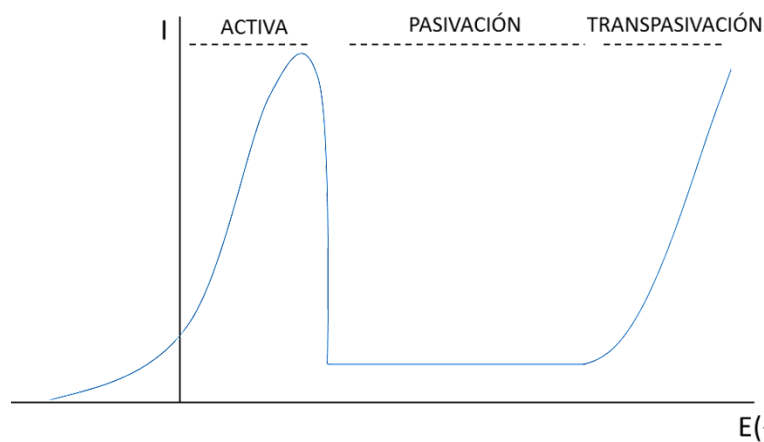


Figura 3. Esquema de una curva potenciodinámica mostrando las diferentes regiones.

En esta curva se observan tres regiones:

-Región activa: Donde predomina la disolución del metal, esto es, la corrosión del metal. Aquí la intensidad de corrosión aumenta al aumentar el potencial. En el paso de esta región a la región de pasivación, se empieza a formar una película superficial de óxido estable que impide el paso de los electrones del material al medio, en consecuencia, se frena la disolución del metal y la intensidad de corrosión cae.

-Región de pasivación: Comienza con la capa de pasivación totalmente formada. Esta puede cubrir de forma homogénea y estable toda la superficie del metal. Los electrones no pueden pasar al medio, por lo tanto la intensidad de corriente se mantiene constante aunque aumente el potencial. Esta región acaba cuando se alcanza un potencial suficientemente positivo como para romper la capa de pasivación. La rotura de esta capa en algunas zonas de la superficie del metal significa

que por esas zonas se disolverán las capas del metal que queden expuestas, esta vez, además, con un incremento más brusco de la intensidad de corrosión.

-Región de transpasivación: Comienza con la ruptura de la capa de pasivación. A partir del comienzo de esta región, el metal seguirá oxidándose de manera progresiva.

Cuando un metal está expuesto al medio, además del pH de éste y de la capacidad oxidante del oxígeno, es importante tener en cuenta otros factores como la concentración de electrolitos. En el caso de la sangre, hay una alta concentración de iones cloruro, de los que es conocido que son especies altamente oxidantes porque forman cloruros de metales por un lado muy inestables y no forman capa de pasivación.

Es importante además tener en cuenta que la sangre no es un medio cerrado. El flujo sanguíneo mantiene condiciones Sink, esto es que la concentración del metal en el medio es mucho menor que la concentración de equilibrio, lo que quiere decir que en caso de producirse la oxidación de un metal, esta seguirá ocurriendo hasta la rotura o desintegración del metal.

Para analizar la velocidad de corrosión de un metal en condiciones sanguíneas se usan soluciones artificiales tamponadas y con una cierta concentración de electrolitos que simulan las condiciones fisiológicas de manera adecuada, lo que permite investigar las propiedades del material en un medio concreto y evaluar su comportamiento en esas condiciones [8].

2. OBJETIVOS

Esta revisión propone realizar una exposición de la biocompatibilidad de implantes humanos focalizándose en los stent coronarios. Para ello, se determinan los siguientes objetivos:

-Identificar los principales materiales metálicos usados en la fabricación de stent coronarios y las características que poseen.

-Describir las principales propiedades de estos materiales centrándose especialmente en la biocompatibilidad consecuente a la corrosión que presentan y los procedimientos existentes de mejora de la resistencia a la corrosión.

-Buscar los últimos avances en metales biodegradables y en stent liberadores de fármacos y exponer sus principales características.

3. METODOLOGÍA

Las características básicas de algunos metales y aleaciones provienen de libros y artículos científicos de años anteriores a 2008, esto se debe a que la información general sobre ellos no se encuentra en artículos recientes puesto que no es actual.

Se utilizó una revisión sistemática como técnica exploratoria para obtener información sobre la visión actual de los metales usados para implantes cardiovasculares.

Se seleccionaron bases de datos académicas de calidad reconocidas por la comunidad científica como SciFinder, ScienceDirect, PubMed y Scopus.

En SciFinder se buscó la información relativa a ingeniería de materiales con términos de búsqueda como “stent biocompatibility”, “corrosion of prosthesis materials”, “Stainless Steel 316-L corrosion resistance”, “Cobalt-chrome alloy stent”, “Titanium corrosion resistance”. En estas búsquedas se obtuvieron de media 1500 resultados. Se filtraron seleccionando los referentes a libros, artículos en revistas y revisiones quedando aproximadamente 1000 para luego seleccionar los artículos publicados de 2008 en adelante. Con este último paso las referencias se redujeron a 400 de media. De esos artículos se seleccionaron sobre 60, de los que finalmente aparecen en el presente trabajo 49.

En las bases de datos restantes las búsquedas están relacionadas con el aspecto sanitario La búsqueda se centró en términos como “drug release stent”, “intra-stent restenosis” y “interventional cardiology”, entre algunos otros más concretos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 PRINCIPALES MATERIALES USADOS EN LA PLATAFORMA DEL STENT

4.1.1 ACERO INOXIDABLE 316L

Llamado así según las normas AISI [9], el acero inoxidable 316L (SS 316L) es un tipo de acero austenítico, que hace referencia a su estructura cristalina. Es del tipo cúbica centrada en las caras con los átomos de carbono localizados en los intersticios [5] (Fig. 4). Esta estructura sólo es estable a altas temperaturas, la estabilidad a temperatura ambiente se consigue añadiendo Níquel a la aleación [10].

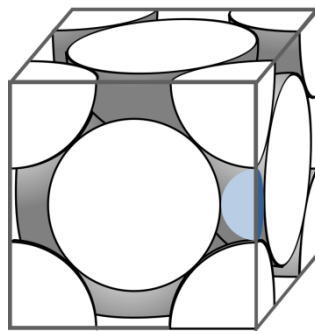


Figura 4. Estructura tipo austenita. Los átomos de hierro son representados por esferas grises y los átomos de carbono por esferas azules.

La composición del SS 316L se muestra en la Tabla 1:

Elemento (%p/p)	C	Cr	Ni	Mo	Si	Mn	Fe
316L	0.03	16.5-18.5	11-14	2.0-2.5	1.0	2.0	Balance

Tabla 1. Composición del acero inoxidable 316L [10].

- Carbono: L hace referencia a “low”, aludiendo al bajo porcentaje de carbono de la aleación. La presencia de este elemento aumenta la fuerza y resistencia de la aleación [11].
- Cromo: Forma una capa de óxido de cromo amorfo en la superficie del dispositivo que protege al metal de la corrosión [3]. Cantidades altas de cromo aumentan la

estabilidad de la capa de pasivación, sin embargo disminuye la resistencia mecánica del acero.

- Níquel: Estabiliza la estructura austenítica de la aleación, mejorando las propiedades mecánicas y facilitando la fabricación del dispositivo. Aunque el aumento de la proporción de níquel facilita la aparición de fisuras por corrosión, a una proporción por encima del 10% restablece la resistencia inicial del acero. Esto es debido a que la presencia de níquel promueve la repasivación en ambientes reductores como puede ser el que existe en el proceso de inflamación.
- Molibdeno: Aumenta la resistencia a la corrosión por grietas y picaduras, además, evita la agregación del carbono. En combinación con cromo estabiliza especialmente la capa de pasivación aumentando su resistencia al ataque de cloruros.
- Silicio: Aumenta la resistencia y fuerza del acero.
- Manganeso: En cantidades moderadas tiene una función parecida a la del níquel [11].

