

**GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL  
TARDÍO EN SEGMENTOS CORONARIOS  
TRATADOS MEDIANTE LA  
IMPLANTACIÓN DE *STENTS*  
FARMACOACTIVOS: ESTUDIO DE  
COHERENCIA ÓPTICA**

TITULO: *GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL TARDÍO EN SEGMENTOS  
CORONARIOS TRATADOS MEDIANTE LA IMPLANTACION DE  
STENTS FARMACOACTIVOS: ESTUDIO DE COHERENCIA OPTICA*

AUTOR: *FRANCISCO JAVIER TOLEDANO DELGADO*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)

[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---



**TÍTULO DE LA TESIS:  
GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL TARDÍO EN SEGMENTOS CORONARIOS  
TRATADOS MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE STENTS FARMACOACTIVOS:  
ESTUDIO DE COHERENCIA ÓPTICA**

**DOCTORANDO/A: Francisco Javier Toledano Delgado**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Este trabajo ha sido realizado bajo nuestra dirección. La metodología utilizada es la correcta y los resultados interesantes. Las conclusiones aportan datos importantes sobre el comportamiento a largo plazo de los stents de drogas. El trabajo ha sido presentado en congresos nacionales e internacionales, como se aporta en los indicios de calidad. Además ha sido premiado en el Congreso Nacional de Cardiología del año 2011 entre las tres mejores comunicaciones sobre cardiología intervencionista (Premio Izasa 2011).

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, \_\_\_12\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Diciembre \_\_\_\_\_ de \_2012\_ \_\_\_\_\_

Firma del/de los director/es

Fdo.: José Suárez de Lezo Cruz-Conde Fdo.: Manuel Pan Álvarez-Ossorio

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina**

**GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL TARDÍO EN  
SEGMENTOS CORONARIOS TRATADOS MEDIANTE  
LA IMPLANTACIÓN DE *STENTS* FARMACOACTIVOS:  
ESTUDIO DE COHERENCIA ÓPTICA**

Tesis presentada por Francisco Javier Toledano Delgado  
para optar al título de Doctor en Medicina

Córdoba, 4 de Diciembre de 2012

**D. JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE**, Profesor Catedrático de Patología Clínica Médica de la Universidad de Córdoba y Jefe de Servicio del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado **“GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL TARDÍO EN SEGMENTOS CORONARIOS TRATADOS MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE STENTS FARMACOACTIVOS: ESTUDIO DE COHERENCIA ÓPTICA”** ha sido realizado por Francisco Javier Toledano Delgado bajo mi codirección en el Hospital Universitario Reina Sofía. A mi juicio, reúne las condiciones suficientes para ser presentado con objeto de optar al grado de doctor, ante el tribunal correspondiente.

Córdoba, 4 de Diciembre de 2012



Fdo. Prof. Dr. José Suárez de Lezo Cruz- Conde

**D. MANUEL PAN ÁLVAREZ-OSSORIO**, Profesor Titular de Patología Clínica Médica de la Universidad de Córdoba y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado **“GRADO DE CUBRIMIENTO NEOINTIMAL TARDÍO EN SEGMENTOS CORONARIOS TRATADOS MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE STENTS FARMACOACTIVOS: ESTUDIO DE COHERENCIA ÓPTICA”** ha sido realizado por Francisco Javier Toledano Delgado bajo mi codirección en el Hospital Universitario Reina Sofía. A mi juicio, reúne las condiciones suficientes para ser presentado con objeto de optar al grado de doctor, ante el tribunal correspondiente.

Córdoba, 4 de Diciembre de 2012



Fdo. Prof. Dr. Manuel Pan Álvarez-Ossorio



# Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Stents farmacoactivos .....</b>	<b>9</b>
1.1.1. Perspectiva histórica .....	9
1.1.2. Estructura de los <i>stents</i> farmacoactivos.....	13
1.1.2.1. Plataforma.....	14
1.1.2.2. Polímero.....	16
1.1.2.3. Fármaco.....	18
1.1.3. Características de los <i>stents</i> farmacoactivos evaluados.....	21
1.1.3.1. <i>Stent</i> Cypher <sup>TM</sup> : <i>stent</i> liberador de sirolimus.....	21
1.1.3.2. <i>Stent</i> Taxus <sup>TM</sup> : <i>stent</i> liberador de paclitaxel.....	24
1.1.3.3. <i>Stent</i> Xience V <sup>TM</sup> : <i>stent</i> liberador de everolimus .....	26
<b>1.2. Trombosis tardía y muy tardía de <i>stent</i> farmacoactivo .....</b>	<b>28</b>
1.2.1. Definición.....	28
1.2.2. Incidencia .....	29
1.2.3. Factores implicados.....	33
1.2.4. Consecuencias .....	34
<b>1.3. Tomografía de coherencia óptica intracoronaria.....</b>	<b>36</b>
1.3.1. Concepto y fundamentos.....	36
1.3.2. Sistemas de tomografía de coherencia óptica .....	38
1.3.3. Utilidad, seguridad y fiabilidad de la tomografía de coherencia óptica.....	41
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Diseño y población de estudio .....</b>	<b>50</b>
<b>3.2. Estudio angiográfico.....</b>	<b>52</b>
<b>3.3. Estudio de tomografía de coherencia óptica .....</b>	<b>55</b>
3.3.1. Aspectos técnicos .....	55
3.3.2. Terminología .....	59
3.3.3. Análisis de imágenes de tomografía de coherencia óptica.....	65
3.3.4. Análisis de la variabilidad intraobservador.....	67
<b>3.4. Criterios de exclusión.....</b>	<b>69</b>
<b>3.5. Método estadístico .....</b>	<b>74</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>

4.1. Características generales .....	79
4.2. Distribución global de los <i>struts</i> .....	84
4.3. Variabilidad intraobservador.....	88
4.4. Resultado comparativo entre modelos de <i>stent</i> .....	89
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>96</b>
5.1. Identificación del <i>stent</i> vulnerable .....	97
5.2. La tomografía de coherencia óptica como herramienta validada para la evaluación precisa del proceso de neoendotelización de los <i>stents</i> farmacoactivos.....	100
5.3. Heterogeneidad en la metodología de los estudios de tomografía de coherencia óptica .....	105
5.4. Congruencia de los resultados.....	109
5.5. Uso de los patrones de neoendotelización tardía obtenidos por tomografía de coherencia óptica como objetivos surrogados de la seguridad y eficacia de los <i>stents</i> farmacoactivos .....	113
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>117</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>119</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. STENTS FARMACOACTIVOS

### 1.1.1. Perspectiva histórica

El uso de prótesis percutáneas para mantener la integridad de la luz vascular en arterias enfermas fue propuesto por Dotter y Judkins en el año 1964,<sup>1</sup> antes incluso de la introducción de la angioplastia coronaria percutánea por Grüntzig en 1977.<sup>2</sup> El intervencionismo percutáneo coronario desde entonces ha experimentado un desarrollo dramático y actualmente los *stents* se utilizan en más del 90% de los procedimientos intervencionistas.<sup>3</sup>

Puel y Sigwart fueron los primeros en implantar un *stent* en un paciente en el año 1986, con un dispositivo autoexpandible. Sigwart también fue el primero en describir el uso de este tipo de dispositivos para el tratamiento de la oclusión aguda del vaso coronario tras angioplastia con balón, basándose en su capacidad para actuar como andamiaje y recolocar el colgajo de íntima y media, apartándolo de la luz del vaso, así como también, de su capacidad para ofrecer soporte radial y evitar el retroceso elástico.<sup>4</sup>

Pronto, estos nuevos dispositivos se identificaron como un método eficaz para tratar algunas de las complicaciones derivadas de la angioplastia aislada con balón y su uso pudo disminuir la incidencia de cirugía coronaria de emergencia como resultado de lesiones provocadas por la angioplastia.<sup>5,6</sup> De la misma manera, se encontró que la frecuencia de reestenosis de segmentos coronarios tratados con *stents* era significativamente menor en relación con el empleo aislado de la angioplastia con balón.<sup>7</sup>

El desarrollo de esta nueva tecnología estuvo inicialmente enlentecido por la alta incidencia de oclusión subaguda, a pesar de los agresivos regímenes de anticoagulación, así como de sangrado post procedimiento en comparación con el uso aislado de angioplastia. No obstante esto no impidió

el desarrollo de nuevos modelos y así apareció en 1989 el *stent* de Palmaz-Schatz.<sup>7-9</sup>

En 1993 dos importantes estudios clínicos aleatorizados compararon el uso del *stent* Palmaz-Schatz con la angioplastia con balón, estableciendo el uso del *stent* coronario como tratamiento habitual de las lesiones coronarias.<sup>10,11</sup> El estudio BENESTENT (*Belgium Netherlands Stent Study*) y el estudio STRESS (*North American Stent Reestenosis Stent Study*), con 520 y 410 pacientes respectivamente, demostraron separadamente que el uso de *stents* reducía la incidencia de reestenosis angiográfica y la necesidad de nuevas angioplastias en pacientes con lesiones discretas de nueva aparición.

Los resultados satisfactorios conseguidos con este *stent* impulsaron el rápido desarrollo tecnológico de esta nueva terapia en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica coronaria, que unido a la mejora y eficacia de los regímenes antitrombóticos y antiagregantes<sup>12,13</sup> propiciaron que para el año 1999 cerca del 85% de los procedimientos percutáneos coronarios incluyeran la implantación de *stents*.

Sin embargo, el uso generalizado de los *stents* metálicos dio lugar a la aparición de un nuevo fenómeno, la reestenosis *intra**stent*, que motivó un cambio en los objetivos globales del tratamiento percutáneo, desde la consecución inmediata y exitosa del procedimiento sobre el segmento tratado, hacia la prevención de la recurrencia de la enfermedad en la zona tratada con estos dispositivos (reestenosis *intra**stent*).

Hacia finales de la década de los años 90 era aceptado de manera general entre las diferentes sociedades de cardiología que la incidencia de reestenosis *intra**stent* se situaba entre el 15 y el 30% y que, en algunos grupos especiales de pacientes esta incidencia podría ser superior.<sup>14</sup>

Para solventar este nuevo problema, desde finales de los años 90 surgieron múltiples y progresivas mejoras en el diseño y composición de estos

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

dispositivos que los hicieron más eficientes, facilitando el intervencionismo coronario, si bien, no consiguieron disminuir de manera significativa la ocurrencia de reestenosis *intrastent*.<sup>15,16</sup>

A principio del año 2000 tuvo lugar un gran avance en relación al problema de la reestenosis *intrastent*, con la aparición y desarrollo de dispositivos capaces de liberar agentes farmacológicos de manera controlada directamente en la pared del vaso.

Los fabricantes de *stents* comenzaron a experimentar con diversos agentes químicos con propiedades biológicas activas contra la hiperplasia neointimal producida tras el implante del *stent*. Así, uno de los primeros nuevos *stents* diseñados para este propósito fue el *stent* de Palmaz-Schatz recubierto con heparina.<sup>17</sup>

Aproximadamente al mismo tiempo, la compañía Cordis empezó a desarrollar el *stent* Cypher<sup>TM</sup>, un *stent* diseñado para liberar de manera controlada sirolimus, un agente quimioterápico. El primer estudio con este dispositivo en humanos encontró una incidencia de reestenosis del 0% a los 6 meses de seguimiento.<sup>18</sup> Estos resultados iniciales permitieron su aprobación para ser usado en Europa en Abril de 2002. Estudios posteriores con este *stent* revelaron que la reestenosis sí acontecía en algunos individuos con perfil de alto riesgo, tal como lesiones coronarias largas, vasos pequeños, enfermedad difusa coronaria o diabetes mellitus. No obstante, aún en estos pacientes, la tasa de reestenosis era muy baja y significativamente menor que la alcanzada por los *stents* metálicos (3,2% y 35,4% respectivamente).<sup>19</sup> Un año después de su aprobación en Europa, la Agencia Americana del Medicamento aprobó el uso de este *stent* en humanos.

Poco después, la empresa Boston Scientific desarrolló el *stent* Taxus<sup>TM</sup>. Este *stent* usaba la misma plataforma que un *stent* metálico de la misma compañía, el *stent* Express<sup>2TM</sup>, al que se le añadió un polímero que contenía

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

el agente quimioterápico plaquitaxel que actuaba inhibiendo la replicación celular. De la misma manera que con el *stent* Cypher™, los primeros estudios con este *stent* no encontraron reestenosis a los 6 meses de seguimiento tras el procedimiento inicial.<sup>20</sup> Estudios posteriores sí encontraron reestenosis pero con una incidencia muy inferior a la reportada con los *stents* convencionales.<sup>21</sup> Basándose en estos estudios, el *stent* Taxus™ fue aprobado en Europa para su uso en pacientes en el año 2003. Fue necesario un estudio más,<sup>22</sup> para que la Agencia Americana del Medicamento permitiera su uso en Estados Unidos en Marzo de 2004.

De esta manera, para finales del año 2004 estos nuevos *stents*, llamados farmacoactivos o liberadores de drogas, se usaban en el 80% de todas las intervenciones coronarias percutáneas. Los *stents* liberadores de heparina no pudieron competir con los resultados obtenidos por los *stents* Cypher™ y Taxus™.

Cuando se publicaron los resultados de los primeros ensayos clínicos con estos *stents*, existía la sensación general en la comunidad cardiológica de que estos dispositivos formarían parte de la estrategia terapéutica perfecta en el tratamiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica y se asumió que las bajas tasas de reestenosis conseguidas en estos estudios serían equiparables a los resultados en la “vida real”.

Sin embargo, la euforia inicial despertada por los resultados de estos nuevos *stents* fue atemperada por la aparición de publicaciones de casos clínicos y pequeñas series de pacientes de un nuevo fenómeno, la trombosis tardía y muy tardía de *stent* farmacoactivo.<sup>23,24</sup> El hecho común fue la retirada de la antiagregación plaquetaria en relación con procedimientos de cirugía menor o procesos hemorrágicos gastrointestinales.

Así, sólo 5 años después de haberse presentado los espectaculares resultados del primer ensayo con un *stent* farmacoactivo, en el año 2006 se

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

dieron a conocer los resultados de estudios que parecían indicar un incremento de la mortalidad a largo plazo relacionada con la trombosis tardía y muy tardía de estos dispositivos.<sup>25-27</sup>

De esta manera, este fenómeno pasó a ser la nueva gran amenaza en el intervencionismo coronario motivando por una parte, el desarrollo de nuevos ensayos clínicos para comparar la seguridad entre los *stents* farmacoactivos y los *stents* convencionales y por otra, el desarrollo de nuevos *stents* farmacoactivos, llamados de segunda generación, que pretendían ofrecer un perfil de mayor seguridad.

