

## Artículo de Revisión Clínica

Medwave. Año X, No. 9, Octubre 2010. Open Access, Creative Commons.

# Stents biodegradables: realizan su función y desaparecen

**Autores:** Geovedy Martínez García<sup>(1)</sup>, Nadia Sánchez Torres<sup>(2)</sup>, Alexei Suárez Navarro<sup>(3)</sup>, Olver Díaz Navarro<sup>(4)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Doctor Especialista en Cardiología, Hospital Central "Dr. Carlos Juan Finlay", La Habana, Cuba. Jefe de Sala Cardiología.

<sup>(2)</sup>Doctora Especialista en Cardiología, Hospital Central "Dr. Carlos Juan Finlay", La Habana, Cuba. Jefa Unidad Cuidados Coronarios Intensivos.

<sup>(3)</sup>Perfusionista Cardiovascular, Hospital Central "Dr. Carlos Juan Finlay", La Habana, Cuba.

<sup>(4)</sup>Estudiante Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

**doi:** 10.5867/medwave.2010.09.4776

### Ficha del Artículo

**Citación:** Martínez G, Sánchez N, Suárez A, Díaz O. Stents biodegradables: realizan su función y desaparecen. *Medwave*. 2010 Oct;10(9). doi: 10.5867/medwave.2010.09.4776

**Fecha de envío:** 1/6/2010

**Fecha de aceptación:** 23/7/2010

**Fecha de publicación:** 1/10/2010

**Origen:** no solicitado, ingresado por FTS

**Tipo de revisión:** sin revisión por pares

## Resumen

La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de muerte en la sociedad cubana actual; una de las opciones terapéuticas que se usan para su tratamiento y que más promete lo constituye sin duda la angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de stents. Los stents han evolucionado en estos últimos años en cuanto a su estructura y composición, desde los metálicos hasta los liberadores de droga, pero la trombosis de los mismos se mantiene como una complicación frecuente e importante que ensombrece el éxito de este proceder y que puede llevar al paciente a una nueva intervención e incluso a la muerte, sin mencionar el costo económico de los mismos. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica lo más actualizada posible acerca de un nuevo modelo de stent que promete eliminar todas las limitaciones de sus antecesores y a la vez incluye mejoras que lo colocan en la punta de la carrera por el stent ideal.

**Palabras claves:** Stent, cardiopatía isquémica, bioabsorbible.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de morbimortalidad, de demanda de atención médica y hospitalización en la edad adulta. Del conjunto de las enfermedades cardiacas, la cardiopatía isquémica (CI) representa el 30% de las mismas. En 1990 murieron en el mundo 6,3 millones de personas por CI y de mantenerse la tendencia actual en el año 2020 esta enfermedad será la primera causa de muerte en los países industrializados, con un claro aumento entre los grupos etarios más ancianos y entre las mujeres, así como una emergencia explosiva en los países en vías de desarrollo (1).

En diferentes países se han realizado estudios para

evaluar el papel de la enfermedad coronaria en las defunciones anuales. Por ejemplo, en España se producen alrededor de 40 000 muertes anuales por esta causa (104 hombres por 100 000 habitantes y 46 mujeres por 100 000 habitantes), lo que representa alrededor del 11% de todas las defunciones (2). En 1996 se reportó en Estados Unidos 475 000 muertes por enfermedad coronaria, con un alto predominio del sexo masculino (3).

En Cuba, teniendo en cuenta los datos del Anuario Estadístico Nacional 2007, las enfermedades cardiovasculares aparecen como la primera causa de muerte (187,3 x 100 000 hab.). Dentro de ellas, la CI ocupa el primer lugar (135,5 x 100 000 hab.). En el año 2006 se produjeron 15 225 muertes por enfermedad

coronaria en Cuba, 1 878 fallecidos más, comparado con el año 1980 (4).

La causa más frecuente de enfermedad cardíaca grave es la arteriosclerosis coronaria, un proceso en el cual la acumulación de grasas, especialmente colesterol, modifica la arquitectura de las paredes arteriales, produciendo obstrucciones y/o dilataciones que impiden el correcto desplazamiento de la sangre por el interior de las arterias, llevando a situaciones de isquemia o falta de irrigación. Ciertos factores influyen significativamente en las probabilidades de que una persona padezca arteriosclerosis coronaria: son los denominados «factores de riesgo». Cuantos más factores de riesgo tiene una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer una enfermedad cardiovascular. Cuando la placa de ateroma alcanza un tamaño suficiente dentro de una arteria puede ocupar una porción importante de la luz y producir de esta forma un déficit en la irrigación, nutrición y oxigenación de la porción de músculo cardíaco irrigado por este vaso. Si la o las arterias obstruidas son de importancia para el funcionamiento global del corazón, está indicado un procedimiento para intentar normalizar el flujo al territorio comprometido. Esto puede realizarse con catéteres que remueven la obstrucción trabajando desde dentro de las arterias (angioplastia), o colocando un puente o *by-pass* para “salvar” la obstrucción (5).