Es la aleación más usada para aplicaciones médicas debido a su biocompatibilidad, resistencia relativa a la corrosión, carencia de atracción magnética, resistencia y bajo precio. Sin embargo, tiene dos limitaciones muy importantes. Por un lado, el acero inoxidable 316L, cuenta con radiopacidad baja, lo que limita la posibilidad de ser observado mediante técnicas radiográficas. Por otro, puede liberar iones metálicos tóxicos como consecuencia del proceso de corrosión.

La liberación de iones metálicos tóxicos se ve aumentada por la presencia de albúmina (la proteína mayoritaria en sangre) y especies reactivas de oxígeno. Ambas, tienen efecto sinérgico en la corrosión de SS 316L. Este hecho cobra importancia si tenemos en cuenta que, tras la cirugía de implantación del stent, el tejido se inflama con la consiguiente liberación local de H_2O_2 por parte de células inmunes en respuesta a infecciones o por reacción a los productos de corrosión. La liberación de iones metálicos tóxicos debido a la corrosión se traduce en la disrupción de la conducción en células nerviosas en los tejidos adyacentes y almacenamiento de metales en el hígado y riñón. A nivel local, la liberación de iones puede dar lugar a inflamación del tejido o reacciones alérgicas como consecuencia del inicio de una respuesta inmune. Esta respuesta está implicada en la aparición de reestenosis intrastent. En este proceso, se produce una proliferación neointimal que vuelve a estrechar la luz del vaso, por lo que el paciente puede necesitar de procedimientos invasivos correctivos y en última instancia un bypass arterial [12]. La tasa de reestenosis intrastent es del 20-30% de los pacientes a los que se ha implantado un stent de metal desnudo (BMS) hasta los 6 meses después de la

intervención. Para disminuir la probabilidad de reestenosis, debida en última instancia a la corrosión, se ha recurrido al recubrimiento del dispositivo con el objetivo de aumentar la biocompatibilidad [13].

Se muestran varios tipos de recubrimiento que se han probado con diferentes tasas de éxito:

- Biocerámicas: Se han probado recubrimientos con cerámicas duras como TiN o Al_2O_3 pero, aunque tienen buena biocompatibilidad, mostraron tendencia al agrietamiento durante la expansión del stent.
- Recubrimientos inorgánicos y orgánicos: Hay evidencias de que recubrimientos basados en oro, diamante y grafito y polímeros orgánicos, aunque inhiben la corrosión del stent, el mismo recubrimiento induce respuesta inflamatoria.
- Recubrimientos de plasma de trimetilsilano: Aumentan la resistencia a la corrosión debido a que forman capas tridimensionales extremadamente apretadas formando una barrera de baja permeabilidad para los iones. Para conseguir este recubrimiento, los métodos usados son plasma de corriente continua o con fuentes de energía de radiofrecuencia. Los stent recubiertos de trimetilsilano demostraron una mayor resistencia a la corrosión y estabilidad a largo plazo y en ensayos clínicos aparecen tasas de reestenosis y trombosis más bajas que con el stent desnudo [12].

Otra opción para perfeccionar la superficie del metal sin recurrir al uso de recubrimientos, es mediante procesos físicos como el pulido electroquímico. Este procedimiento consiste en realizar una limpieza profunda del metal y posteriormente sumergirlo en un medio ácido (sulfúrico, fosfórico, hidrofúorhídrico y nítrico) para finalmente se aplicar una corriente eléctrica. El resultado es una superficie libre de rugosidades y de mayor resistencia a la corrosión [14].

Se presentan varios ejemplos de stent fabricados con acero inoxidable, ideados para su implantación en arterias coronarias. En la Figura 5 puede verse como, aunque el fin sea el mismo, difieren en el diseño de la malla, grosor, y tamaño. Los diferentes diseños hacen de cada uno específicos para casos concretos como pueden ser arterias de menor diámetro o bifurcaciones:

- Palmaz-Schatz stent: Primer stent patentado para cirugía coronaria por Johnson&Johnson. Expandible con balón [15].

- Palmaz® Genesis™ Peripheral Stent: Stent premontado expandible con balón. Se obtiene del corte con láser de un tubo de acero inoxidable 316L. De Cordis [16, 17, 18].
- ACS Multilink RX Duet® stent: Stent premontado expandible con balón equipado con dos marcadores radiopacos a cada extremo del stent para facilitar la colocación. De Guidant Corporation [19, 20].

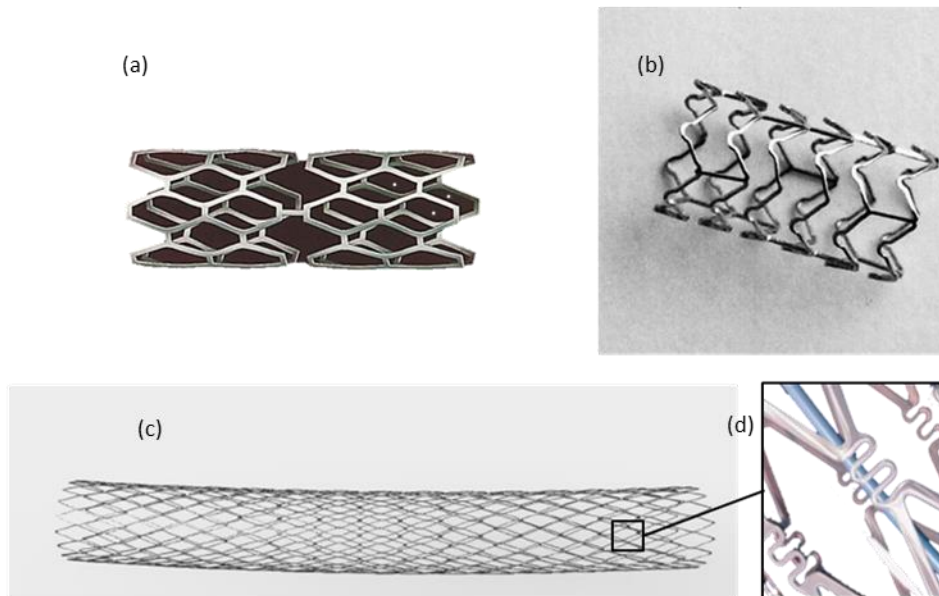


Figura 5. Diversos stent fabricados de Acero Inoxidable 316L. (a)Palmaz-Schatz stent. (b)ACS Multilink RX Duet® stent. (c)Palmaz® Genesis™ Peripheral Stent y detalle (d).

4.1.2 COBALTO-CROMO

Las aleaciones de cobalto-cromo no son magnéticas. Estos stent son más elásticos y tienen mejores propiedades mecánicas que los stent de SS 316L. Esto facilita la expansión del dispositivo y posibilita diseñarlos con un *strut*³ más delgado. El hecho de que los *struts* tengan menor diámetro permite que accedan a vasos más pequeños. Además está relacionado con una menor tasa de reestenosis [21, 22]. Otra propiedad que hace a las aleaciones de cobalto-cromo ideales para la fabricación de stent es que poseen mayor densidad que el acero inoxidable, facilitando por tanto la visualización mediante técnicas no invasivas.

³ Se llama *strut* al alambre que forma la malla del stent.