### **1.1.2. Estructura de los *stents* farmacoactivos**

Aunque no existe todavía un *stent* ideal, en el diseño de cualquier tipo de *stent* y su sistema de transporte se deben considerar los siguientes aspectos fundamentales: facilidad de uso, adecuado rango de tamaños, buen empuje y navegabilidad, bajo perfil que permita superar estenosis severas, adherencia firme al balón, alta capacidad de expansión sin cambios significativos en su longitud, andamiaje uniforme del vaso sin obstrucción de las ramas laterales, buena apertura de las celdas, compuesto por material biocompatible, resistencia a la migración, compresión extrínseca y degradación, ser radiopaco y tener un coste razonable.

Los *stents* farmacoactivos a diferencia de los *stents* metálicos clásicos incluyen, además del propio *stent* o plataforma, otros dos componentes: el fármaco antiproliferativo y el sistema de transporte y difusión a la pared arterial de estos fármacos. A su vez, existen dos estrategias para vehiculizar el fármaco y controlar su liberación, ya sea modificando la estructura del *stent* de forma que el fármaco se une directamente a la estructura metálica, o bien a través de un polímero que se fija a la estructura metálica y controla la

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

liberación del fármaco. El uso de polímeros encarece el producto, a la vez que potencialmente modifica las características tanto de la plataforma como del fármaco, pero por otro lado facilita el control sobre la liberación local de la droga.

La combinación entre el diseño y la composición de la plataforma, la presencia y características del polímero transportador del fármaco, las propiedades biológicas del fármaco, así como los procesos de ensamblaje final de estos elementos tienen una importancia crítica en el comportamiento biológico y clínico de estos dispositivos.

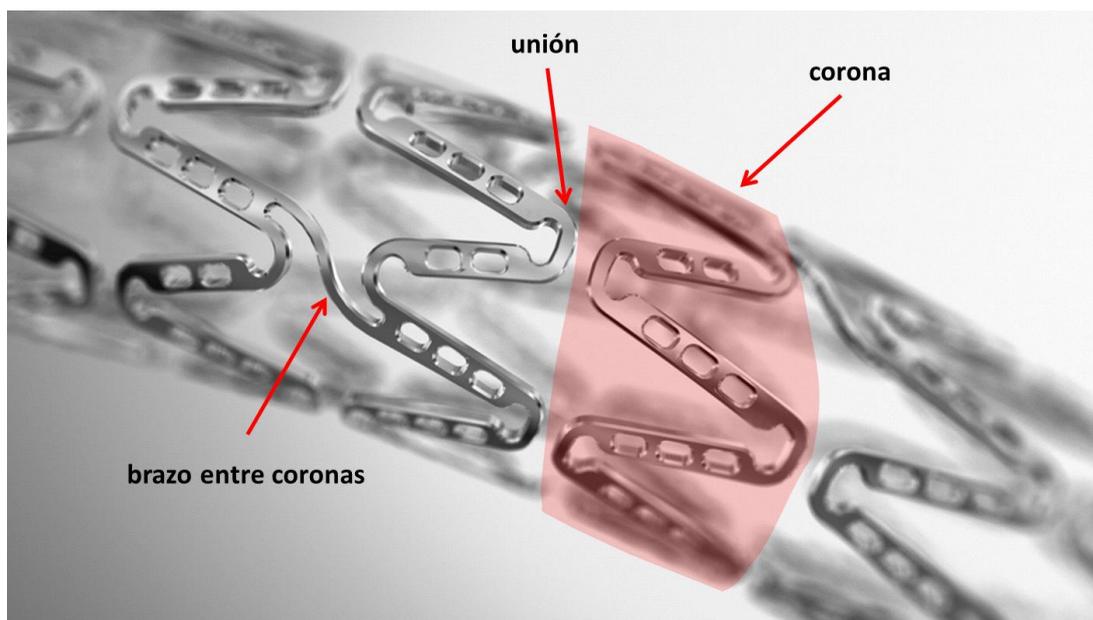
#### 1.1.2.1. Plataforma

La plataforma o *stent* propiamente dicho, puede entenderse como un dispositivo mecánico cilíndrico cuyo propósito consiste en mantener la permeabilidad de la luz arterial mediante el andamiaje del vaso. Los materiales empleados han evolucionado considerablemente, desde aquellos constituidos por diferentes aleaciones metálicas hasta los novedosos *stents* reabsorbibles. Se ha pasado del acero inoxidable 316L a la aleación de cromo-cobalto y la más novedosa de cromo-platino.

En relación al diseño morfológico, los *stents*, de manera global, se pueden dividir en *stents* de tipo espiral y *stents* tubulares ranurados y tubulares modulares. Los de tipo espiral fueron superados por los *stents* tubulares ranurados de celda cerrada y éstos últimos por los *stents* modulares de celda abierta, gracias a su mayor navegabilidad y flexibilidad. Estos *stents* resultan del ensamblaje de un filamento metálico o *strut* en el que se pueden identificar tres componentes (figura 1):

- Las coronas. Su diámetro determina el perfil del *stent*, mientras que su anchura y grosor determinan la flexibilidad y fuerza radial.

- Los brazos entre coronas. Su anchura y grosor determinan la radiopacidad y su longitud, el máximo diámetro de expansión.
- Las uniones. Su número determina la flexibilidad.



**Figura 1. Representación esquemática de un *stent* con los diferentes componentes que constituyen la plataforma.**

En los primeros *stents* farmacoactivos, llamados de primera generación, encontramos tanto un diseño de celda cerrada (Cypher™ →plataforma Bx Velocity), como de celda abierta (Taxus™ →plataforma Express<sup>2</sup>™). En las nuevas generaciones de *stents* se ha intentado disminuir el grosor de los tres componentes anteriormente mencionados porque se ha comprobado, que un menor grosor mejora la flexibilidad del *stent*, el perfil de cruce y disminuye la tasa de reestenosis.<sup>28,29</sup>

También se conoce que el diseño de la plataforma afecta a la liberación del fármaco en la pared arterial. Así, la distribución homogénea o heterogénea de los filamentos resulta en importantes variaciones en la liberación del

fármaco.<sup>30</sup> La regularidad de los espacios entre los filamentos pueden ser muy importante, pudiendo ocasionar una inadecuada dosificación en las zonas donde los filamentos queden más separados y al contrario, alcanzar dosis supraterapéuticas en las zonas donde los filamentos se aproximan.

Siguiendo con la plataforma, la próxima gran revolución en el ámbito de los *stents* farmacoactivos la constituyen los *stents* reabsorbibles. Estos *stents* son ya una nueva realidad y así en Marzo de 2006 se implantó el primer *stent* reabsorbible en humanos. Se trataba del *stent* BVS, compuesto por un copolímero de ácido poliláctico que contiene el fármaco everolimus. Los datos de seguridad y eficacia con el uso de este *stent* fueron presentados en el estudio ABSORB, mostrando una incidencia del 3.4% de acontecimientos adversos y 0% de trombosis del *stent* tras tres años desde su implante.<sup>31</sup>

Estos nuevos *stents* permitirían la normalización de la función endotelial en el segmento tratado y tendrían la ventaja, en comparación con los *stents* metálicos, de permitir la administración del fármaco durante su degradación, desapareciendo posteriormente y dejando sólo el vaso nativo. De esta manera, se disminuiría muy considerablemente la respuesta inflamatoria crónica y también la mala aposición tardía de los *struts*, evitando teóricamente la necesidad de una doble antiagregación prolongada. También permitirían revascularizar un vaso sin comprometer la anastomosis de un injerto en el futuro.

#### 1.2.2.2. Polímero

La liberación del fármaco en el caso de los *stents* farmacoactivos está determinada en gran parte por las características y el diseño del polímero que la contiene. Así, estos *stents* incorporan una matriz polimérica fijada sobre la superficie de la plataforma que dispensa el fármaco de manera controlada a la pared arterial.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

Los polímeros son macromoléculas que se producen por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros, constituyendo enormes cadenas mediante un proceso denominado polimerización. Los copolímeros son polímeros que contienen varias unidades estructurales diferentes. Estas combinaciones de monómeros diferentes pretenden modificar las propiedades originales de los polímeros para lograr nuevas características, de manera que cada monómero aporte una de sus propiedades al material final. Al variar las proporciones o posición de los monómeros dentro de las cadenas, las propiedades del copolímero también se modifican.

La mayoría de los polímeros empleados en la fabricación de *stents* farmacoactivos proceden de los previamente existentes. Los fenómenos inflamatorios y los efectos tardíos de estas sustancias sobre la biología de la pared arterial son motivo actual de investigación y controversia en el terreno de la cardiología intervencionista.

El fármaco en la mayoría de los *stents* farmacoactivos se adiciona al polímero mediante uniones no covalentes. La matriz así formada de polímero-fármaco se adhiere a la superficie del *stent* por técnicas de pulverización o inmersión.

Algunas de las características esenciales que debe reunir un polímero para formar parte de un *stent* farmacoactivo son las siguientes:

- Inerte con la pared vascular, para producir el menor grado de reacción inflamatoria.
- Elasticidad, para soportar la fuerza de expansión del *stent* sin que se produzcan fracturas.
- Cinética de liberación del fármaco predecible en tiempo y dosis.
- Inalterabilidad y estabilidad de sus propiedades fisicoquímicas en el tiempo.

- Ausencia de modificación de las características y propiedades del *stent*.

El concepto de biodegradabilidad aplicado a los polímeros implica que éstos se puedan eliminar en un período de tiempo corto. Esta distinción tiene importancia a la hora de entender el mecanismo de acción de los polímeros y nos permite diferenciarlos en dos tipos, bioestables y biodegradables.

En los polímeros no biodegradables, la difusión del fármaco se realiza gracias a la existencia de un gradiente de concentración entre el polímero y el tejido. Tras la liberación del fármaco, el polímero queda en contacto con la pared vascular. La mayoría de los *stents* farmacoactivos de primera generación utilizan este tipo de polímeros como vehículo para la liberación del fármaco.

Los polímeros biodegradables son diferentes compuestas de poliésteres. Se caracterizan por la presencia de enlaces éster en la cadena principal. El medio interno fisiológico humano reúne las condiciones necesarias para que los grupos éster de estas macromoléculas puedan ser degradados por hidrólisis en moléculas de bajo peso molecular que ya pueden ser metabolizadas o absorbidas por el organismo. Los copolímeros de ácido poliláctico, poliglicólico y poliláctico-co-glicólido son los más usados en *stents* farmacoactivos.

### 1.2.2.3. Fármaco

Son muchas las drogas inmunosupresoras, antiinflamatorias y antiproliferativas que se han investigado y utilizado en diferentes *stents*, pero de manera global son el sirolimus y los taxanos los fármacos predominantes en los actuales *stents* farmacoactivos.

-Sirolimus: Antibiótico macrólido obtenido del hongo *Streptomyces hygroscopicus* descubierto por la compañía Ayerst Research Laboratories en

1965 de una muestra de tierra de la isla de Pascua (Rapa Nui), por lo que también se conoce como rapamicina. Fue autorizado por la Agencia Americana del Medicamento en 1999 para el trasplante renal. Tiene propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunodepresoras. Ejerce su acción mediante el bloqueo del ciclo celular entre G1 y S, inhibiendo la proliferación celular. Para ello, se une a un receptor intracelular, la proteína ligadora FKBP12, inhibiendo la actividad de la tirosincinasa mTOR, que es fundamental para la activación de linfocitos T y la proliferación celular.<sup>32,33</sup>

-Análogos de sirolimus: Comparten las mismas propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas que el sirolimus. Se diferencian con él en la biodisponibilidad y la estabilidad química.

✓ Everolimus: Fue desarrollado y comercializado inicialmente por la compañía Novartis como agente inmunosupresor y antiproliferativo en pacientes trasplantado de riñón y corazón. Actúa inhibiendo la actividad de la tirosincinasa mTOR. Tiene un grupo hidroxietilo en unión covalente en la posición 40 de la molécula. En comparación con el sirolimus, es absorbido más rápidamente localmente, permaneciendo más tiempo en el tejido y presenta una mayor actividad celular.<sup>34</sup>

✓ Zotarolimus: Fue desarrollado por ABBOTT Laboratories. Posee un anillo tetrazólico en la posición 42 de la molécula que lo diferencia del sirolimus y lo hace extremadamente lipófilo.

✓ Biolimus A-9: Fue desarrollado por la compañía Biosensors International y se diferencia del sirolimus en un nuevo grupo (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR) en la posición 28-0 de la molécula. Es más lipofílico que el sirolimus, difundiendo más rápidamente a los tejidos y alcanzando su concentración terapéutica en menor tiempo.

-Tacrolimus: Antibiótico macrólido descubierto en 1984 del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Inicialmente se le llamó FK-506 en relación a su

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

mecanismo de acción. Es propiedad de la compañía Astellas Pharma Inc. Fue aprobado por la Agencia Americana del Medicamento en 1994 para su uso en el trasplante de corazón, pulmón, riñón, intestino, páncreas, piel y córnea. De manera similar al sirolimus, se une a la proteína ligadora FKBP12 inhibiendo la actividad de la tirosinasa mTOR. Al igual que la ciclosporina inhibe la secreción de interleucina 2, interferon gamma y factor de necrosis tumoral.<sup>35</sup>

-Paclitaxel: Agente antineoplásico conseguido de la corteza del árbol *Taxus brevifolia* en 1967<sup>36</sup> y comercializado por la empresa Bristol Myers Squibb en 1993. Inhibe la migración y proliferación de los microtúbulos, frenando el ciclo celular en la fase M. Es altamente lipofílico y tiene un efecto intracelular de larga duración. Se emplea como agente citotóxico en el cáncer de pulmón, ovario y mama. A bajas concentraciones, como son las empleadas en los *stents* farmacoactivos se comporta como citoestático.

-Pimecrolimus: Forma parte de la familia de los macrólidos, siendo un derivado de la ascomicina. Es un agente inmunodepresor y antiinflamatorio desarrollado por la empresa Novartis. Inhibe la activación de las células T así como la producción y liberación de numerosas citocinas proinflamatorias.

-Trapidil: Fármaco vasodilatador, desarrollado en 1971 para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria por ser un inhibidor de la fosfodiesterasa. Tiene también efectos antiinflamatorios y antiproliferativos sobre las células musculares lisas a través de la inhibición de la proteincinasa activada por mitógenos.

### 1.1.3. Características de los *stents* farmacoactivos evaluados

#### 1.1.3.1. Stent Cypher<sup>TM</sup>: *stent* liberador de sirolimus

El *stent* Cypher<sup>TM</sup> (Cordis Corporation, Miami Lakes, Florida, USA) fue el primer *stent* farmacoactivo disponible comercialmente en el mundo y empezó a ser distribuido en Europa en el año 2002. Un año después, empezó a comercializarse en Estados Unidos.