Una angioplastia es una plastia o reparación de una arteria dañada; angioplastia percutánea significa que se realiza accediendo a la arteria a través de la piel sin necesidad de cirugía. Las primeras angioplastias percutáneas (ACTP) fueron presentadas al mundo científico por Andreas Grüntzig, quien desarrolló el método en Suiza. El procedimiento que se realiza en la actualidad es bastante similar al que originariamente describió Grüntzig, aunque con una tecnología mucho más sofisticada. Con anestesia local y por punción a través de la piel, sin necesidad de cortes, se coloca un catéter que llega hasta el origen del vaso a tratar; con una pequeña guía metálica se atraviesa la estrechez y sobre ella se pasa otro catéter que en su extremo presenta un balón, el cual al inflarse comprime e impacta la placa obstructiva sobre la pared de la arteria, mejorando de esta forma la luz y el flujo coronario. En nuestro país, la primera ACTP se llevó a cabo en la década del 80 por los doctores Llerena en el Instituto de Cardiología de La Habana.

Desde los primeros momentos, la angioplastia con balón tropezó con dos problemas significativos. En ocasiones, la ruptura de la estenosis producida por el inflado del balón provocaba una disección que volvía a obstruir el vaso hasta ocluirlo completamente; y otras veces el vaso se dilataba pero, por elasticidad (*recoil*), en poco tiempo volvía a estar estenosado. Estos dos problemas tuvieron tratamiento a partir de que Julio Palmaz desarrollara el primer stent vascular, revolucionando como pocas veces antes el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, la ACTP es el procedimiento de revascularización más utilizado en todo

el mundo, reemplazando en muchos casos a la cirugía de *by-pass* (6,7).

Un stent es una malla montada en un balón que al inflarse la deja abierta en la arteria ocluida, manteniéndola abierta para que la sangre circule. Los stents se crearon con el objetivo de disminuir el riesgo de reestenosis de vasos arteriales que fueron intervenidos farmacológica o quirúrgicamente mediante ACTP, por estar ocluidos con procesos aterotrombóticos que evitaban el riego sanguíneo adecuado de los tejidos, causando así episodios isquémicos y anginosos que podían llevar al traste con la vida del paciente. Estos stents en un principio eran de materiales débiles y muy rechazados por el organismo, lo cual provocaba severas complicaciones y reacciones verdaderamente agresivas que dañaban el propio tejido estenosado por adherencia de células de defensa que causaban necrosis en el sitio. A partir de estos eventos adversos se fueron creando stents de materiales más compatibles biológicamente y más resistentes, con dos tendencias: los stents metálicos y los stents liberadores de drogas antiproliferativas. Estos stents se convirtieron en el dispositivo principal en las intervenciones coronarias percutáneas, pero trajeron consigo varias complicaciones que oscurecen su función.

Los stent metálicos tienen una estructura rígida que daña el vaso y a veces ocluyen otras ramas proximales; además, para evitar la trombosis o la reestenosis que puede ocurrir en el sitio estenosado se necesita la administración de una terapia antiplaquetaria prolongada que puede durar hasta más de 12 meses. La no correspondencia entre el diámetro del stent y el vaso resulta en una luz más pequeña después de implantado (falta de aposición). Estos stents metálicos también producen artefactos que interfieren con los métodos no invasivos de estudio imagenológico de la anatomía coronaria. En cuanto a los stents liberadores de droga, se puede decir que constituyen un paso adelante en la búsqueda de un mejor modelo, dada su capacidad de liberación de medicamentos que inhiben la proliferación celular implicada en la producción de la reestenosis. Pero esta característica muchas veces se convierte en su peor enemigo, ya que esta liberación programada de antiproliferativos causa a menudo irritación del vaso, disfunción endotelial, hipersensibilidad vascular e inflamación crónica en el sitio en que se colocó el stent. Unido a todo debemos tener en cuenta que estos stent se mantendrán en el lugar en que fueron implantados de forma permanente, lo cual interfiere con una posible futura cirugía coronaria.