Los stent de cobalto-cromo presentan un menor retroceso elástico frente a la expansión que los de SS 316L. Hoy en día la sobrexposición del stent es una práctica habitual, ya sea por falta de dispositivos que cuenten con ciertas medidas de diámetro o por la forma cónica de las arterias si hablamos de bifurcaciones o tramos largos, así que, ante la necesidad de sobrexposición del stent, es preferible elegir aquellos que están fabricados con una plataforma de cobalto-cromo. Este tipo de stent tiene *struts* menos espesos que los de acero, aunque muestran la misma fuerza radial, sin embargo, esto puede depender de la arquitectura del stent, por lo que habría que comprobarlo para modelos concretos [23].

L605 es una aleación de Co-20Cr-15W-10Ni con estructura austenítica usada para la fabricación de stent expandibles con balón. De las aleaciones cobalto-cromo, esta la que presenta mejores propiedades [21]. Un problema que presentan los stent fabricados de L605 es que tienen una proporción de níquel del 10%. Para evitar la toxicidad del níquel que pueda liberarse, se ha recurrido a una nueva aleación libre de níquel Co-20Cr-12Fe-18Mn-2Mo-4W-N, también con estructura austenítica [8].

Por otro lado, la acumulación local de trazas de cobalto está asociada con el desarrollo de miocardiopatía dilatada. Si el metal se libera en suficiente cantidad y llega a 119nmol/L, puede producir además disfunción neurológica y endocrina. Sin embargo, un estudio piloto muestra que si el stent está recubierto, no hay indicios de que suban los niveles de cobalto ni cromo en plasma [24]. A pesar del aumento de la biocompatibilidad gracias al recubrimiento del metal desnudo, este recubrimiento aumenta el tamaño del stent, lo que puede ser contraproducente en vasos muy pequeños. Esto explica que en algunos casos aún se usen stents de metal desnudo [25].

El Coroflex Blue Ultra® (Fig. 6) es un ejemplo de stent ultra delgado ideado para arterias coronarias de pequeño diámetro. Es un stent de metal desnudo cuya plataforma es de la aleación de cobalto-cromo L605.

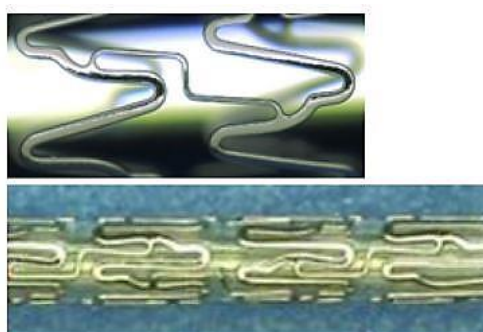


Figura 6. Coroflex Blue Ultra® [23].

4.1.3 TITANIO

El titanio presenta una excelente biocompatibilidad, resistencia a la corrosión y dureza con una densidad menor que la del acero inoxidable y que las aleaciones de cobalto-cromo. La gran resistencia a la corrosión se debe a la formación espontánea de una capa de pasivación de óxido de titanio (TiO_2) en la superficie que protege a las capas internas del metal. Además es un material radiopaco, lo cual facilita su visualización durante la colocación y revisiones posteriores [11].

A pesar de su elevada biocompatibilidad, se ha demostrado que en los tejidos adyacentes a los implantes formados por titanio, se produce una concentración alta de iones del metal que pueden desencadenar respuestas inflamatorias o alérgicas. Aun así, que se produzca esta acumulación no suele ser muy común [26].

Las fuentes consultadas no ofrecen mucha información sobre el uso de titanio comercialmente puro (CP-Ti) en la fabricación de stents coronarios y los artículos encontrados sobre el uso del CP-Ti en stents uretrales son escasos y de años anteriores al 1999 [27, 28]. Actualmente, el uso de CP-Ti en el campo de la cardiología se reduce al recubrimiento de stents de otros materiales con el objetivo de la formación de una capa de pasivación que proteja la plataforma del stent y aumente la biocompatibilidad de este.

A pesar de que no es común el uso de CP-Ti en la fabricación de BMS, se han desarrollado métodos de activación de superficie para disminuir la tasa de reestenosis de los stent de CP-Ti. Uno de los principales es el tratamiento de superficie de stent de titanio con plasma de oxígeno. El plasma de oxígeno a baja temperatura permite limpiar la superficie de moléculas orgánicas depositadas durante la fabricación del dispositivo o al contacto con el aire, esterilizar el material y prevenir la adhesión de plaquetas. La disminución de la tendencia de las plaquetas a la adhesión a la superficie del stent es muy importante porque las plaquetas adheridas se activan y atraen más plaquetas que circulan por la sangre. Esto es motivo por un lado de formación de trombos que pueden desprenderse y por otro, de inflamación con el consiguiente riesgo de reestenosis.

Para funcionalizar la superficie de un stent de titanio mediante implantación de iones de oxígeno, el material es expuesto a plasma de oxígeno en una cámara cuyo esquema se

muestra en la Figura 7. El plasma en este caso es obtenido mediante un inductor acoplado a un generador de radiofrecuencia⁴.

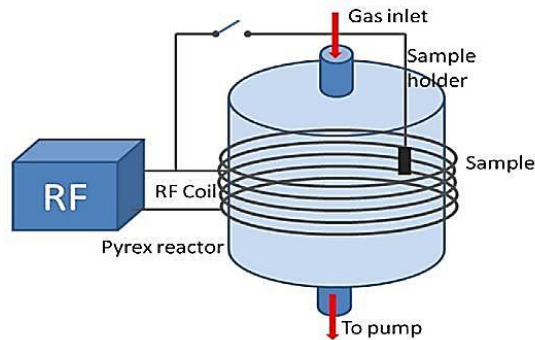


Figura 7. Cámara de plasma de titanio [29].

Tras una limpieza del BMS por ultrasonidos, el oxígeno se introduce junto con la muestra en la cámara de descarga. Este tratamiento elimina las impurezas de la capa superficial del titanio y crea una capa delgada pero muy estable de TiO_2 (Fig. 8), la cual además carece de especies características de óxidos inestables como Ti^{2+} o Ti^{3+} .

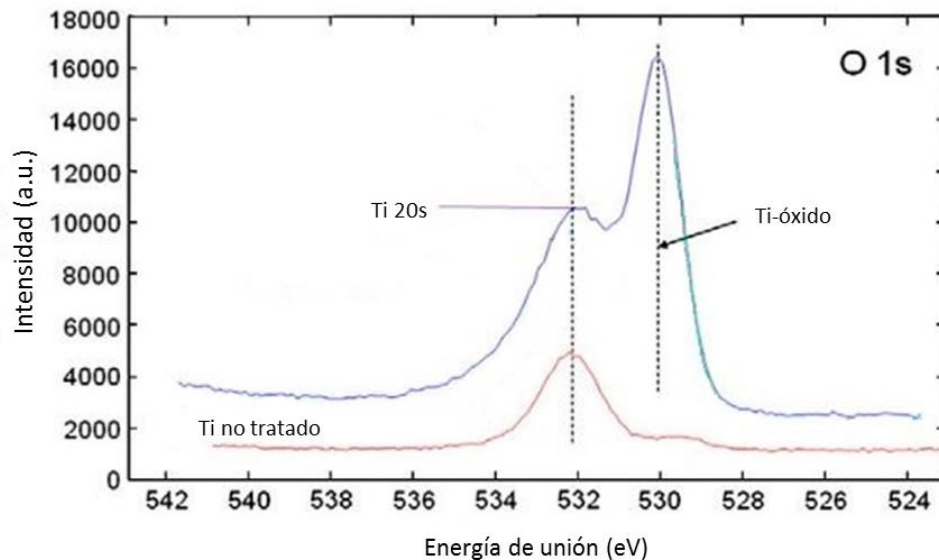


Figura 8. Espectro obtenido por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X [29].