Empleó inicialmente como plataforma el *stent* BX Velocity, fabricado con acero inoxidable médico (316 LS), utilizando como droga sirolimus y un polímero como vehículo para el fármaco. El recubrimiento consiste en un 30% de sirolimus en peso dentro de una mezcla de polímero al 50%: acetato de polietilenvinilo y acetato de polibutilmetilacrilato. El polímero libera sirolimus (140 mg/mm<sup>2</sup>) de forma gradual y sostenida (un 80% del fármaco en los primeros 28 días).

La segunda generación de este *stent* fue el Cypher Select, en el que se realizaron modificaciones en las zonas de unión de las celdas para aumentar su flexibilidad y navegabilidad. Una nueva modificación de este *stent* se caracterizó por un recubrimiento hidrofílico (CYPH2ONIC<sup>TM</sup>) aplicado al catéter. El nuevo Cypher Select plus elimina los puntos de fricción dentro del catéter guía y aumenta de forma notable su navegabilidad, lo que le permite acceder a lesiones más complejas.

El *stent* Cypher<sup>TM</sup> ha demostrado reducir drásticamente la tasa de reestenosis comparado con el *stent* convencional en varios estudios aleatorizados. En el estudio RAVEL (*Randomized Study With The Sirolimus-Coated BX Velocity Balloon-Expandable Stent In The Treatment Of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions*),<sup>18</sup> publicado en el 2002, 238

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

pacientes con lesiones discretas (menores de 18mm) y en vasos de calibre medio (entre 2,5 y 3,5mm) se aleatorizaron a tratamiento con *stent* Cypher™ o *stent* BX Velocity. Las tasas de reestenosis a los 6 meses fueron de 0% en el grupo tratado con Cypher™ y del 27% en el grupo tratado con *stent* convencional. Esta diferencia tan espectacular de reestenosis se tradujo en una diferencia también significativa de los eventos cardíacos (5,8% frente al 28,8%, respectivamente).

En el estudio SIRIUS (*Sirolimus Eluting Balloon-Expandable Stent In The Treatment Of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions*),<sup>19</sup> publicado en 2003, se aleatorizaron un total de 1058 pacientes tratados en 53 centros de Estados Unidos, con lesiones algo más complejas (2,5 a 3,5mm de diámetro, 15 a 30mm de longitud), y con una proporción mayor de diabéticos. A los 9 meses, la tasa de reestenosis intrasegmento en el grupo tratado con *stent* liberador de fármaco fue de 8,9% (3,2% *intrastent*) frente al 36,3% (21% *intrastent*) del grupo tratados con *stents* convencionales. La tasa de eventos cardíacos a los 9 meses también presentó diferencias (8,6% frente al 21%), con una tasa de revascularización del 4,1% frente al 16,6%.

En el mismo año, se publicaron los resultados del estudio E-SIRIUS (*European Multicenter, Randomised, Double-Blind Study Of The Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent In The Treatment Of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions*),<sup>37</sup> diseñado con el mismo patrón de estudio (aleatorización a *stent* liberador de fármaco Cypher™ o *stent* convencional Bx Velocity), con 352 lesiones en vasos de menor calibre (2,5 a 3,0mm). La tasa de reestenosis fue significativamente menor en el grupo tratado con *stent* liberador de fármaco (5,9% frente a 42,3%) así como la necesidad de nueva revascularización (4,0% frente a 20,9%).

En el estudio C-SIRIUS (*Canadian Study of the Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients With Long De Novo Lesions in Small Native*

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

*Coronary Arteries*),<sup>38</sup> con unos criterios de inclusión similares a los del estudio E-SIRIUS, encontraron en los 100 pacientes randomizados una reducción en la tasa de reestenosis (2,3% frente al 52,3%), así como de la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (4% frente al 18%).

Estos estudios, bastante similares en sus criterios de inclusión y seguimiento, han incluido un total de 1748 pacientes, presentando una tasa de reestenosis global del 6,3% en el grupo asignado a *stent* liberador de fármaco y del 37,2% en el grupo tratado con *stent* convencional. El beneficio clínico aportado se traduce en una diferencia significativa en la necesidad de revascularización (3,65% frente al 18,5%), con un número de pacientes necesarios a tratar de 6,7, es decir, por cada 6,7 pacientes tratados con el *stent* Cypher™ en lugar de con *stent* convencional se evitaría un procedimiento.

Desde la realización de estos estudios aleatorizados, se han publicado diferentes trabajos que han analizado la eficacia del *stent* Cypher™ en diversos contextos.<sup>39-44</sup> Así mismo, se han publicado registros en los que se han incluido pacientes tratados en diferentes situaciones clínicas y de características angiográficas muy variadas, que nos aproximan con bastante claridad al “mundo real”, como el registro RESEARCH (*Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital*)<sup>39</sup> donde se comparó a 508 pacientes tratados con *stent* Cypher™ con un grupo histórico de pacientes tratados con *stent* convencional, y en el que se demostró una reducción en la necesidad de revascularización al año (del 10,9% en el grupo tratado con *stent* convencional frente al 3,7% en el grupo con *stent* liberador de fármaco).

### 1.1.3.2. Stent Taxus<sup>TM</sup>: *stent* liberador de paclitaxel

El *stent* Taxus<sup>TM</sup> (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, USA), emplea como fármaco antiproliferativo el paclitaxel y de manera similar a el *stent* Cypher<sup>TM</sup>, utiliza un polímero para vehiculizar el fármaco.

En un primer momento, se desarrollaron *stents* liberadores de paclitaxel tanto sin polímero como con polímero, y de estos últimos se han probado diferentes tipos de *stents*. Sin embargo, sólo el *stent* Taxus<sup>TM</sup> ha demostrado un beneficio en comparación con el *stent* convencional. El polímero es el Translute<sup>TM</sup>, que transporta y libera el fármaco con dos tipos de formulación, moderada o lenta.

Su primera plataforma fue el *stent* NIRx de acero inoxidable y celda cerrada. Posteriormente se cambió a una celda abierta, el *stent* Express<sup>2</sup>. En la actualidad esta plataforma se ha sustituido por la del *stent* Liberté con menor grosor de filamento y una geometría de celdas uniformes y repetitivas que mejora un 30% la navegabilidad.

La seguridad y eficacia del *stent* Taxus<sup>TM</sup> ha sido evaluada en los estudios TAXUS I a VI, todos ellos aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, en los que se ha comparado este *stent* frente a *stent* convencional, a excepción del estudio TAXUS III, que fue un pequeño registro de tratamiento de la reestenosis *intrastent*.

En el estudio TAXUS I<sup>20</sup>, 61 pacientes con lesiones relativamente simples (vasos nativos o reestenosis de 3,0 a 3,5mm de diámetro, con lesiones menores de 12mm), se aleatorizaron a tratamiento con *stent* Taxus<sup>TM</sup> de liberación lenta o *stent* convencional NIRx, con una tasa de reestenosis sin diferencias significativa (0% y 10%, respectivamente). Este estudio se planteó como un estudio de seguridad, no evidenciándose diferencia entre *stents*. De

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

forma significativa, no se presentaron trombosis en ningún grupo a los 12 meses.

En el estudio TAXUS II<sup>21</sup> se distribuyeron 536 en tres grupos: *stent* convencional NIRx, *stent* Taxus<sup>TM</sup> de liberación lenta y *stent* Taxus<sup>TM</sup> de liberación moderada. En este estudio se compararon ambas presentaciones frente al *stent* convencional. La tasa de reestenosis fue significativamente menor en ambos *stents* farmacoactivos cuando se compararon con el *stent* convencional. Así el *stent* de liberación lenta presentó una tasa de reestenosis del 2,3% frente al 17,9% en el grupo control, y el *stent* de liberación moderada del 4,7% frente al 20,2% del control. La tasa de eventos también fue significativamente menor en ambos tipos de *stents*: 10,9% frente a 22% en el *stent* de liberación lenta, y del 9,9% frente al 21,4% en el de liberación moderada.

En el estudio TAXUS IV<sup>22</sup>, se analizó la evolución de 1314 pacientes con lesiones de 10 a 28mm de longitud y de 2.5 a 3.75mm de diámetro. Se comparó la forma de liberación lenta frente al *stent* sin fármaco (*stent* Express<sup>2</sup>) y fue el estudio principal para su aprobación por la Agencia Americana del Medicamento en el año 2004. La tasa de nueva revascularización a un año fue significativamente menor en el *stent* Taxus<sup>TM</sup> (4,4% frente al 15,1%), así como la necesidad de revascularización sobre el vaso diana (7,1% frente al 17,1%). También fue significativamente menor la tasa global de eventos (10,8% frente al 20,0%). No hubo diferencias en la tasa de trombosis subaguda (0,6% frente a 0,8%), infarto de miocardio (2,4% frente al 6,3%) ni muerte (1,4% frente a 1,3%).

Considerando de forma global los datos de los estudios TAXUS I, TAXUS III y TAXUS IV, la tasa de reestenosis se reduce del 23,5% con el *stent* convencional al 6,9% con el *stent* farmacoactivo, con un número de pacientes

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

necesarios a tratar de 6, es decir, habría que tratar 6 pacientes con este *stent* en lugar de con *stent* convencional para evitar una reestenosis.

En el TAXUS V<sup>45</sup> se aleatorizaron a 1172 pacientes con lesiones largas y complejas (10-46mm de longitud en vasos de 2,25-4,0mm) a recibir *stent* Taxus<sup>TM</sup> con plataforma Express<sup>2</sup> de liberación lenta o *stent* convencional. Se permitió el implante de múltiples *stents* y el solapamiento entre ellos. En este estudio, aunque los resultados fueron mejores que con el *stent* convencional, la reestenosis (el 18,9% frente al 33,9%) y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización (el 12,1% frente al 17,3%) fue superior a la observada en los ensayos previos, con lesiones menos complejas.

Por último, en el estudio TAXUS VI<sup>46</sup> se aleatorizaron 446 pacientes con lesiones complejas similares a las del TAXUS V, pero a diferencia de éste, se empleo el *stent* Taxus<sup>TM</sup> de liberación moderada, que libera de 8 a 10 veces más fármaco en la fase inicial, frente al *stent* convencional Express<sup>2</sup>. A los 9 meses del implante, los resultados fueron favorables al *stent* farmacológico, con una menor tasa de reestenosis (el 12,4% frente al 35,7%) y de nuevas revascularizaciones (el 9,1% frente al 19,4%). A los 2 años de seguimiento se mantuvieron los resultados, con una tasa de nueva revascularización del 9,7% para Taxus<sup>TM</sup> frente al 21% en el grupo de *stent* convencional.

La efectividad de este *stent* farmacológico en el “mundo real” ha sido confirmada en varios estudios, como el registro WISDOM,<sup>47</sup> con resultados superponibles a los de los estudios TAXUS y el registro OLYMPIA,<sup>48</sup> en el que se evaluó la nueva plataforma del *stent* Liberté.

### 1.1.3.3. Stent Xience V<sup>TM</sup>: *stent* liberador de everolimus

El *stent* XIENCE V<sup>TM</sup> (Abbot Vascular, Illinois, Estados Unidos) está constituido por una plataforma de cobalto-cromo, el *stent* Multilink Vision<sup>TM</sup> de

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacológicos: estudio de coherencia óptica”*

la misma empresa, con un grosor de alambre de 0,0032 pulgadas, recubierto de un copolímero no bioabsorbible con everolimus.

Los principales estudios que han comparado la seguridad y eficacia de este *stent* frente al convencional son los ensayos clínicos FUTURE I, FUTURE II y SPIRIT.<sup>49,50</sup>

El estudio SPIRIT I fue el primer ensayo clínico en comparar el *stent* Xience V™ frente al análogo sin droga (*stent* Multilink Vision™), en un total de 56 pacientes. La pérdida tardía luminal a los 6 meses fue de  $0,10 \pm 0,23$ mm en el *stent* de droga frente al  $0,84 \pm 0,36$ mm para el *stent* convencional ( $p < 0,0001$ ).<sup>49</sup>

En los estudios FUTURE I y FUTURE II, 107 lesiones se aleatorizaron a tratamiento con *stent* liberador de fármaco o *stent* convencional. A los 6 meses no se describió ningún episodio de trombosis en el grupo tratado con *stent* liberador de fármaco, así como ninguna reestenosis (el grupo tratado con *stent* convencional presentó una tasa de reestenosis del 13%).<sup>50</sup>

## 1.2. TROMBOSIS TARDÍA Y MUY TARDÍA DE *STENT* FARMACOACTIVO

### 1.2.1. Definición

La trombosis de *stent* sólo puede ser definida con absoluta certeza mediante coronariografía o en caso de desenlace fatal, mediante examen *postmortem*. Lógicamente, ésto no puede llevarse a cabo en todos los pacientes en los que se sospecha una trombosis de *stent*.

En un intento de estandarizar la definición de trombosis de *stent* para poder ser adoptada entre los diferentes estudios y proporcionar un sistema de clasificación jerarquizado de acuerdo con el nivel de certeza de trombosis, la Academic Research Consortium (ARC) fomentó varios encuentros de expertos a lo largo del año 2006 donde se analizaron los datos existentes hasta ese momento en relación a la seguridad de estos nuevos dispositivos en comparación con los *stents* convencionales. De estos encuentros nació la definición propuesta por ARC, que clasificaba este fenómeno en función del momento de aparición y la evidencia de trombosis.<sup>51</sup>

Se ha definido como trombosis aguda, a la que sucede durante o en relación inmediata con el procedimiento, para diferenciarla de la trombosis subaguda, que sucede más allá de las primeras 12-24h hasta los 30 días posteriores al implante. La trombosis tardía se define como la que se produce a partir del primer mes hasta el año del implante del dispositivo. El término trombosis muy tardía de *stent*, se emplea para hacer referencia a los casos acontecidos después del primer año.

Definimos como trombosis definitiva del *stent* aquella en la que existe confirmación angiográfica de la trombosis, entendiendo como tal, la presencia de un trombo que se origina en el *stent* o en los primeros 5mm proximales o distales del *stent* afectado y en la que además se cumple uno de los siguientes criterios en un período de no más de 48 horas:

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

- Aparición brusca en reposo de síntomas típicos de isquemia coronaria.
- Nuevos cambios electrocardiográficos que sugieren isquemia coronaria.
- Curva típica de marcadores de daño miocárdico isquémico.
- Confirmación patológica de la trombosis del *stent*.

La trombosis probable del *stent* se define como toda muerte inexplicable que acontece en los primeros 30 días después de la implantación de un *stent*, o como cualquier infarto agudo de miocardio relacionado con un evento isquémico objetivado en el territorio arterial del *stent* implantado sin haber podido confirmar angiográficamente la presencia de trombosis y sin que exista otra causa evidente que justifique el evento.