Esta situación actual de la ACTP con colocación de stents hace necesaria una investigación profunda sobre los nuevos stents bioabsorbibles o biodegradables, que ya se encuentran usándose en humanos, por lo que en este trabajo se hace una revisión bibliográfica acerca de los resultados de los últimos estudios realizados con estos dispositivos, dando a conocer una nueva alternativa de tratamiento que logre tener mejores pronósticos y calidad de vida para el paciente y reducir al mínimo los gastos

hospitalarios en terapias antiplaquetarias prolongadas y necesidad de reintervención por reestenosis.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática donde se incluyeron los estudios y artículos más relevantes sobre la temática tratada.

## Resultados

La idea de utilizar stents bioabsorbibles no es nueva; ya entre 1991 y 1992 habían prototipos experimentales, pero sólo en los últimos años se dispone de modelos que han superado la fase experimental en animales y comienzan a ser tan seguros como para ser probados en seres humanos. En la actualidad existen dos tendencias de stents bioabsorbibles de acuerdo a su material de construcción, los de material polimérico y los metálicos corrosibles.

### Stents biodegradables poliméricos

Los stents poliméricos tienen la capacidad de actuar como sistemas liberadores de droga local para evitar la hipersensibilidad o la trombosis del stent y su composición les permite ser absorbidos por el organismo.

Los polímeros (del griego *poly*, muchos, parte o segmento) son macromoléculas que se producen por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros, que constituyen enormes cadenas de formas muy diversas mediante un proceso más o menos complejo denominado polimerización. Según su origen los polímeros se clasifican en naturales o sintéticos. Cuando un polímero está formado por un único tipo de monómero se denomina homopolímero. A diferencia de estos, los copolímeros contienen varias unidades estructurales. Estas combinaciones de monómeros distintos se utilizan para modificar las propiedades de los polímeros y lograr nuevas aplicaciones donde cada monómero se encarga de una función, como resistencia química, flexibilidad o rigidez. Los polímeros destinados a stents deben cumplir una serie de requisitos como son:

- Ser compatibles con la pared vascular y no producir reacciones inflamatorias.
- Ser altamente elásticos.
- La cinética de liberación del fármaco que se le incorpora debe ser predecible y modulable en tiempo y dosis.
- No alterar la actividad del fármaco que se le incorpora.

El mecanismo de acción de los polímeros varía según sean no biodegradables o biodegradables. Aunque toda la materia se degrada con el paso del tiempo, el término biodegradable aplicado a los polímeros implica que éste se elimina en un corto período de tiempo. Los poliésteres son los polímeros sintéticos biodegradables de uso comercial que tienen mayor aplicación en el campo médico. Se caracterizan por la presencia de enlaces éster en la cadena principal lo cual permite que sean degradados hidrolíticamente, los procesos de hidrólisis degradan los polímeros en moléculas de bajo peso molecular que

pueden ser metabolizadas por el organismo. El medio fisiológico humano reúne las condiciones apropiadas para que estos procesos se produzcan en condiciones normales a un pH entre 7 y 7,4. Los copolímeros de poliláctico (PLA), poliglicólico (PGA) y poliláctico-co-glicólico (PLGA) han sido ampliamente usados.

El fármaco incorporado al polímero se adiciona a este mediante enlaces no covalentes, o uniones covalentes con puentes de sulfuro o carbono-carbono. La unión fármaco-polímero se hace mediante técnicas de pulverización o inmersión. Aunque en la última generación han sido analizados infinidad de fármacos antiinflamatorios, inmunodepresores y antiproliferativos, el sirolimus y sus derivados y los taxanos son los que han demostrado un beneficio clínico.

Existen varias compañías que se dedican a la fabricación de stents: Abbott, Medtronic, Reva, Cordis, Biotronic, ART; Igaki-Tamai, OrbusNeich, BTI, Tepha, Sahanand y Amaranth, entre otras.

Uno de los primeros stents poliméricos que fueron probados fue el stent bioabsorbible PLLA, diseñado por la firma STACK et al., el cual tenía una resistencia de 1 000 mmHg de presión de aplastamiento y mantenía su fuerza radial por un mes. Este modelo se degradaba a los nueve meses con trombosis mínima. Otro stent polimérico fue el fabricado por Igaki-Tamai; este estaba constituido por monofilamentos de ácido poli-L-láctico con una forma de zigzag. Eury et al. diseñaron un stent conformado por varios polímeros, el cual se distingue porque una de sus capas tiene función estructural y otra se encarga de la descarga controlada de drogas. Esta construcción laminada permite la pluralidad de drogas dentro del stent y el ajuste de la degradación de este (8-11).