La funcionalización de la capa superficial de un BMS de titanio con plasma de oxígeno muestra un aumento de la biocompatibilidad frente al stent no tratado. Se disminuye la tasa de reestenosis por disminución de la adhesión de plaquetas y de la activación de éstas [30].

⁴ Hay varias formas de generar plasma de oxígeno: con microondas, radiofrecuencia, por descarga (piezoeléctrica) directa y procesos similares.

Aún con los prometedores resultados expuestos y tal y como se manifestó antes, la aplicación más común del titanio en el campo de los implantes cardiovasculares es en el recubrimiento de BMS.

Un recubrimiento basado en el titanio que ha resultado muy efectivo es el oxinitruro de titanio. Este tipo de recubrimiento disminuye significativamente los inconvenientes de los BMS en cuanto a resistencia a la corrosión, reducen por tanto los iones liberados y en consecuencia aumenta la biocompatibilidad. Además, la presencia de nitrógeno en el recubrimiento reduce la adhesión de plaquetas y arrojan mejores resultados en cuanto a reestenosis. Estos recubrimientos son más compatibles cuanto más delgados, sin embargo esto supone que el recubrimiento puede no ser uniforme.

En un estudio en el que se recubre un stent de acero inoxidable con oxinitruro de titanio con diferentes proporciones de O/N mediante pulverización catódica⁵ se muestra que la adhesión del recubrimiento al stent es insuficiente (Fig. 9). Esto significa que durante el inflado del balón se pierde parte del recubrimiento, sobre todo en lugares donde la presión mecánica es mayor [29].

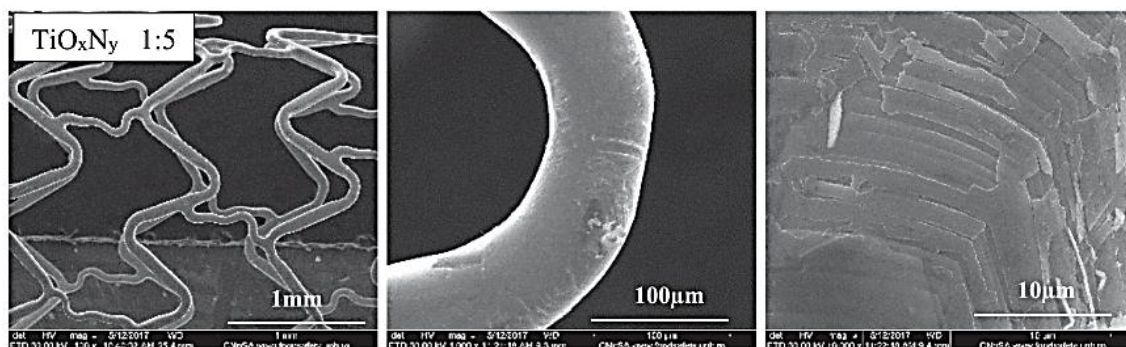


Figura 9. Vista microscópica de la superficie de un stent de acero inoxidable recubierto con TiO_xN_y en proporción 1:5.

Al contrario que el CP-Ti, si es común el uso de aleaciones de titanio en la cardiología intervencionista. Una de las aleaciones más usadas para la fabricación de stents es níquel-titanio, conocido como nitinol. Para dispositivos médicos se exige que el nitinol tenga 54.5–57% de níquel y el resto de titanio [31]. En contraste con los stent de acero inoxidable o

⁵ La pulverización catódica por magnetron (Magnetron Sputtering Deposition Technology) consiste en la generación de iones mediante un plasma en el interior del equipo. Estos iones colisionan con los átomos del material y algunos átomos de la superficie son expulsados. Estos átomos se depositan en la capa superficial del dispositivo recubriéndolo. Una forma de aumentar la deposición del recubrimiento es aplicar voltaje negativo en el dispositivo a recubrir [30].

cobalto-cromo que son en su mayoría stents expandibles con balón, los stent de nitinol (Fig. 10) son autoexpandibles. El hecho de que este material sea idóneo para la preparación de stent autoexpandibles es debido a una característica única del nitinol, la capacidad de despliegue térmico. Esto es gracias a que posee memoria de forma. La memoria de forma consiste en una transición entre las estructuras martensita-austenita. La martensita es menos simétrica que la austenita. Enfriando el material se consigue la estructura martensítica. Este material puede estirarse, aplastarse o deformarse y mantendrá la forma conseguida, pero al calentarse volverá a su forma austenítica, recuperando la forma primera en la que se fabricó.

Antes de la implantación, el dispositivo está en estado martensítico y continua en ese estado mientras esté frío. Cuando se detiene el flujo que lo mantiene frío⁶, el dispositivo se calienta dentro del organismo y recupera su forma original.

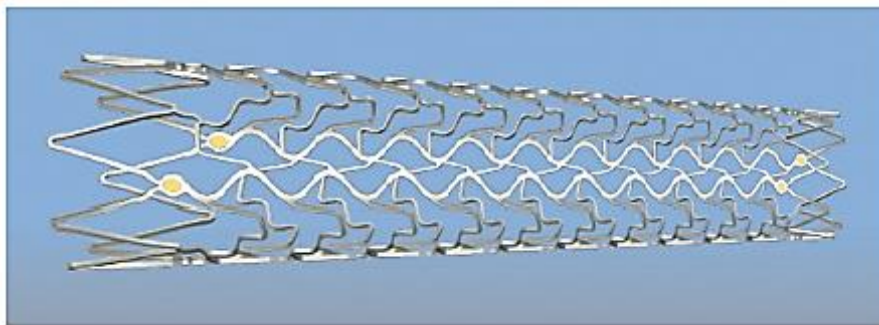


Figura 10. vProtect™ Luminal Shield. Stent de nitinol [32].

A pesar de ser un gran material para la fabricación de implantes, el nitinol muestra tendencia a la corrosión por picadura y a la liberación de iones. De estos iones, el níquel es el responsable de respuestas alérgicas, lo que disminuye la biocompatibilidad del dispositivo. Un factor que influye especialmente en la resistencia a la corrosión del nitinol es la formación de una capa de óxido de titanio en la superficie, similar a la que se forma en el titanio puro [33]. Para mejorar la resistencia de la capa pasiva, se recurre a tratamientos de superficie que pueden eliminar áreas ricas en níquel y crear una capa pasiva que recubra homogéneamente el dispositivo. Ello puede conseguirse por varias técnicas: pulido químico, electroquímico o mecánico y pasivación [32].

El electropulido es el más común de los métodos de pulido de superficie del nitinol. Con la aplicación de este método se consigue eliminar las rebabas⁷, ultralimpieza de la superficie,

⁶ El dispositivo se mantiene frío mediante la inyección continua de un flujo de solución salina fría a través del catéter. Cuando se retira el flujo frío, el dispositivo se calienta por la sangre circulante.

aumento de la resistencia a la corrosión, elimina las microfisuras y reduce la rugosidad de la superficie. La pasivación del nitinol en una solución de ácido nítrico ha demostrado disminuir el níquel y el óxido de níquel presente en la superficie y aumentar la de óxido de titanio, aumentando por tanto la resistencia a la corrosión [31].

4.2 STENT BIODEGRADABLES

Una de las soluciones propuestas para evitar la reestenosis intrastent es el uso de stent biodegradables. La desaparición del stent una vez el vaso está curado también elimina la necesidad de una terapia anticoagulante larga evitando el riesgo de hemorragias [34].