Por último, la trombosis posible del *stent* se define como cualquier muerte inexplicada que acontece después de los 30 días tras la implantación de un *stent* y que no cumple los criterios previamente expuestos.

### 1.2.2. Incidencia

El fenómeno de trombosis de *stent* ha sido identificado como una importante complicación del intervencionismo coronario desde sus inicios, con una frecuencia en los primeros 30 días del implante de hasta un 24%.<sup>6,9</sup> Sin embargo, a lo largo de los siguientes años, el empleo de *stents* liberados a mayor presión en el vaso coronario y la optimización de los regímenes antiplaquetarios ha permitido la reducción de la incidencia de la trombosis temprana de *stents* convencionales a menos del 1%.<sup>52</sup>

Es un hecho aceptado por la comunidad cardiológica que los *stents* farmacoactivos han disminuido drásticamente la reestenosis angiográfica y la necesidad de una nueva dilatación en comparación con los *stents*

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

convencionales. Esto ha quedado suficientemente demostrado en estudios aleatorizados y registros de actividad real multicéntricos.<sup>19,22,39,45,53,54</sup>

No obstante, la capacidad que tienen para inhibir o retrasar la neoendotelización motivó la prolongación de la doble antiagregación, inicialmente a 3 meses para los *stents* de sirolimus y a 6 meses para los de paclitaxel, para compensar de algún modo el riesgo implícito de trombosis por una exposición prolongada del metal de estos dispositivos con el torrente sanguíneo.

En los estudios iniciales aleatorizados con los primeros *stents* farmacoactivos (liberadores de sirolimus y paclitaxel), se objetivaron cifras de trombosis subaguda que oscilaban entre el 0,4 y el 1,1%, casi todas ellas de aparición muy cercana al momento del implante y sin constatarse la presencia de casos de trombosis tardía.<sup>19,22,39,45,46,52,55</sup> Estos resultados arrojaban porcentajes similares de trombosis precoz a los comunicados con los *stents* metálicos utilizados en estos estudios.<sup>56</sup>

Aunque parece claro que no existen diferencias en la incidencia de trombosis aguda y subaguda entre los *stents* convencionales y los *stents* farmacoactivos de primera generación estos resultados son más discutibles y controvertidos cuando consideramos la incidencia de trombosis tardía y muy tardía de los *stents* farmacoactivos.

Muchas de las dificultades encontradas tanto para el análisis correcto de los datos publicados como para establecer o encontrar diferencias fidedignas en la tasa de trombosis tardía y muy tardía de los *stents* farmacoactivos en comparación con los *stents* convencionales radica en la falta de un claro consenso entre los diferentes estudios con respecto a la definición de trombosis de *stent* utilizada (definición propuesta por ARC frente a definición por protocolo de estudio), así como en los tipos y características de las

lesiones coronarias tratadas con estos *stents* (indicación restrictiva o no restrictiva en el uso de esos dispositivos).

De acuerdo con los principales estudios y metaanálisis, la incidencia de trombosis tardía de *stent* parece ser similar entre *stents* farmacoactivos de primera generación y convencionales, situándose en torno al 0,5%.<sup>57-62</sup> La tasa acumulada de eventos para ambos tipos de *stents* al año del procedimiento se encuentra alrededor del 1,5%.

Así, el metaanálisis realizado por Spaulding *et al.*<sup>60</sup> de los principales ensayos clínicos del *stent* Cypher<sup>TM</sup> (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS) usando la definición de la ARC, dio a conocer una tasa acumulada al año de trombosis de *stent* de 0,8% para los *stents* convencionales frente al 1,8% para el *stent* liberador de sirolimus ( $p=0,53$ ).

En el metaanálisis de 9 ensayos clínicos (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS I-V) llevado a cabo por Stone *et al.*,<sup>61</sup> en el que se usó la definición por protocolo de los trabajos originales, se encontró una tasa acumulada al año de trombosis de *stent* de 0,6% para los *stents* convencionales frente a 1,2% en el *stent* de sirolimus ( $p=0,2$ ) y de 0,9% en los *stents* convencionales frente a 1,3% en el *stent* de paclitaxel ( $p=0,3$ ). De la misma manera pero en esta ocasión usando la definición de la ARC, Mauri<sup>59</sup> reportó en el metaanálisis de los mismos ensayos clínicos una tasa acumulada de trombosis del 1,7% en el *stent* convencional frente al 1,5% en el *stent* de sirolimus ( $p=0,7$ ) y de 1,4% en el *stent* convencional frente al 1,8% en el *stent* de paclitaxel ( $p=0,52$ ).

Por último, los grandes registros, que reflejan la experiencia en la práctica clínica habitual siguieron sin encontrar ningún incremento del riesgo de trombosis tardía con el uso de *stents* farmacoactivos en comparación con los *stents* convencionales. Así Jensen *et al.*,<sup>63</sup> en su registro de 12395 pacientes encontraron una tasa acumulada de trombosis de *stent* del 2% para los *stents*

convencionales frente al 1,6% para *stent* de sirolimus ( $p=0,5$ ) y del 1,4% para los *stents* convencionales frente al 1,8% para el *stent* de paclitaxel ( $p=0,52$ ).

En relación a la trombosis muy tardía de *stent* farmacoactivo (*stents* liberadores de sirolimus y de paclitaxel), debido a la baja frecuencia de este fenómeno, su incidencia real está peor descrita y los diferentes autores discrepan sobre el incremento del riesgo con el uso de estos dispositivos. De acuerdo con lo reportado en los registros,<sup>64-66</sup> la incidencia de trombosis muy tardía de *stent* farmacoactivo en “el mundo real” parece situarse en torno al 0,4%-0,6% por año, la cual parece ser mayor que la observada en los principales ensayos clínicos<sup>57-62</sup> y resulta preocupante.

A raíz de estos registros y ensayos clínicos, han surgido diferentes metaanálisis para intentar aclarar la incertidumbre existente en relación a las diferencias en la frecuencia de trombosis muy tardía entre *stents* convencionales y liberadores de drogas. Estos estudios presentan un seguimiento de hasta 4 años y emplean tanto las definiciones de trombosis de la ARC como las de los protocolos de los trabajos originales. No obstante, presentan importantes limitaciones que dificultan la obtención de conclusiones claras y definitivas. En primer lugar, el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con *stents* farmacoactivos y convencionales en la mayoría de los estudios ha sido incompleto. En segundo lugar, la baja frecuencia de este fenómeno hace necesario que la muestra analizada sea demasiado grande para conseguir una adecuada potencia estadística.

Los metaanálisis que emplearon la definición propuesta por la ARC no encontraron diferencias en las tasas de trombosis muy tardía entre ambos tipos de *stents*.<sup>57,59,60</sup> Por el contrario, la mayoría de los metaanálisis que usaron la definición de trombosis por protocolo encontraron una mayor tasa de trombosis muy tardía con el uso de *stents* farmacoactivos.<sup>58,61,62</sup>

La aparente contradicción entre registros y ensayos aleatorizados se puede explicar en parte, porque en los primeros se incluye a pacientes con características clínicas y angiográficas que les confieren mayor riesgo y que se encuentran entre los factores predictores de trombosis.

Así pues, el uso de *stents* farmacoactivos de primera generación en comparación con los *stents* convencionales, se asocia a un mayor riesgo de trombosis muy tardía, aunque la incidencia es relativamente baja y afecta a grupos de pacientes de mayor riesgo.

### 1.2.3. Factores implicados

Existen múltiples variables, tanto clínicas como histopatológicas, que han sido identificadas como favorecedoras o predisponentes en la génesis de la trombosis tardía y muy tardía de *stents* farmacoactivos.

Las variables clínicas conocidas y relacionadas con este fenómeno son la fracción de eyección ventricular izquierda deprimida<sup>67</sup>, el infarto agudo de miocardio como cuadro clínico inicial que motiva el implante del *stent*,<sup>64,65,68</sup> la diabetes mellitus,<sup>64,67</sup> la insuficiencia renal crónica,<sup>67,68</sup> la longitud total del segmento coronario tratado,<sup>65,68</sup> el número de *stents* usados,<sup>64</sup> las lesiones bifurcadas,<sup>67,69</sup> la oclusión de la rama lateral,<sup>25</sup> la expansión subóptima o mala aposición del *stent*<sup>70</sup> y el uso de braquiterapia.<sup>67</sup>

Mención especial tiene la discontinuación del tratamiento antiagregante. La asociación entre trombosis precoz de *stent* y el cese en la toma del tratamiento antiagregante es clara y es considerada como el mayor predictor de trombosis aguda y subaguda.<sup>67-69,71</sup> Por el contrario, su papel en el desarrollo de trombosis tardía y muy tardía de *stent* aún no está bien definido. Hay varios estudios que han identificado la discontinuación de la terapia

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

antiagregante, fundamentalmente el clopidogrel, como predictor de trombosis tardía de *stent* con el uso de *stents* farmacoactivos.<sup>67,68</sup> En esta misma línea, el grupo de Stone<sup>72</sup> ha encontrado una tendencia hacia una menor tasa de trombosis tardía de *stents* farmacoactivos en pacientes que siguen tomando tienopiridinas en comparación con aquellos que dejaron de tomarlas después de un año desde la implantación del *stent*. No obstante, también existen otros estudios en los que los resultados son contradictorios y no encuentran un nexo entre el cese del tratamiento antiplaquetario y el aumento de trombosis tardía y muy tardía de *stents* farmacoactivos.<sup>73</sup> Por lo tanto, actualmente no existen conclusiones definitivas en relación a la necesidad de mantener la doble terapia antiagregante más allá del año desde la implantación del *stent* farmacoactivo.

Entre las variables histopatológicas, la falta de endotelización tardía de los *struts* de los *stents* farmacoactivos ha sido involucrada con la trombosis de estos dispositivos.<sup>74,75</sup> Otros factores, también relacionados son la inflamación crónica, la reestenosis *intrastent* y la progresión de enfermedad aterosclerótica proximal o distal al *stent*.<sup>76</sup>

#### 1.2.4. Consecuencias

Desde el punto de vista clínico, hasta en un 70-80% de los casos, la trombosis de *stent* se manifiesta como infarto agudo de miocardio no fatal.<sup>77,78</sup> Entre el 10-30% de los pacientes que sufren una trombosis definitiva morirán en el hospital.<sup>77,78</sup> La mortalidad al mes y a los 6 meses se encuentra en torno al 20% y el 48% respectivamente.<sup>52,55</sup> También, los pacientes que ya han experimentado una trombosis de *stent* tienen mayor riesgo de reinfarto de miocardio por nuevos episodios de trombosis.<sup>79</sup>

Algunos autores han sugerido que la trombosis tardía y muy tardía de *stent* tiene un pronóstico menos desfavorable que cuando acontece de manera precoz.<sup>80</sup> Estas diferencias encontradas, podrían ser explicadas en parte, porque con frecuencia, el contexto clínico que motiva el implante del dispositivo en los pacientes que desarrollan una trombosis subaguda de *stent* es un infarto agudo de miocardio y por lo tanto, en un corto período de tiempo sufren un segundo infarto, disponiendo de un menor tiempo de recuperación entre ambos eventos coronarios que aquellos pacientes que sufren una trombosis tardía o muy tardía de *stent*. En este sentido, es posible que los pacientes que han sufrido este fenómeno de manera tardía han podido desarrollar colaterales como consecuencia de la progresión de la enfermedad aterosclerótica en el mismo vaso donde se implantó el *stent* trombosado. Estas colaterales pueden minimizar el daño provocado por la trombosis del *stent* y por tanto mejorar el pronóstico.<sup>81</sup>

## 1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA INTRACORONARIA

### 1.3.1. Concepto y fundamentos

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico intravascular de alta resolución de reciente desarrollo y actualmente en expansión con un altísimo potencial en el estudio biomédico de los tejidos en general y de la patología coronaria en particular.

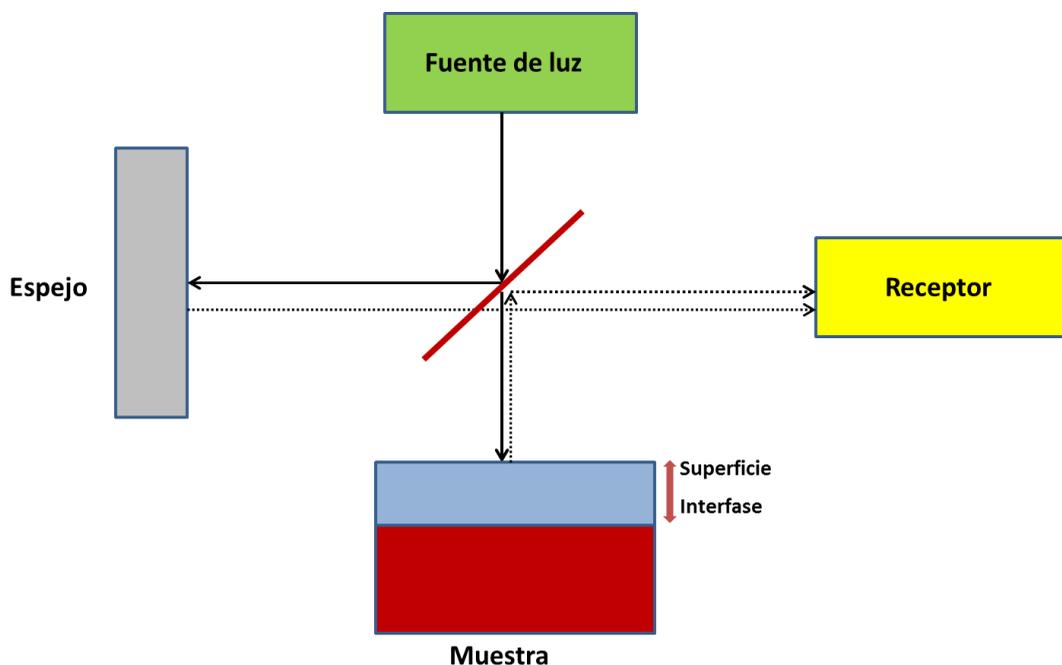
El origen de esta técnica se sitúa en el año 1990, gracias a la labor investigadora desarrollada por David Huang y colaboradores en el Instituto Tecnológico de Massachusetts. El primer manuscrito, publicado en 1991 por este autor, describe los conceptos básicos del sistema OCT y las posibles aplicaciones biomédicas en el estudio de la retina y los vasos arteriales.<sup>82</sup> Posteriormente, en un manuscrito publicado en 1996 ya se hace referencia específica a las posibilidades de esta técnica en el estudio por imagen de las arterias coronarias.<sup>83</sup>

Al contrario del desarrollo y uso de esta técnica en el campo de la Oftalmología, su aplicación en el estudio de las arterias coronarias ha tenido que superar importantes limitaciones. Ésto ha hecho que la aplicación práctica en el intervencionismo coronario se haya desarrollado lentamente pero a un ritmo constante en la última década.