### Estudios preclínicos

Los primeros estudios preclínicos con stents poliméricos en cerdos tuvieron muy malos resultados, ya que treinta días después de implantados fueron asociados con una respuesta inflamatoria significativa y proliferación neointimal, así como necrosis de la media y formación de aneurismas. La corporación Yamawaki incorporó un agente antiproliferativo al stent de Igaki-Tamai, y lo implantaron en una coronaria porcina, observándose disminución de la neoformación intimal (11).

Un stent reabsorbible en fase de desarrollo es el stent de REVA, con un policarbonato derivado de la tirosina, que ha mostrado en estudios *in vitro* y en animales un comportamiento similar al de los stents metálicos, con una fuerza radial y un retroceso elástico inferior al 1%, buena radioopacidad, compatibilidad con tomografía computarizada y resonancia magnética, completa endotelización a los 30 días y un aumento progresivo del área luminal con el tiempo (5). En marzo de 2006 se realizó una implantación del stent SFA bioabsorbible, el BVS, un stent de PLA con el fármaco everolimus; el stent tiene un grosor de alambre de 0,060 pulgadas y presenta una fuerza radial solo ligeramente inferior a la de los stent metálicos. El estudio informó una reducción en el grosor

de la neointima y de la inflamación en comparación con los stent de estructura metálica (12). De esta misma forma, la firma Vogt et al. usaron un polímero de paclitaxel en un stent PLLA y el análisis a los 3 semanas evidenció una disminución de la neoformación intimal de 63 % en comparación con stent PLLA, y de 44 % comparado con el stent metálico. Esta reducción continuó a los 3 meses. Estos estudios demostraron la viabilidad de cargar las drogas en el polímero biodegradable, que resultaba en una reducción en la formación de la neointima (11).

### Experiencias humanas

El primero que informó resultados de uso de bioabsorbibles en humanos fue Tamai con 15 pacientes. Se implantaron un total de 25 stents de forma electiva y exitosa en 19 lesiones. Se siguió de forma angiográfica al primer día, tres meses y ocho meses. No ocurrió trombosis ni eventos cardiacos mayores en 30 días. El estudio demostró que la hiperplasia intimal no fue mayor que con los stents metálicos convencionales, con una mayor expansión del stent a los tres meses (13).

Tsugi y al. reportaron un seguimiento de un año de 68 lesiones en 60 pacientes con stent de Igaki-Tamai. No se reportaron complicaciones en su implantación. El grado de reestenosis fue de 21 % a los seis meses y de 19 % a los 12 meses. En conjunto, estos resultados demostraron viabilidad y seguridad, en el eficaz uso de stents poli-L-biodegradable de ácido láctico en las arterias coronarias humanas (10, 11, 13).

Los principales problemas a los que fueron asociados los stent poliméricos fueron que su fuerza radial era menor que la de los metálicos y esto podía terminar en reestenosis temprana, su grado de absorción era lenta y su composición los hacía radiolúcidos lo cual intervenía con su localización (11).

### Stents biodegradables metálicos

La otra alternativa para los stents biodegradables son los metálicos. Estos resultan más atractivos por el hecho de que pueden mantener una fuerza radial que se imponga a la presión centrípeta del vaso muy semejante e incluso igual a la de los stents metálicos convencionales, y además pueden ser reabsorbidos como sus primeros los polímeros. Hasta el momento existen dos aleaciones bioabsorbibles muy sugeridas con este fin, la de hierro y la de magnesio. La biocompatibilidad de estos depende de su solubilidad en sangre y de los productos de degradación soltados por estos.

Su toxicidad local se relaciona con la concentración local de los elementos en el tiempo. La tolerancia del tejido para los metales depende del cambio de sus concentraciones inducido por la corrosión.

### Estudios preclínicos

Peuster y al. reportaron estudios experimentales con stents de hierro absorbibles. Implantaron stents hecho de 41 mg de hierro puro en la aorta descendente de conejos blancos de Nueva Zelanda. No tuvieron complicaciones

tromboembólicas ni otros eventos adversos durante los 18 meses de seguimiento. No tuvieron proliferación neointimal pronunciada ni respuesta inflamatoria significativa. Heublein et al. dirigieron una serie de ensayos in vitro e in vivo que usaban el stents hecho de aleación del magnesio. Estos estudios demostraron proporciones relativamente altas de degradación de 60 a 90 días, mientras la integridad global del stent permanecía a 28 días. En los estudios in vivo la integridad del stent se mantuvo durante la corrosión y biocompatibilidad con las células del endotelio y las células del músculo liso.