Como los stent permanentes, los stent biodegradables tienen que tener buenas propiedades mecánicas y no inducir respuesta inflamatoria, pero además se necesita que estos stent tengan una velocidad de degradación determinada puesto que una arteria estenosada necesita de 6-12 meses para recuperarse [34,35].

Para fabricar los stent biodegradables se usan polímeros (del ácido láctico, glicólio o caprolactonas) y metales, ya sean puros o aleaciones. Los metálicos presentan ventajas frente a los poliméricos fundamentalmente debido a sus propiedades mecánicas superiores que los polímeros por sus propiedades mecánicas superiores.

4.2.1 MAGNESIO

Debido a la complejidad de los productos de la corrosión del magnesio es difícil predecir la resistencia a la corrosión de un stent basado en magnesio en condiciones fisiológicas a partir de pruebas in vitro. De hecho, se conoce que la velocidad de corrosión obtenido in vitro es significativamente mayor que el que se obtendría in vivo.

Esta complejidad es debida a la presencia simultánea de varios procesos redox diferentes. El magnesio tiene un potencial de reducción muy negativo que favorece el fenómeno de la corrosión galvánica al contacto con los metales con los que forma la aleación [35]. Asimismo,

⁷ En el procesamiento del nitinol es habitual el corte del material con láser. El láser al cortar deja rebabas.

se observa experimentalmente que la reacción de evolución del hidrógeno aumenta al hacer más positivo el potencial, cuando lo común es que suceda al revés [35, 36].

En presencia de agua el magnesio se disocia formando hidróxido de magnesio, además se forman burbujas de hidrógeno que son tóxicas para los tejidos adyacentes. El aumento de iones hidroxilo aumenta el pH, disminuyendo la capacidad de proliferación de las células y por tanto la curación del tejido. En presencia de cloruro forma $MgCl_2$, compuesto con una alta solubilidad que dificulta la formación de la capa de pasivación [35].

Otra dificultad añadida para la implantación de stent de magnesio, es que tienen una duración media 6 meses a partir del momento de la implantación. A modo de ejemplo, los stent AMS-1 (Fig. 11) y 2 (Biotronik) son de magnesio puro. Aunque son stent que se han empleado en pacientes, su rápida degradación hace que pierdan prematuramente las propiedades mecánicas que se esperan de ellos [37].



Figura 11. Stent AMS-1® (Biotronik) [38].

Para aumentar la duración de los stent basados en el magnesio, pueden recubrirse de polímeros o formar aleaciones. Un ejemplo es el composite⁸ de magnesio y calcio, que tiene resistencia a la corrosión aumentada frente al magnesio puro. Es $Mg-xCa$ ($x= 1, 5, 10$ %peso). El diagrama de polarización que muestra la corrosión de estas tres aleaciones se muestra en la Figura 12:

⁸ Composite hace referencia a que el calcio está disperso entre los átomos de magnesio pero no está formando una aleación.

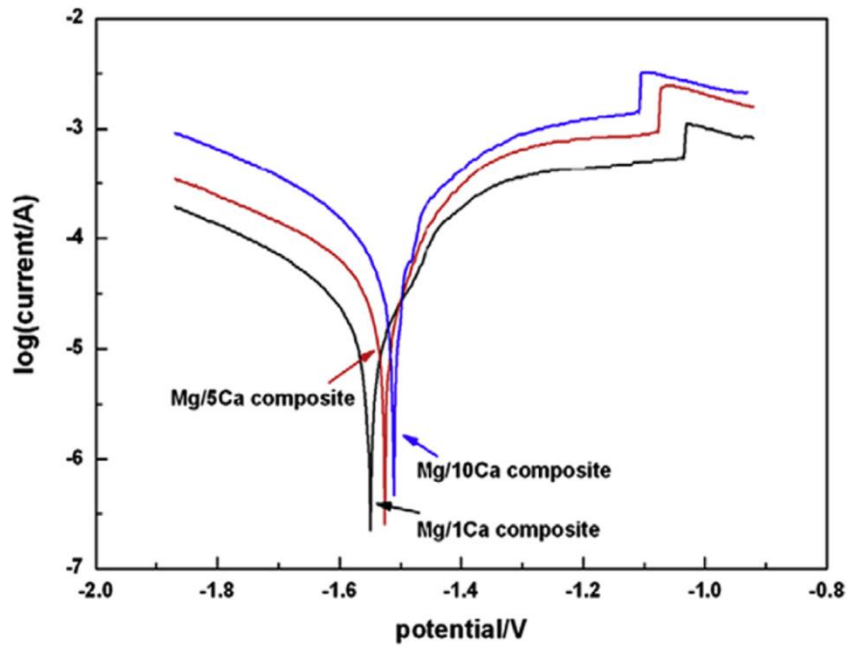


Figura 12. Diagrama de polarización de composite de magnesio-calcio [33].

Puede observarse que con la adición de calcio al magnesio, aumenta el potencial de corrosión debido a la formación de especies como CaCO_3 , MgCO_3 y Mg(OH)_2 que forman una capa de protección. La resistencia a la corrosión del Mg/10Ca disminuye antes que las de menor contenido en calcio. Esto es debido al aumento de la reacción de evolución del H_2 . Quiere decir, en definitiva, que altas concentraciones de calcio dan lugar a una disminución de la resistencia a la corrosión.

4.2.2 MANGANESO

Se han desarrollado aleaciones de manganeso como Fe-Mn. Las aleaciones Fe-Mn contienen el 20-35% de Mn. Tiene unas propiedades similares al SS 316L.

Al igual que el acero, tiene estructura austenítica aunque es menos susceptible de presentar propiedades magnéticas que el SS 316L. La presencia de manganeso en la aleación de hierro en lugar de níquel aumenta la biocompatibilidad debido a que la liberación de níquel en el organismo puede provocar respuestas alérgicas. Una sobredosis de manganeso podría provocar intoxicación y neurotoxicidad, sin embargo, el manganeso tiene un porcentaje de unión a proteínas del plasma elevado, lo que contrarresta su posible toxicidad. Además los

stent biodegradables son muy ligeros, con lo que cabe esperar que la liberación de manganeso sea menor que el umbral de toxicidad para este metal.

A mayor contenido de manganeso, aumenta la capacidad de extensión pero disminuye resistencia mecánica. Cantidades menores de manganeso (al 20-25%) aumentan la fase ϵ , una fase martensítica inestable de transición entre la estructura austenítica y la martensítica α , aunque la estructura austenítica sigue siendo la principal.

Las aleaciones de Fe-Mn se degradan dos veces más rápido que el hierro puro. Los productos de la corrosión (Fig. 13) (hidróxidos del metal y calcio y fósforo) no son completamente solubles, esto disminuye la tasa de corrosión gracias a la capa protectora que forman. Estas aleaciones tienen un bajo efecto tóxico sobre las células adyacentes. De todo esto se concluye que la aleación Fe-Mn demuestra una buena biocompatibilidad [34].