El fundamento en que se basa esta técnica de imagen es análogo a la imagen por ultrasonidos, pero usa la luz en lugar del sonido para generar la imagen. Mientras que los ultrasonidos dan lugar a imágenes resultantes de la integración de los ecos retrodispersados que se producen al interactuar la onda ultrasónica con los tejidos, la OCT emplea ondas de luz que se reflejan en la microestructura interna dentro de los tejidos biológicos. De esta manera, el tiempo de retardo del eco resultante de la luz emitida da lugar a información

espacial de la imagen y la intensidad de la luz recibida reflejada o dispersa es traducida en una escala de color.

Debido a que la velocidad de la luz es mucho mayor que la del sonido, no es posible la medición directa del retraso del eco generado por la luz al interactuar con los tejidos, requiriéndose de técnicas interferométricas para analizar y medir la luz reflejada y dispersa. El interferómetro separa la fuente de luz en dos rayos, un rayo de muestra que se dirige hacia el tejido y un rayo de referencia que se dirige hacia un espejo. La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la del rayo referencia da lugar a un patrón de interferencia que es recombinado por un detector para obtener las imágenes tomográficas (figura 2).



**Figura 2.** Esquema de obtención de imágenes con un sistema de OCT. La luz emitida se divide en dos haces, uno se dirige hacia la muestra y otro hacia un espejo. La imagen se obtiene al integrar las características de la luz reflejada en el receptor.

El uso de una fuente de luz cercana al espectro de los infrarrojos, con una longitud de onda aproximada de 1300nm permite obtener una resolución de imagen al menos 10 veces superior a la conseguida por los ultrasonidos, a expensas de una menor penetración en los tejidos. Así, en los dispositivos de última generación, la resolución axial está alrededor de las 10-15 $\mu$ m. La resolución lateral depende fundamentalmente de las características ópticas de la sonda empleada y se sitúa en torno a 25 $\mu$ m. La penetración de la imagen en la pared de la arteria coronaria es de aproximadamente 1,0-1,5mm y está limitada fundamentalmente por la atenuación de la luz al interactuar con los tejidos.

### **1.3.2. Sistemas de tomografía de coherencia óptica**

Hasta no hace mucho tiempo, la principal dificultad para la aplicación generalizada de la OCT intracoronaria en la práctica clínica habitual ha sido la complejidad del procedimiento de obtención de las imágenes. Esta dificultad se debe a la presencia de sangre en la luz del vaso, que origina imágenes de mala calidad no valorables. La sangre causa una dispersión múltiple de la luz empleada y una atenuación muy importante de la señal por lo que es preciso retirarla temporalmente del vaso explorado durante el proceso de captación de imágenes.

Podemos diferenciar dos sistemas de OCT, en función de la tecnología usada para conseguir las imágenes y la técnica empleada para retirar la sangre:

#### **-Sistema de OCT de primera generación:**

Fue el primero que se utilizó en el ámbito clínico. Emplea la tecnología dominio-tiempo. Utiliza una fuente de luz de banda ancha y la rama de

referencia contiene un espejo móvil que permite el examen de cada posición de profundidad en la imagen pixel a pixel. Este proceso de examen mecánico limita la rapidez con la que se obtienen las imágenes.

Para la adquisición de imágenes se emplea una técnica oclusiva. Así, el flujo coronario se bloquea mediante el inflado proximal de un balón ocluidor a baja presión (0,5atm). A continuación se inyecta una solución cristaloide a través del agujero terminal del catéter balón a un flujo de 0,5-1ml/s. Es recomendable el uso de un inyector automático para que la inyección de la solución se haga a una velocidad constante.

Esta técnica comporta de forma intrínseca la creación de una isquemia miocárdica durante la obtención de las imágenes. El tiempo que el vaso evaluado permanece ocluido debe ser ajustado de acuerdo con los síntomas de isquemia del paciente y con los cambios que aparecen en el electrocardiograma. La infusión de solución cristaloide se debe detener después de un máximo de 35 segundos para evitar la aparición de arritmias o inestabilidad hemodinámica.<sup>84,85</sup> Aparte de la isquemia producida, otras limitaciones importantes son:

- Inadecuado lavado de la sangre de la luz del vaso, que puede ser debido a la incorrecta relación entre el tamaño del vaso y el balón ocluidor (el balón es demasiado pequeño para ocluir la luz del vaso) o a la existencia de colaterales que hacen que exista flujo reverso que llena el vaso a pesar de estar correctamente ocluido.
- La exploración de segmentos coronarios de longitud mayor a 30mm obliga a la repetición del procedimiento desde la porción más distal a la más proximal.
- El hecho de que las lesiones ostiales y muy proximales no pueden ser exploradas (menos de 15mm desde el ostium).

### -Sistema de OCT de segunda generación:

Emplea la tecnología dominio de frecuencia. Otros nombres utilizados para referirse a esta tecnología son dominio de Fourier, dominio de frecuencia óptica, dominio espectral y OCT de fuente de barrido. Representa la nueva generación de sistemas de OCT. Utiliza como fuente de luz un láser de barrido de longitud de onda y el espejo de la rama de referencia es fijo. Este cambio en la tecnología da lugar a una mejor relación señal-ruido y a unos barridos más rápidos,<sup>86</sup> permitiendo que tanto la captación de imágenes como la velocidad de retirada sea mucho mayor.<sup>87</sup>

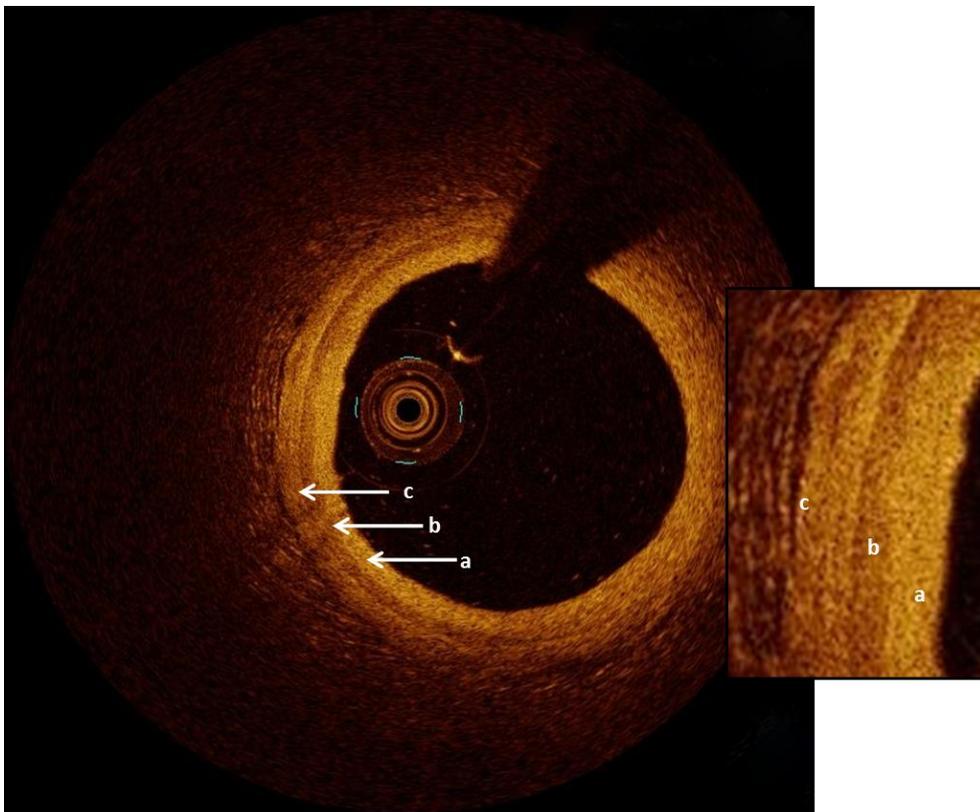
El aspecto más destacado de este nuevo sistema es que para la obtención de las imágenes no requiere una técnica oclusiva del segmento coronario explorado. Para ello, la lente y fibra óptica están montadas sobre un catéter monorraíl que discurre sobre una guía coronaria convencional que permite el avance del conjunto a través del segmento coronario que se va a evaluar. La evacuación de la sangre se consigue mediante la inyección continua de contraste a través del catéter guía a la vez que se realiza una retirada automática de la sonda óptica sobre la guía coronaria.

Además de todo lo anteriormente mencionado, existen otras diferencias técnicas importantes entre estos dos sistemas. Así en la OCT de dominio de tiempo la velocidad de adquisición de imágenes típica es de 20 fotogramas por segundo, mientras que en el sistema de segunda generación se alcanzan velocidades de adquisición de imágenes de 100 fotogramas por segundo, lo que unido a una velocidad de retirada de la sonda óptica habitual de 20mm por segundo (frente a 3mm por segundo del sistema previo), resulta en la adquisición de 5 fotogramas por cada milímetro recorrido, o lo que es lo mismo una distancia entre fotogramas de 200 $\mu$ m.

### 1.3.3. Utilidad, seguridad y fiabilidad de la tomografía de coherencia óptica

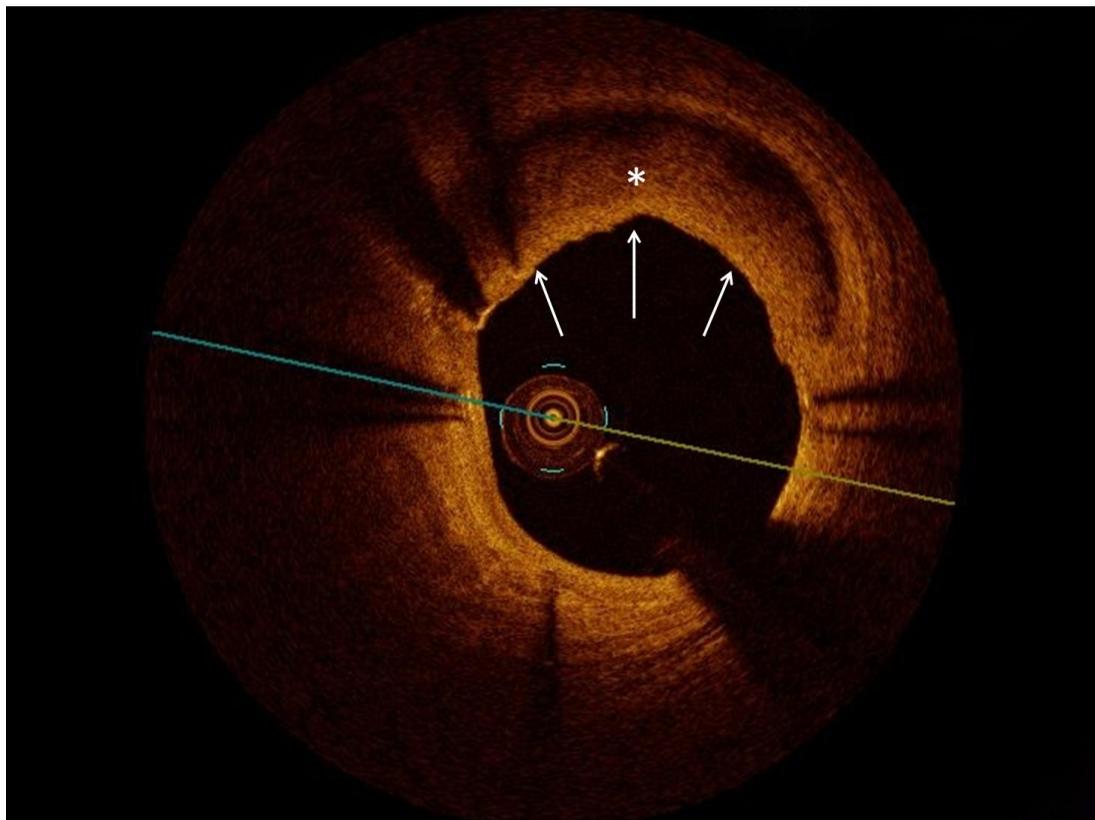
Aunque actualmente no existen unas guías de práctica clínica que permitan establecer unas indicaciones específicas para el uso de la OCT, existe un consenso general de que esta técnica cobra especial importancia en tres situaciones fundamentales: caracterización de la placa aterosclerótica, toma de decisiones y valoración de los resultados del intervencionismo coronario.

Así, la OCT proporciona información relevante sobre las características del vaso coronario (figuras 3 y 4) y permite caracterizar la placa inestable.<sup>88-91</sup>



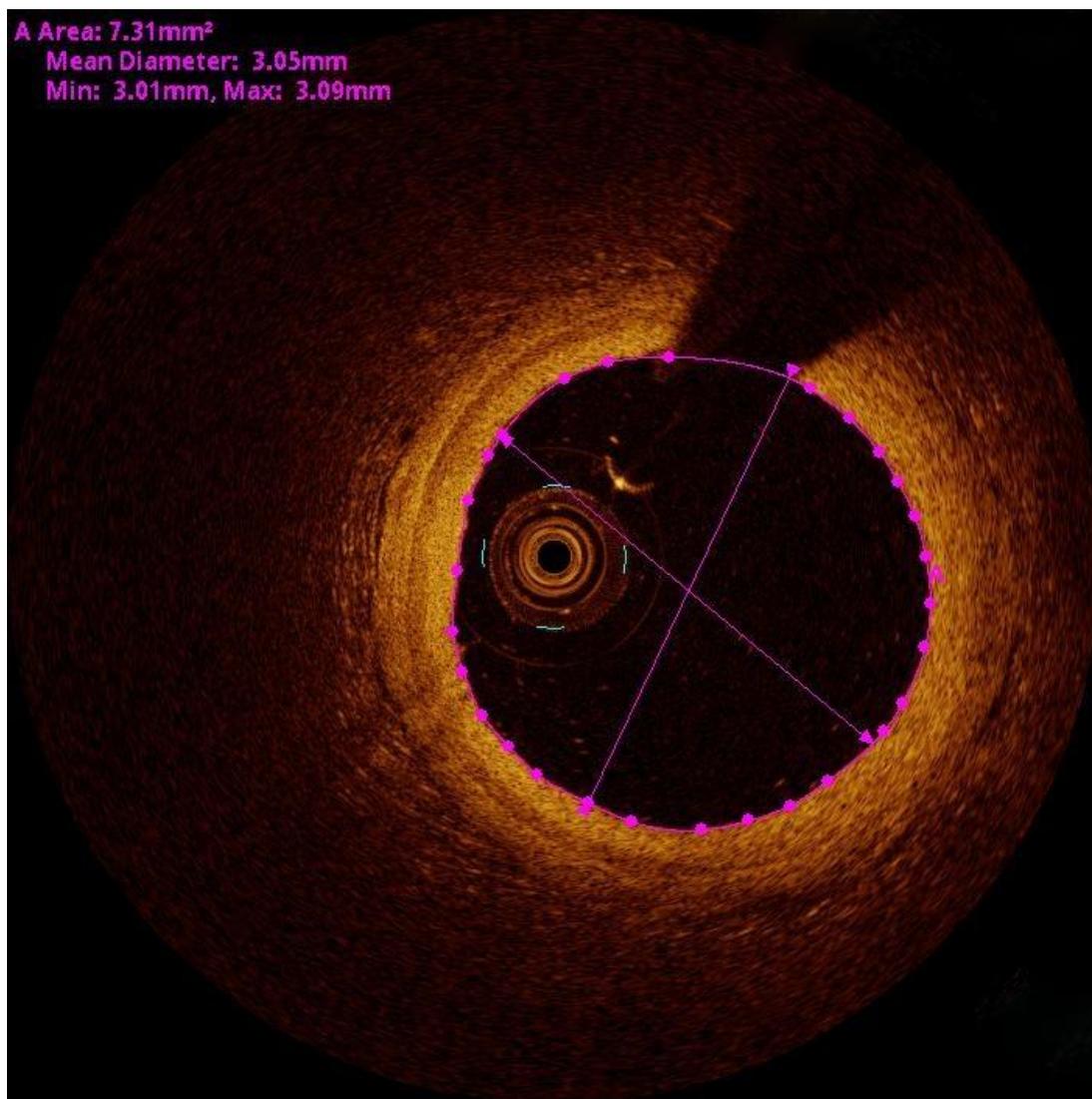
**Figura 3. Imagen de OCT de un vaso arterial coronario donde se aprecia la estructura trilaminar típica de los diferentes componentes de la pared arterial: (a) íntima, (b) media y (c) adventicia.**

*“Grado de cobertura neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*



**Figura 4.** Imagen de OCT de un vaso arterial coronario que muestra la presencia de una placa fibrocalcificada señalada por el asterisco y que se caracteriza por presentar regiones de baja reflectividad con bordes bien definidos.