Una serie de estudios realizados en cerdos utilizando stents de magnesio demostraron una reducción de formación neointimal comparado con stents de acero (11,14).

### Estudios clínicos

El primer estudio se realizó con 20 pacientes con claudicación debido a enfermedad arterial periférica severa con indicación de amputación. Tenían una o más lesiones en arterias infrapoplíteas. Se implantaron stents de magnesio de 3.0 x 15 mm. y 3.5 x 15 mm., con buenos resultados angiográficos y ultrasonográficos. No hubo evidencia de toxicidad sanguínea ni vascular. A los tres meses todos los miembros estaban salvados, mientras que a los seis meses un paciente sufrió amputación. El ultrasonido doppler y la resonancia magnética (RMN) demostraron absorción completa del stent a los tres meses (11).

Existen estudios más actualizados que hablan de la utilización de los stents polímeros biodegradables para la entrega local no solo de fármacos sino de genes lo cual permitiría la codificación de las sendas reguladoras de proliferación celular dentro de las células de la pared arterial que usa el stents polímero. Ye et al. demostraron el traslado exitoso y expresión de un gen de localización nuclear en las células de las paredes arteriales de los conejos. Ellos usaron un stent poli-L-ácido láctico impregnado con un adenovirus recombinante (15,16).

### Discusión/Conclusiones

Sin duda alguna los stents biodegradables constituyen una nueva alternativa para la ACTP en pacientes con oclusiones importantes de las arterias coronarias, dadas las ventajas que estos prometen de realizar la administración de fármacos para evitar la reestenosis del stent y los eventos de hipersensibilidad además de que pudieran ser usados como tratamiento de la placa vulnerable. La transferencia de genes a través de estos stents puede regular las vías de proliferación celular en la pared arterial y no necesitarían de una terapia antiplaquetaria prolongada por largos períodos de tiempo lo cual le ahorraría recursos a las instituciones de salud, mejoraría la calidad de vida del paciente y además una vez degradados dejarían el vaso bajo sus mecanismos naturales de curación, restaurando la vasorreactividad y el potencial de remodelado vascular. Dados los productos

que se utilizan en su composición, estos stents pueden ser seguidos mediante la RMN Y TAC sin producir artefactos.

## Referencias

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1011-53. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1502-13. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Anuario Estadístico Nacional Cuba 2007. [↑](#)
5. Kaluza GL. Current status of polymeric biodegradable drug eluting stents: REVA Medical. *J Interv Cardio* 2006; 19(2):124-27. [↑](#)
6. Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. Advances in stent drug delivery: the future is in bioabsorbable stents. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009 Feb;6(2):113-26. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Nakazawa G, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. A review of current devices and a look at new technology: drug-eluting stents. *Expert Rev Med Devices*. 2009 Jan;6(1):33-42. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Tamai H, Igaki K, Tsuji T, et al. A biodegradable poly-L-lactic acid coronary stent in porcine coronary artery. *J Interv Cardiol* 1999;12:443-450. [↑](#)
9. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):399-404. [↑](#) | [PubMed](#) |
10. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, Nakamura T, Komori H, Motohara S, Uehata H. Biodegradable Polymeric Stents. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2001 Feb;3(1):10-17. [↑](#) | [PubMed](#) |
11. Chu WW, Kuchulakanti PK, Wang B, Clavijo LC, Suddath WO, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Waksman R. Efficacy of sirolimus-eluting stents as compared to paclitaxel-eluting stents for saphenous vein graft intervention. *J Interv Cardiol*. 2006 Apr;19(2):121-5. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Ormiston JA. ABSORB first-in-man-day results. First reports session. *J Invasive Cardiol*. 2006; 19(2):89-94. [↑](#)
13. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, et al. One year follow-up biodegradable self-expanding stent implantation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (Abstr):A47. [↑](#)
14. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003 Jun;89(6):651-6. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PubMed Central](#) |
15. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Heublein B, Horrigan M, Ilesley C, Böse D, Koolen J, Lüscher TF, Weissman N, Waksman R; PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1869-75. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Ye YW, Landau C, Meidell RS, Willard JE, Moskowitz A, Aziz S, Carlisle E, Nelson K, Eberhart RC. Improved bioresorbable microporous intravascular stents for gene therapy. *ASAIO J*. 1996 Sep-Oct;42(5):M823-7. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.