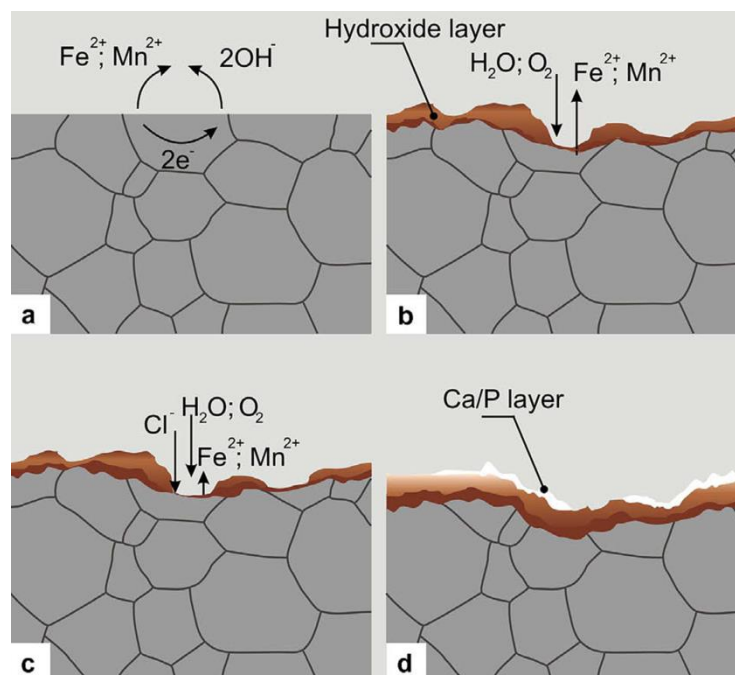


Figura 13. Representación de la oxidación del manganeso [34].

4.3 STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

Aunque los stent metálicos desnudos combaten el retroceso elástico y la reestenosis a corto plazo de la angioplastia con balón, ha quedado constancia de que presentan diversos problemas.

Desde el 2002 que se comercializó en España el primer stent farmacoactivo, el stent Cypher, los stent liberadores de fármacos (DES) son de elección en la cardiología intervencionista. Los DES liberan fármaco localmente de modo que disminuyen los efectos secundarios. Estos fármacos están ideados para prevenir la proliferación de la capa íntima de la arteria, disminuyendo la reestenosis intrastent.

La plataforma usada en estos stent no pierde importancia pues sigue siendo el material que estará continuamente en contacto con el organismo. Se usan las aleaciones descritas en apartados anteriores como SS 316L, cobalto-cromo y titanio. Los fármacos que los recubren, ya sean adsorbidos sobre el metal o más comúnmente a una capa de recubrimiento polimérico, son sirolimus y análogos como el acrolimus, aclitaxel y 17-betaestradiol (Fig.14). Estos fármacos tienen en común que son antiproliferativos e inmunosupresores, evitando la respuesta al daño de la arteria que tendrá como consecuencia la proliferación tisular y por tanto reestenosis [39].

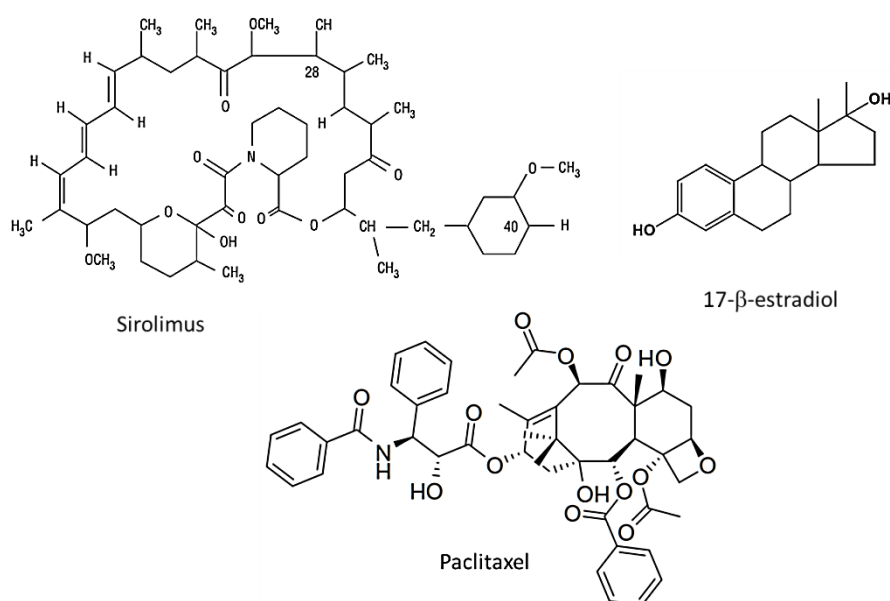


Figura 14. Estructuras de Sirolimus [1], 17-β-estradiol [37] y Paclitaxel [41]

Los avances en los stent liberadores de fármacos se reflejan en cuatro generaciones. A continuación se describen las principales características de estas generaciones:

- **Primera generación:** Son stent con plataforma en SS 316L recubierto con un polímero permanente donde va adsorbido el fármaco. Al optimismo inicial que supuso la disminución de la reestenosis le siguió preocupación por la aparición de trombosis tardía probablemente debida al retraso de la reendotelización de la arteria [42]. A esta

generación pertenece el stent Cypher, que libera sirolimus y con plataforma Bx Velocity.

- **Segunda generación:** Liberan zotarolimus y everolimus adsorbidos sobre polímeros permanentes al igual que los de primera generación, pero más biocompatibles. Se eligen plataformas con *struts* más finos, de aleaciones como cobalto-cromo. Estos stent DES de segunda generación muestran reducciones significativas de las complicaciones derivadas del implante y son, por tanto, de primera elección en las intervenciones de las arterias coronarias. Aún con todo, sigue siendo motivo de preocupación la presencia de trombosis tardía consecuenta a la reacción de inflamación y por ello, actualmente, se trata con terapia anticoagulante durante al menos 6 meses. Los pacientes receptores de stent son en una gran proporción polimedcados y de edad media o avanzada. La terapia antiagregante conlleva riesgos de hemorragia e interacción con otros medicamentos. El intento de reducir al mínimo la terapia antiplaquetaria impulsa el desarrollo de stent de tercera generación en los que los polímeros o no existen o son absorbibles.

- **Tercera generación:** Los polímeros se han relacionado con la aparición de una respuesta inmune que causa inflamación, dado que una vez liberado el fármaco, el polímero no cumple ninguna función, la tercera generación usa polímeros bioabsorbibles que se vayan degradando conforme se libera el fármaco. Un ejemplo de esta generación es el stent NOBORI®.

Stent NOBORI® (Fig.15): Stent de tercera generación desarrollado por Terumo y aprobado en Europa en 2008 [43]. Está formado por una plataforma de acero inoxidable recubierto por ácido poliláctico con biolimus adsorbido. El ácido poliláctico se degrada de 6 a 9 meses en ácido láctico, agua y dióxido de carbono. Conforme se degrada, se va liberando el fármaco [44]. Biolimus es antiproliferativo y es liberado durante 30 días. Es muy lipófilo, esto ayuda a la penetración local de fármaco y reduce la cantidad que pasa a circulación sistémica. El stent Nobori tiene resultados prometedores pero hacen falta estudios a largo plazo [45].



Figura 15. Stent Nobori® Terumo [43].

- **Cuarta generación:** A esta generación pertenecen los llamados *scaffold*. Tienen el mismo fundamento que los stent liberadores de fármacos, con la diferencia de que están ideados para que se degraden totalmente. La teoría es que al desaparecer por completo el stent, se resolverán los problemas de reestenosis y trombosis a largo plazo. Sin embargo, existen limitaciones, estos stent son poco flexibles, poco radiopacos y la sensibilidad al calor y a los disolventes hace complicada la adhesión de fármacos. Esta generación está aún en desarrollo.