En cuanto al intervencionismo coronario, la OCT ayuda a la toma de decisiones ya que permite la realización de mediciones del vaso *in situ* y proporciona una excelente información visual de las complicaciones derivadas del procedimiento<sup>92,93</sup> (figuras 5 y 6). También permite monitorizar el resultado inmediato o a largo plazo de la implantación de *stents* coronarios, siendo muy útil para la valoración del grado de aposición y de endotelización de los *struts* de los *stents*<sup>94-96</sup> (figuras 7 y 8).



**Figura 5. Utilización de la OCT como herramienta para la medición del área y de los diámetros endoluminales máximo y mínimo de un vaso arterial coronario.**

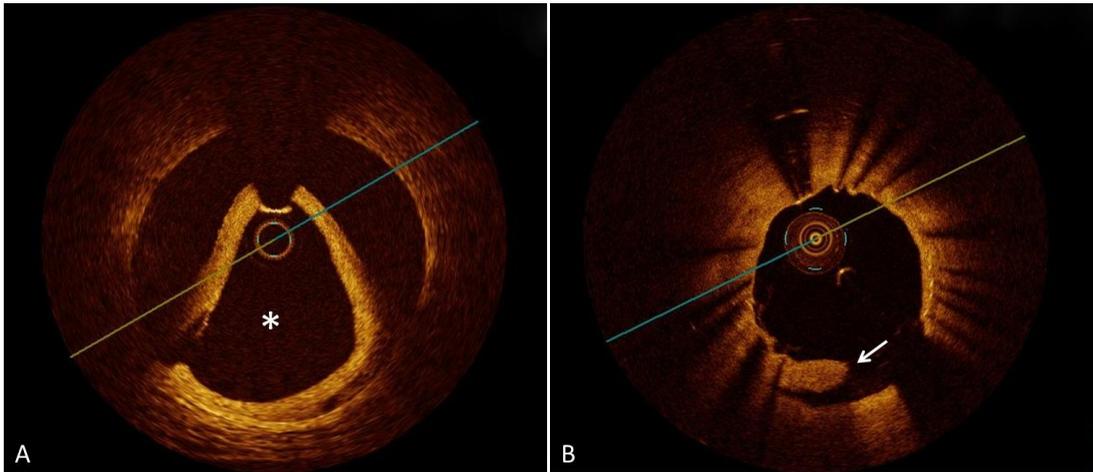


Figura 6. Imágenes de OCT que muestran diferentes formas de disección coronaria. En el panel A se presenta un ejemplo de disección coronaria aguda sobre vaso nativo donde la luz verdadera está señalada por el asterisco. En el panel B se muestra un ejemplo de disección crónica de un vaso arterial coronario tratado con un *stent*, donde la flecha señala el colgajo intimal.

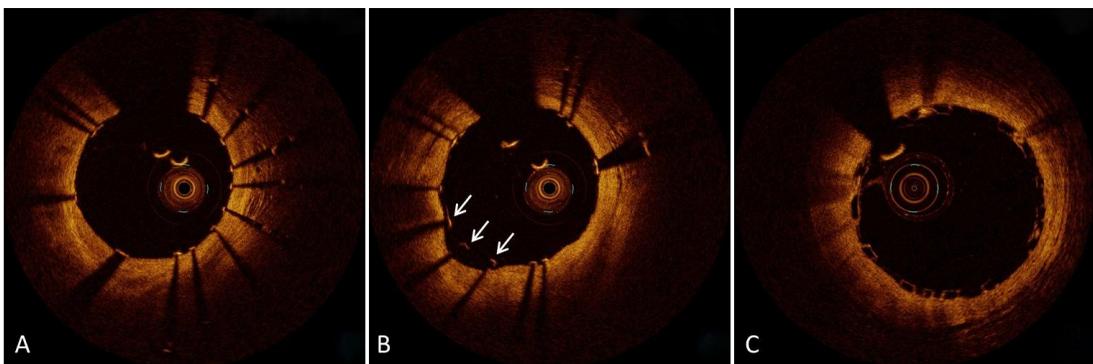
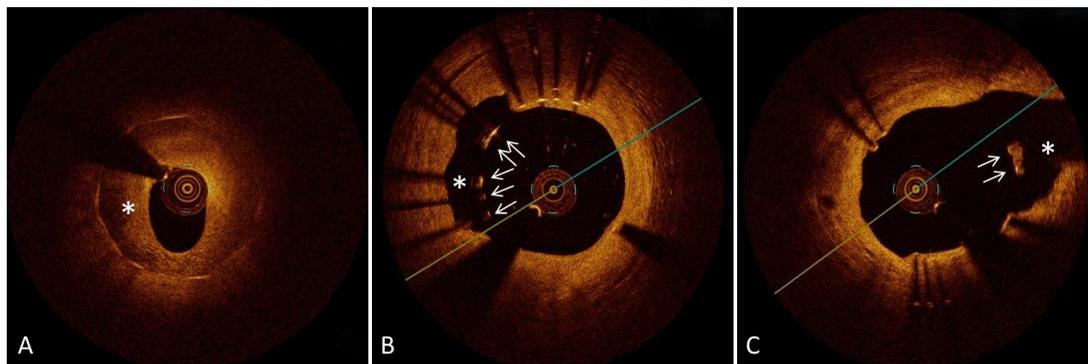


Figura 7. Imágenes de OCT que muestran el resultado inmediato tras el implante de *stents* coronarios. En el panel A se presenta un ejemplo de *struts* bien aposicionados tras la suelta de un *stent* convencional. En el panel B se han señalado mediante flechas la presencia de *struts* mal aposicionados tras la suelta de un *stent* convencional. En el panel C se muestra un ejemplo de la imagen característica por OCT de los *struts* que conforman un *stent* reabsorbible.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*



**Figura 8.** Imágenes de OCT que muestran el resultado tardío tras el implante de *stents* coronarios. En el panel A se presenta un ejemplo de reestenosis de *stent* convencional. El asterisco señala la presencia de una gran hiperplasia neointimal. En el panel B se presenta un ejemplo extremo de mala aposición de los *struts* de un *stent* farmacológico. El asterisco señala la presencia de una zona aneurismática en la pared del vaso arterial coronario. En el panel C se muestra la imagen de una bifurcación coronaria donde el asterisco representa el ostium de la bifurcación y las flechas señalan la presencia de dos *struts* cubiertos en la entrada de la rama secundaria.

En relación a la seguridad de la OCT, la energía utilizada es relativamente baja (5-8mW) y no causa daño funcional o estructural en los tejidos. La seguridad de la OCT, más bien depende fundamentalmente de las características mecánicas del catéter empleado y de la técnica de adquisición (técnica oclusiva frente a no oclusiva) de las imágenes.

Existen diferentes estudios que han evaluado la seguridad de esta técnica y no han encontrado complicaciones mayores con su uso.<sup>97-99</sup> Ha sido descrito, más frecuentemente con la técnica oclusiva, la elevación de enzimas cardíacas, cambios isquémicos transitorios en el electrocardiograma, extrasistolia ventricular y angina.

En cuanto a la fiabilidad de esta técnica en el ámbito clínico, diferentes estudios han puesto de manifiesto su excelente reproducibilidad intra e interobservador tanto en la caracterización de la placa, como en la evaluación de diferentes aspectos del implante de *stents* en las arterias coronarias.<sup>100-102</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

El entusiasmo inicialmente provocado por los excelentes resultados conseguidos en el tratamiento de la aterosclerosis coronaria con la introducción de los *stents* farmacoactivos en términos de disminución drástica del fenómeno de reestenosis ha sido atemperado por la sombra de la trombosis tardía y muy tardía de estos dispositivos. Aunque se trata de un fenómeno poco frecuente, sigue siendo motivo actual de preocupación y controversia.

Debido a que, en la práctica clínica, la incidencia de trombosis tardía y muy tardía es muy baja, es necesario la inclusión de un número muy amplio de pacientes en los ensayos clínicos que estudian este fenómeno para encontrar diferencias en los factores analizados. De la misma manera, se requieren miles de pacientes para evaluar la seguridad de un nuevo *stent* farmacoactivo, lo cual hace a este tipo de ensayos clínicos poco aplicables por el excesivo coste y duración que conlleva la realización de los mismos.

La OCT se ha convertido en una valiosa y prometedora herramienta para la correcta evaluación del proceso de cubrimiento neointimal tras el implante de *stents* farmacoactivos, proporcionando además variables cuantificables para la comparación objetiva de diferentes modelos de *stent* y también información muy importante acerca de la seguridad de los nuevos dispositivos. De esta manera, creemos que los parámetros obtenidos por OCT podrían ser usados como variables surrogadas para ayudar en la valoración del riesgo que los *stents* farmacoactivos tienen para desarrollar trombosis tardía y muy tardía.

Nuestra hipótesis de partida es que el grado de cubrimiento neointimal y aposición tardío de los *struts* de los *stents* liberadores de fármaco que actualmente se usan en nuestro medio difiere sustancialmente entre el modelo de *stent* empleado.

Pensamos que los *stents* de segunda generación tendrían un menor porcentaje de *struts* no cubiertos o mal aposicionados tras al menos un año

desde su implantación, en comparación con los primeros modelos utilizados en nuestro país.

Por tanto, los objetivos que se han definido son:

1. Analizar y cuantificar mediante OCT el grado de cubrimiento neointimal tardío (al menos tras un año desde su implantación) de los *struts* de *stents* liberadores de fármaco: paclitaxel (Taxus<sup>TM</sup>), sirolimus (Cypher<sup>TM</sup>) y everolimus (Xience V<sup>TM</sup>).
2. Cuantificar los *struts* mal aposicionados de estos *stents* mediante OCT.
3. Comparar el grado de cubrimiento neointimal y de mala aposición de los *struts* entre los tres modelos de *stent* analizados.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde Enero de 2009 a Mayo de 2010 se evaluaron por medio de OCT un total de 66 *stents* farmacoactivos usados en nuestra práctica habitual, que habían sido implantados en nuestro centro con al menos un año de antelación en pacientes con enfermedad coronaria y que cumplían criterios angiográficos de buen resultado tardío, es decir, ausencia de reestenosis. Los modelos de *stent* evaluados fueron: Taxus<sup>TM</sup>, Cypher<sup>TM</sup> y Xience V<sup>TM</sup>.

Los pacientes portadores de estos *stents* fueron sometidos a reevaluación angiográfica por presentar clínica anginosa con reestenosis de segmentos tratados previamente diferentes al del *stent* evaluado, progresión de enfermedad coronaria en otros segmentos nativos o por último, dolor torácico sin nuevas lesiones o progresión de enfermedad coronaria. También se incluyeron pacientes tratados previamente con estos *stents* a los que se les indicó estudio hemodinámico por otras razones (evaluación hemodinámica de valvulopatía y protocolo de implante percutáneo de válvula aórtica protésica). Todos los pacientes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento por escrito.

Los *stents* analizados se incluyeron en la muestra de manera consecutiva hasta completar un mínimo de 20 *stents* por modelo o completar el tiempo de recogida de datos asignado a este estudio (15 meses).

El esquema del estudio se muestra en la figura 9.



Figura 9. Esquema general del estudio

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

### 3.2. ESTUDIO ANGIOGRÁFICO

Los cateterismos reevaluadores de los *stents* de los pacientes incluidos en el estudio se llevaron a cabo en una sala de hemodinámica dotada de equipo automático de angiocardiografía.

Con catéteres específicos se realizaron coronariografías selectivas en la arteria coronaria izquierda y derecha empleando proyecciones habituales (figura 10):

- Árbol coronario izquierdo: oblicua anterior derecha 30°, oblicua anterior derecha 15° con 15° caudal, oblicua anterior izquierda 45° con 25° craneal y lateral.
- Arteria coronaria derecha: oblicua anterior izquierda 45°, oblicua anterior derecha 30° con 15° craneal, y oblicua anterior izquierda 20° con 20° caudal.