Amaranth (Fig. 16) es una familia de *scaffold* que libera sirolimus. Está fabricado de una resina de alto peso molecular con estructura amorfa. Este tipo de estructura aumenta la resistencia a la rotura respecto a polímeros típicos. El dispositivo tiene alta resistencia y es capaz de sobreexpandirse, lo cual es un factor importante cuando se realiza una angioplastia con balón. En un plazo de dos años de experiencia clínica los resultados son alentadores ya que no se observó reestenosis ni trombosis. No obstante, es necesaria la investigación con estudios a largo plazo [46].

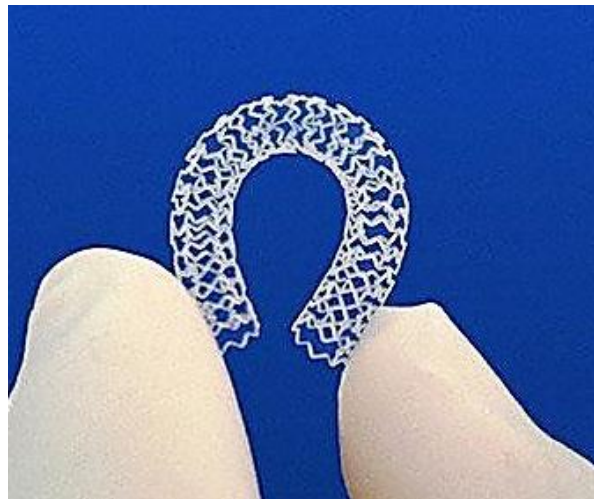


Figura 16. Stent bioabsorbible Amaranth [44].

4.4 PERSPECTIVA FUTURA

Actualmente, las principales líneas de innovación en el campo de los stent coronarios siguen dos caminos fundamentales: el desarrollo de nuevos materiales con mayor biocompatibilidad y mejores características, y el estudio a largo plazo de los stent bioabsorbibles y su capacidad de mejora.

Los vidrios metálicos han demostrado tener potencial para la fabricación de stent cardiovasculares. Estos materiales poseen estructura amorfa, al contrario que las aleaciones metálicas tradicionales de estructura cristalina, lo que les otorga excelentes propiedades mecánicas y alta resistencia a la corrosión. Estos materiales permiten fabricar stent con *struts* más delgados y de mayor biocompatibilidad. La aleación de Zr-Al-Fe-Cu se encuentra actualmente en fase de desarrollo [48].

Otra posibilidad es la modificación de aleaciones ya existentes para disminuir la toxicidad, como es el caso del acero inoxidable con nitrógeno y libre de níquel. En este tipo de acero baja la proporción de níquel al mínimo (0.03%) y se añade nitrógeno, de modo que disminuyen los iones tóxicos liberados. El nitrógeno, al igual que el níquel, tiene como función estabilizar la estructura austenítica. En comparación, este nuevo acero inoxidable de alto contenido en nitrógeno y libre de níquel tiene más resistencia a la corrosión y mayor biocompatibilidad que el SS 316L y las aleaciones de cromo cobalto, lo que le otorga gran potencial en el desarrollo de nuevos stents [46].

Los *scaffold* por ahora muestran resultados prometedores. Es de esperar una baja incidencia en trombosis tardía y reestenosis intrastent por el mero hecho de que desaparecen del vaso, sin embargo aún faltan datos de los resultados a largo plazo. En este aspecto, los esfuerzos van encaminados a hacerlos de *struts* más finos y de mayor navegabilidad ya que hoy por hoy, estos stent bioabsorbibles no son capaces de adaptarse a bifurcaciones ni a vasos pequeños [42].

5. CONCLUSIÓN

La presente revisión proporciona una visión global de los materiales más usados en la fabricación de stent coronarios, una vez expuestas las características, en principio, parecería que los stent de nitinol son los más adecuados por su resistencia a la corrosión. Sin embargo, la posibilidad (y a largo plazo la seguridad) de que desprendan iones de níquel, es un factor a tener en cuenta, especialmente si el paciente en cuestión es una persona joven. Por esto, son de elección los stent con plataformas de SS 316L y las aleaciones de cobalto-cromo siendo las primeras las más empleadas.

A pesar de todo, el uso de stents metálicos desnudos ha sido relegado por la aparición y rápido avance de los stents liberadores de fármacos. Estos stent han demostrado menores tasas de inflamación, reestenosis y trombosis que los stent desnudos y por tanto, mejores resultados a largo plazo. Además, muestran gran potencial de mejora con el desarrollo de polímeros cada vez más biocompatibles y las constantes investigaciones que actualmente se están llevando a cabo para constatar sus resultados a muy largo plazo.

Por otro lado, el progreso en el desarrollo de *scaffold*, los stent de cuarta generación, es innovador, pero no podría asegurarse el éxito en esta vía debido a la cantidad de inconvenientes que presentan.

Se concluye que no existe un stent adecuado para todos los casos en todas las circunstancias, la elección de uno u otro dependerá de las características de la patología del paciente. Aun así, si es posible el acceso, son de primera elección los stent liberadores de fármacos por sus buenos resultados a largo plazo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno R. Stents recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis. *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(7):842-862.
2. Vesga B, Vásquez S, Hernández H. Manejo de la reestenosis intrastent. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017; 24:84-90.
3. Kovach, Curtis W. *High Performance Stainless Steels*. Nickel Institute. 2002.
4. Manam N, Harun W, Shri D, Ghani S, Kurniawan T, Ismail M, et al. Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review. *Journal of Alloys and Compounds*. 2017;701:698-715.
5. Eliaz N. Corrosion of Metallic Biomaterials: A Review. *Materials*. 2019; 12(3):407.
6. Bard A, Faulkner L. *Electrochemical methods*. 2nd ed. New York: J. Wiley; 1986.
7. Pletcher D, Walsh F. *Industrial Electrochemistry*. 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1993.
8. Wang Q, Ren Y, Babar Shahzad M, Zhang W, Pan X, Zhang S, et al. Design and characterization of a novel nickel-free cobalt-base alloy for intravascular stents. *Materials Science and Engineering*. 2017; C77:565-571.
9. ASM International: the Materials Information Society - ASM International. 2019 [En línea]. [Consultado en Marzo 2009]. Disponible en: <https://www.asminternational.org>
10. Simionescu N, Benea L, Dumitrascu V. The Synergistic Effect of Proteins and Reactive Oxygen Species on Electrochemical Behaviour of 316L Stainless Steel for Biomedical Applications. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci Eng*. 2018; 374.
11. Narayan R. Medical applications of Stainless Steels. En: Narayan R, ed. *ASM Handbook Vol 23 Materials for Medical Devices*. 1ª ed. Ohio: ASM International; 2012; p. 206.
12. CardinalHealth. PALMAZ GENESIS Peripheral Stent. 2019. [En línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: https://www.cardinalhealth.com.au/en_au/medical-products/endovascular/intervene/palmaz-balloon-expandable-stents/palmaz-genesis-peripheral-stent.html

13. FDA. Guidant MULTI-LINK RX DUE7T and Guidant MULTI-LINK OTW DUET® Coronary Stent Systems. 2002. [En línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970020s040c.pdf
14. Wilms G, Calenbergh F, Stockx L, Demaerel P, Loon J, Goffin J. Endovascular Treatment of a Ruptured Paraclinoid Aneurysm of the Carotid Syphon Achieved Using Endovascular Stent and Endosaccular Coil Placement. *Neuroradiol.* 2000; 21:753-756.
15. Jones J, Chen M, Yu q. Corrosion resistance improvement for 316L stainless steel coronary artery stents by trimethylsilane plasma nanocoatings. *J. Biomed. Mater. Res. Parte B.* 2014; 102B:1363-1374.
16. Wawrzyńska M, Bil-Lula I, Krzywonos-Zawadzka A, Arkowski J, Łukaszewicz M, Hreniak D. Biocompatible Carbon-Based Coating as Potential Endovascular Material for Stent Surface. *BioMed Research International.* 2018; 2018:1-10.
17. Latifi A, Imani M, Khorasani M, Joupari M. Electrochemical and chemical methods for improving surface characteristics of 316L stainless steel for biomedical applications. *Surface and Coatings Technology.* 2013; 221:1-12.
18. Johnson & Johnson. Our History. 2019 [En línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://ourstory.jnj.com/palmaz-schatz-balloon-expandable-stent>.
19. Cordis Endovascular. PALMAZ® GENESISTM Peripheral Stent on CORDIS AMIATM .014” Delivery system. 2015. [En línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cordis.com/content/dam/cordis/web/documents/ifu/CA/Cordis-CA-PALMAZ-GENESISTM-Peripheral-Stent-on-CORDIS-AMIATM-014-Delivery-system.pdf>
20. Rigatelli G, Zuin M, Avvocata F, Nanjundappa A, Daggubati R, Nguyen T. Non-invasive evaluation of fluid dynamic of aortoiliac atherosclerotic disease: Impact of bifurcation angle and different stent configurations. *Journal of Translational Internal Medicine.* 2018; 6(3):138-145.
21. Poncin P, Millet C, Chevy J, Proft J. Comparing and Optimizing Co-Cr Tubing for Stent Applications. *Materials & Processes for Medical Devices.* 2004.
22. American College of Cardiology. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcomes (ISAR-STEROE) Trial – ISARSTEROE [en línea].

[Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/08/isarstereo>.

23. Fernández A, Mele E, Renou S, Olmedo D, Berrocal D, Gelpi R. Mechanical Behavior to Overexpansion of Cobalt Chromium Compared with Stainless Steel Stents in the Abdominal Aorta of Hypercholesterolemic Rabbits. *Revista Argentina de Cardiología*. 2018; 86(3):158-162.

24. Di Santo P, Motazedian P, Jung R, Simard T, Ramirez F, Chong A, et al. Evaluation of Cobalt and Chromium Levels Following Implantation of Cobalt Chromium Coronary Stents: A Pilot Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2018; 27(6):763-766.

25. Ismail M, Ahmad W, Leschke M, Waliszewski M, Boxberger M, Abidin I., et al. The outcomes of patients with very small coronary artery disease treated with thin strut cobalt chromium bare metal stents: an observational study. *SpringerPlus*. 2016; 5(1).

26. Kaur M, Singh K. Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2019; 102:844-862.

27. Parra R. Treatment of Posterior Urethral Strictures with a Titanium Urethral Stent. *Journal of Urology*. 1991; 146(4):997-1000.

28. Kirby R, Heard S, Miller P, Eardley I, Holmes S, Vale J, et al. Use of the ASI Titanium Stent in the Management of Bladder Outflow Obstruction Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Urology*. 1992; 148(4):1195-1197.

29. Beshchasma N, Ho A, Saqib M, Kraśkiewicz H, Wasyluk Ł, Kuzmin O, et al. Surface evaluation of titanium oxynitride coatings used for developing layered cardiovascular stents. *Materials Science and Engineering: C*. 2019; 99:405-416.

30. Cvelbar U, Modic M, Kovač J, Lazović S, Filipič G, Vujošević D, et al. Plasma functionalization of titanium surface for repulsion of blood platelets. *Surface and Coatings Technology*. 2012; 211:200-204.

31. Mwangi J, Nguyen L, Bui V, Berger T, Zeidler H, Schubert A. Nitinol manufacturing and micromachining: A review of processes and their suitability in processing medical-grade nitinol. *Journal of Manufacturing Processes*. 2019; 38:355-369.

32. Cath Lab Digest. A Self-Expandable, Nitinol Stent for the Stabilization of Non-Obstructive, Soft Coronary Lesions: The vProtect™ Luminal Shield. 2009 [En línea]. [Consultado en Marzo

2019]. Disponible en: <https://www.cathlabdigest.com/articles/A-Self-Expandable-Nitinol-Stent-Stabilization-Non-Obstructive-Soft-Coronary-Lesions-The-vPr>

33. Duerig T, Pelton A, Stöckel D. An overview of nitinol medical applications. *Materials Science and Engineering: A*. 1999; 273-275:149-160.

34. Hermawan H, Purnama A, Dube D, Couet J, Mantovani D. Fe–Mn alloys for metallic biodegradable stents: Degradation and cell viability studies☆. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6(5):1852-1860.

35. Ali M, Hussein M, Al-Aqeeli N. Magnesium-based composites and alloys for medical applications: A review of mechanical and corrosion properties. *Journal of Alloys and Compounds*. 2019; 792:1162-1190.

36. Ortega L, Herrera E, Alonso G, Manzanarez L, Verde Y, Keer A. Modelación matemática de la reacción de evolución del hidrógeno utilizando HClO₄ Y H₂SO₄ como electrolitos. *Int. Contam. Ambient*. 2008; 24 (1) 21-31.

37. Foin N, Lee R, Torii R, Guitierrez-Chico J, Mattesini A, Nijjer S, et al. Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds. *International Journal of Cardiology*. 2014; 177(3):800-808.

38. Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: Current knowledge and future perspectives. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2014; 15(2):109-116.

39. Serra-Peñaranda A, Miranda-Guardiola F, Venegas-Aravena R. Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2007; 7(5):8E-28E.

40. Borthakur P, Boruah P, Das M, Kulik N, Minofar B. Adsorption of 17 α -ethynyl estradiol and β -estradiol on graphene oxide surface: An experimental and computational study. *Journal of Molecular Liquids*. 2018;269:160-168.

41. paclitaxel. 3. Alqahtani F, Aleanizy F, Tahir E, Alkahtanib H, AlQuadeib B. Paclitaxel. En: Britain H, ed. *View on ScienceDirect Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2019 [En línea]. [Consultado en Junio 2019] Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com>

42. Colmenares G, Agudelo L, Quintero Y, Hoyos L. Evolución de los stents coronarios liberadores de fármacos, de la primera a la cuarta generación. *Ces Medicina*. 2017; 31(2):163-171.
43. Terumo Interventional Systems. Terumo launches its drug-eluting stent, "Nobori," in Japan. 2011. [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.terumo-europe.com/en-emea/news/terumo-launches-its-drug-eluting-stent-nobori-in-japan>.
44. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi G, Di Mario C. A Brief History of Coronary Artery Stents. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018; 71(5):312-319.
45. Lemesle G, Schurtz G, Hurt C, Thieuleux H, Delhay C. Biodegradable polymer Biolimus-eluting stent (Nobori®) for the treatment of coronary artery lesions: review of concept and clinical results. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2014; 7:35-43.
46. Regazzoli D, Leone P, Colombo A, Latib A. New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9(S9):S979-S985.
47. Diagnostic and Interventional Cardiology. Amaranth Unveils 85-micron Bioresorbable Stent. [En línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.dicardiology.com/article/amaranth-unveils-85-micron-bioresorbable-stent>
48. Huang L, Pu C, Fisher R, Mountain D, Gao Y, Liaw P, et al. A Zr-based bulk metallic glass for future stent applications: Materials properties, finite element modeling, and in vitro human vascular cell response. *Acta Biomaterialia*. 2015; 25:356-368.
49. Ren Y, Wan P, Liu F, Zhang B, Yang K. In vitro Study on a New High Nitrogen Nickel-free Austenitic Stainless Steel for Coronary Stents. *Journal of Materials Science & Technology*. 2011; 27(4):325-331.