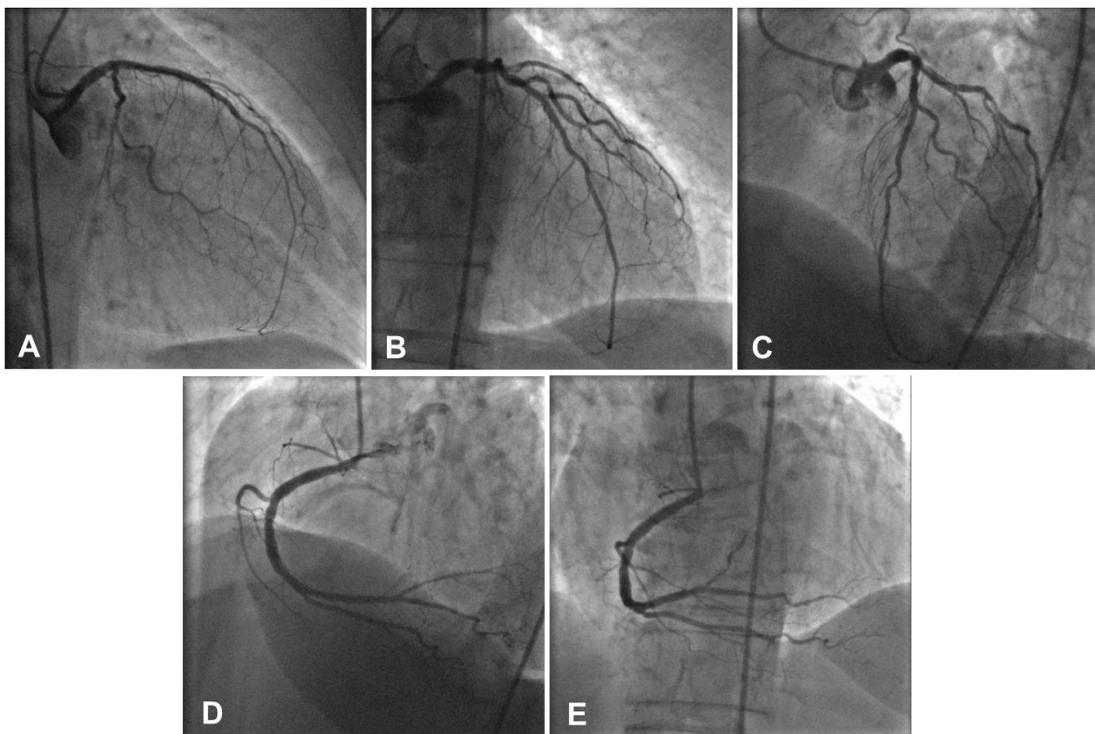
En algunas ocasiones se realizaron proyecciones no habituales para conseguir una visión más adecuada de la arteria coronaria. En todos los casos, se seleccionaron aquellas proyecciones ortogonales entre sí, que permitieron una visión óptima del segmento coronario tratado con los *stents* evaluados.

Se consideró la reestenosis angiográfica de *stent* como la presencia de una estenosis mayor del 50% del diámetro de referencia del segmento coronario analizado que involucraba tanto a zonas focales *intrastent* como a las zonas adyacentes del vaso coronario, entendiendo como tales los 5mm de arteria coronaria proximales o distales al *stent* evaluado.

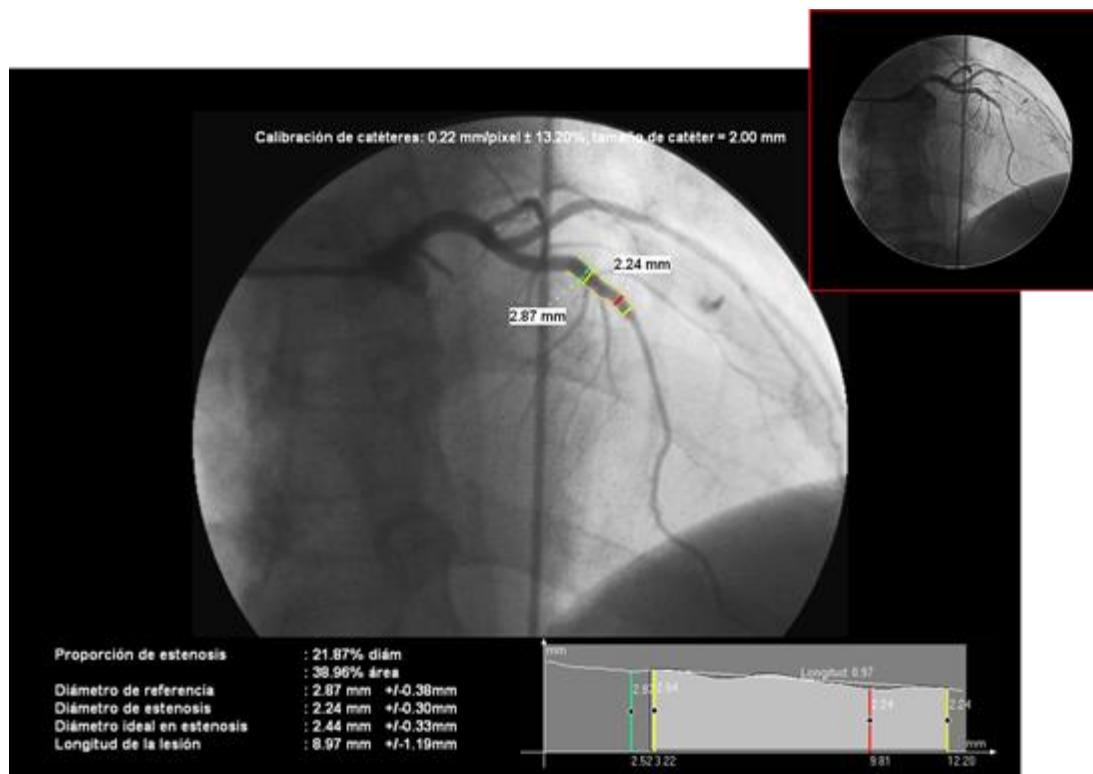
Previa a la adquisición de imágenes de OCT, se confirmó la ausencia de reestenosis del *stent* mediante la valoración subjetiva e independiente de dos operadores de nuestro propio laboratorio y también, de forma complementaria, mediante el análisis angiográfico cuantitativo del vaso coronario según el

método informático de detección automática de los bordes del vaso. Para este fin se utilizó el programa informático CAAS II (versión 4.1.1 Pie Medical Imaging, Países Bajos) y se usó como referencia el catéter guía contrastado (figura 11).

En todos los segmentos coronarios evaluados se cuantificaron el diámetro de referencia, el diámetro mínimo luminal y el porcentaje de reestenosis.



**Figura 10.** Angiografías del árbol coronario izquierdo (A-B-C) y el árbol coronario derecho (D-E) realizadas de manera previa a la adquisición de imágenes de OCT, utilizando las proyecciones habituales.



**Figura 11. Cuantificación mediante el método de detección automática de bordes del porcentaje de reestenosis de un *stent* localizado en arteria descendente anterior media.**

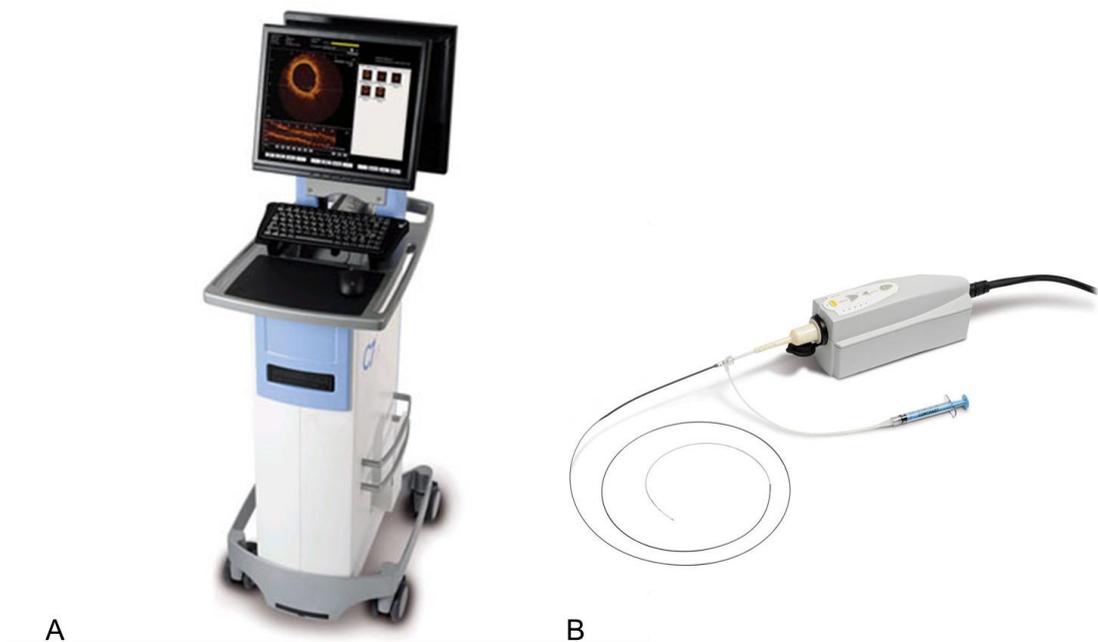
*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

### 3.3. ESTUDIO DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

#### 3.3.1. Aspectos técnicos

Para la adquisición de las imágenes de OCT se empleó un sistema de segunda generación perteneciente a la casa comercial St. Jude Medical C7-XR™ system. Este equipo estaba integrado por tres componentes principales:

- Catéter de obtención de imágenes de OCT (figura 12): C7 Dragonfly™ Imaging Catheter. Se caracteriza por tener un diseño monorraíl corto, una longitud total de 135cm, con un diámetro externo de 2,7Fr y ser compatible con un catéter guía de calibre 6Fr. Contiene un núcleo de imagen de fibra óptica cubierto por una vaina translúcida y retraída en ella. La velocidad de retirada del núcleo de imagen óptica es programable gracias al empleo de un dispositivo de retirada dedicado automático, siendo de 20mm por segundo en nuestro estudio.
- Sistema de integración y análisis de imágenes de OCT (figura 12): C7-XR™ Coronary Imaging system. Computadora con el *software* incorporado apropiado, que permite la integración y análisis dentro del propio laboratorio de hemodinámica de la información aportada por la sonda óptica.
- Estación de trabajo *off-line*: Computadora suplementaria que facilita el análisis posterior *off-line* de las imágenes adquiridas.

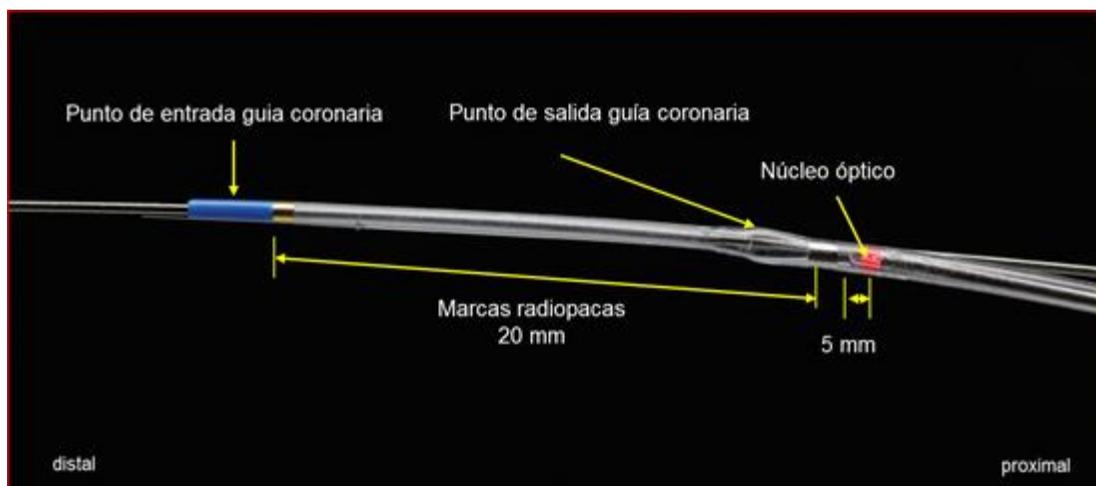


**Figura 12. Sistema de integración y análisis de imágenes de OCT (A). Catéter de obtención de imágenes de OCT, que se presenta conectado a la consola de retirada automática (B).**

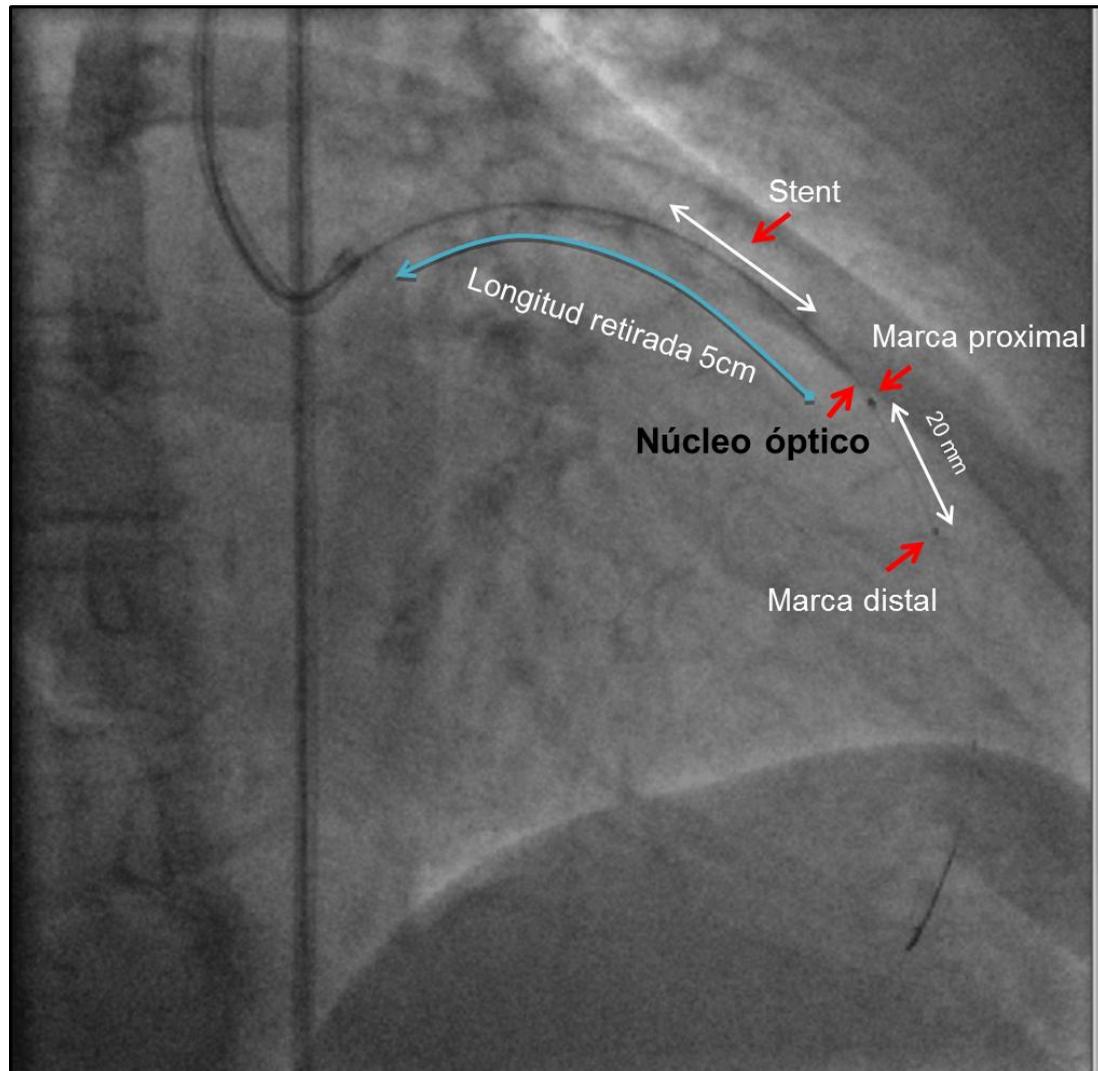
Se empleó un abordaje femoral arterial estándar en todos los sujetos según la técnica de Seldinger.<sup>103</sup> Administramos heparina sódica intravenosa ajustada al peso, para mantener un tiempo de coagulación activada mayor a 250 segundos y empleamos catéteres guía de 6F-8F sin agujero terminal, así como guías coronarias habituales (0.014'') para pasar a través del *stent* evaluado y permitir el avance de la sonda óptica.

Previa a la introducción de la sonda óptica en el catéter guía, se realizó su calibrado (*z-offset*) siguiendo las especificaciones del fabricante.

Posteriormente, tras el sondaje del ostium coronario con un catéter guía seleccionado en base a las características anatómicas de la raíz aórtica y la disposición de los ostiums coronarios, se introducía una guía coronaria convencional en la arteria coronaria sobre la que se avanzaba la sonda de imagen según la técnica *over the wire*. Los marcadores radiopacos situados en el extremo distal de la sonda óptica permitían posicionar el núcleo óptico distalmente al segmento a evaluar (figuras 13 y 14).



**Figura 13.** Detalle del montaje de la sonda óptica sobre una guía coronaria estándar. Se aprecian los diferentes componentes de la porción distal de la sonda así como la distancia existente entre ambas marcas radiopacas y entre la proximal y el núcleo óptico.



**Figura 14.** Evaluación mediante OCT de un *stent* localizado en la arteria descendente anterior media. El núcleo óptico no es visible mediante fluoroscopia y se sitúa 5mm proximal a la marca radiopaca proximal. La ubicación distal de la marca radiopaca proximal en relación al segmento coronario que se va a evaluar permite situar correctamente el núcleo óptico y la adquisición de imágenes de la totalidad del *stent*.

Tras la colocación del catéter en la posición adecuada del segmento coronario a evaluar, se desplazaba la sangre usando una técnica no oclusiva mediante la inyección continua de contraste isoosmolar impulsado por una bomba de inyección automática (Mark-V ProVis, Medrad, Inc., Indianola,

Pennsylvania, Estados Unidos) a una velocidad de infusión de 3-4ml/s, a través del catéter guía.

La retirada del núcleo óptico de la sonda se programó a una velocidad fija de 20mm/s y se iniciaba justo en el momento en el que la sangre de la arteria coronaria había sido desplazada por la entrada del contraste radiopaco, deteniéndose cuando el núcleo de obtención de imagen alcanzaba el catéter guía.

Los datos conseguidos de esta manera, se almacenaron digitalmente como imágenes en formato nativo tanto en la consola (C7-XR™ Coronary Imaging system) como en el disco duro de la estación de trabajo *off-line*.

### **3.3.2. Terminología**

Para la correcta evaluación de las imágenes adquiridas, y de manera previa al análisis de datos se establecieron las siguientes definiciones:

Fotograma: Imagen de OCT resultante de la integración y procesamiento de la información aportada por la sonda óptica y que se corresponde con un corte axial realizado en un punto determinado del segmento coronario (figura 15).

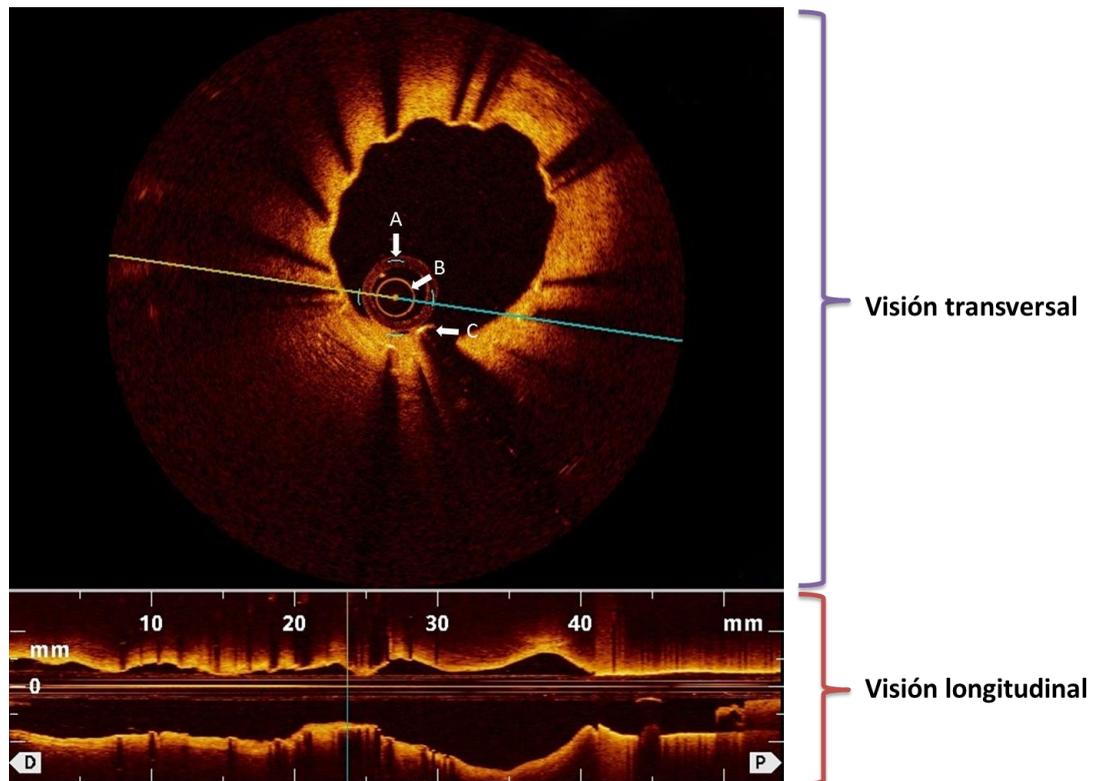
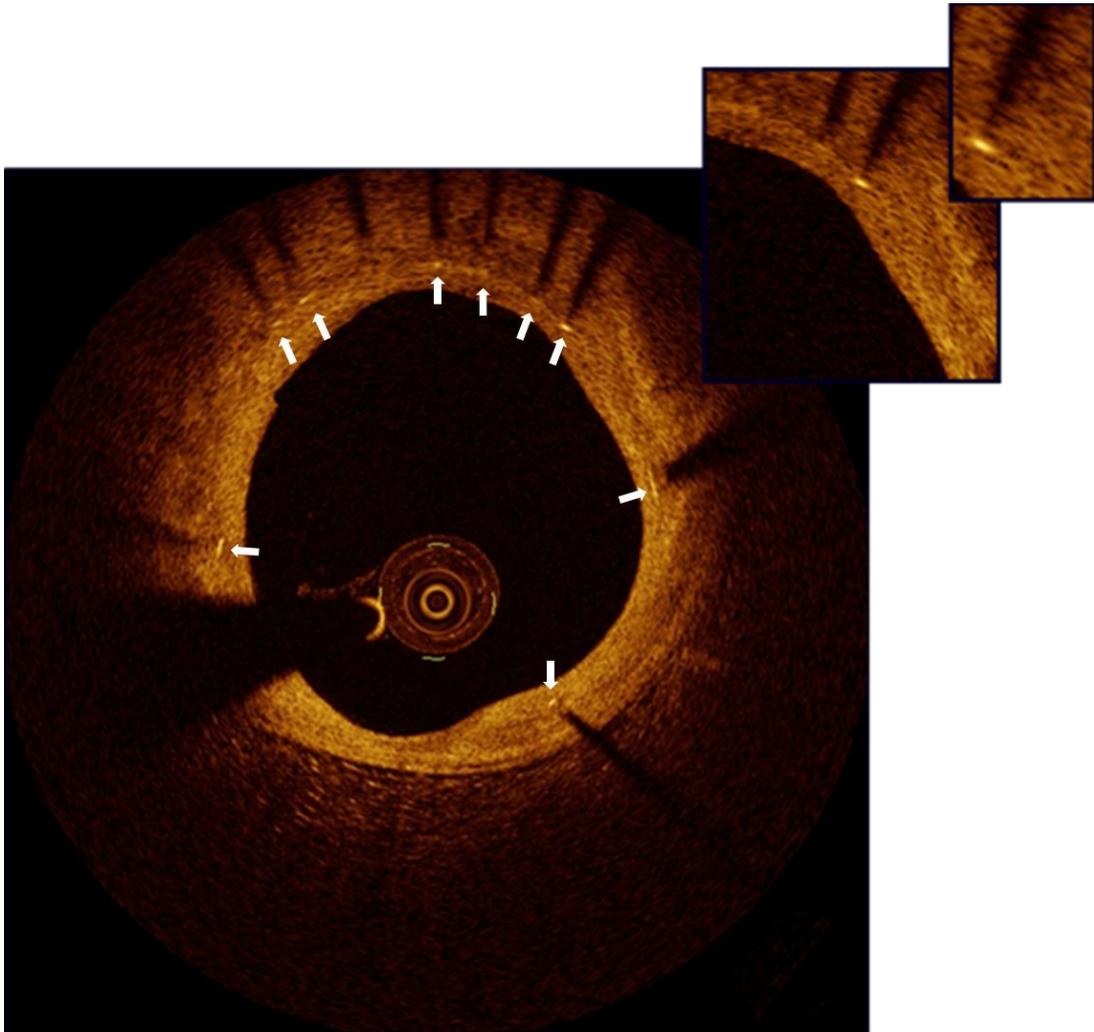


Figura 15. Fotograma de OCT donde se pueden apreciar dos porciones bien diferenciadas. La porción inferior se corresponde con la visión longitudinal del vaso coronario resultante de la retirada de la sonda óptica. La porción superior corresponde a la imagen axial del vaso coronario en un punto concreto de todo el trayecto de retirada de la sonda óptica. También se han señalado mediante flechas, la sonda óptica (A), la fibra óptica (B) y la guía coronaria (C).

**Strut.** Estructura con superficie altamente reflectante (aspecto de metal), que característicamente deja una sombra acústica posterior y de dirección perpendicular a la luz del vaso (figura 16).

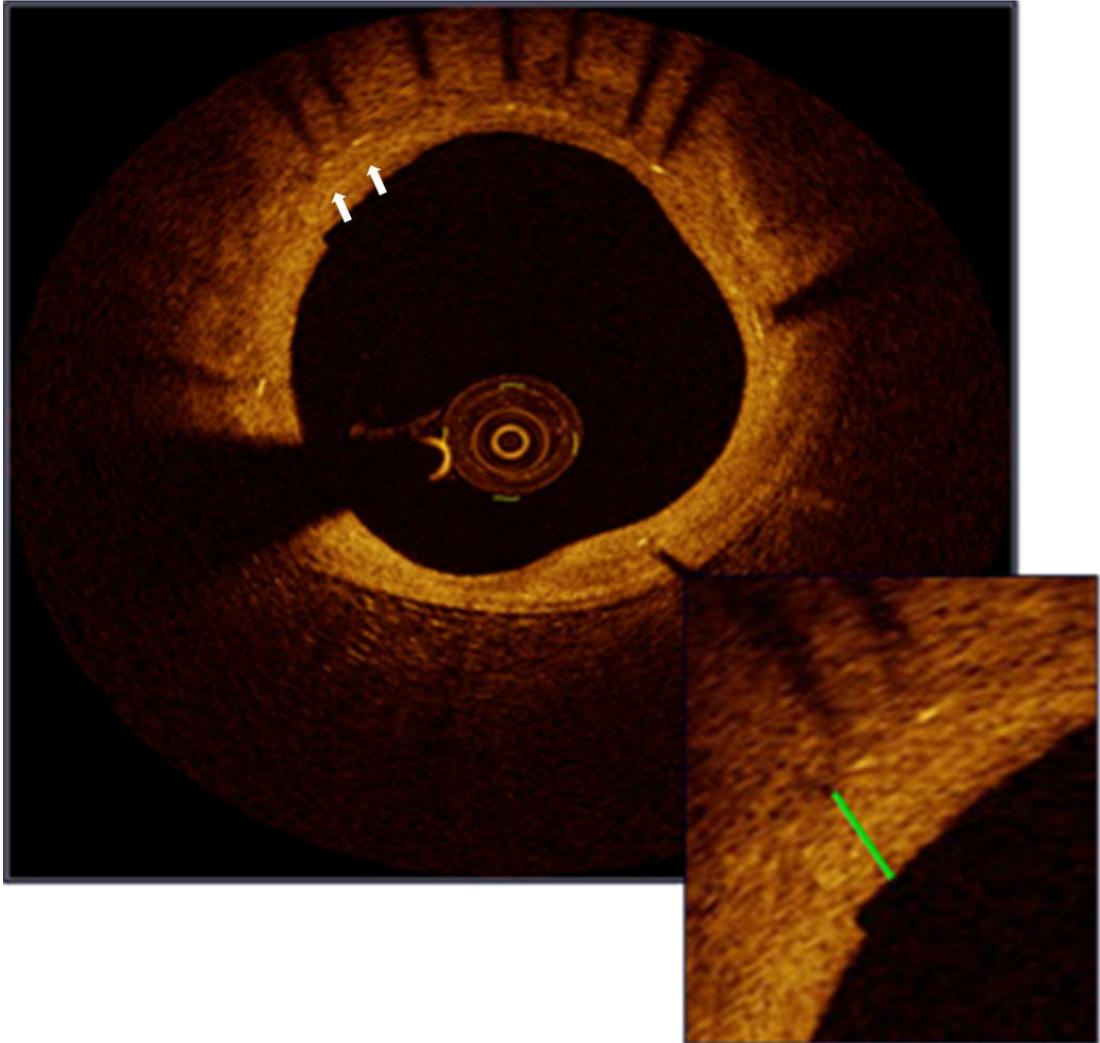


**Figura 16.** En este fotograma los *struts* se han identificado mediante flechas. Característicamente aparecen como estructuras reflectantes que dejan sombra acústica posterior y de dirección perpendicular a la luz del vaso.

Los *struts*, a su vez, fueron clasificados en tres categorías independientes y mutuamente excluyentes:

✓ *Strut cubierto* (figura 17): Aquel que presenta una capa de tejido homogéneo en su superficie endoluminal identificable mediante OCT. La resolución axial de 10-15 $\mu$ m de este sistema permite identificar como cubiertos

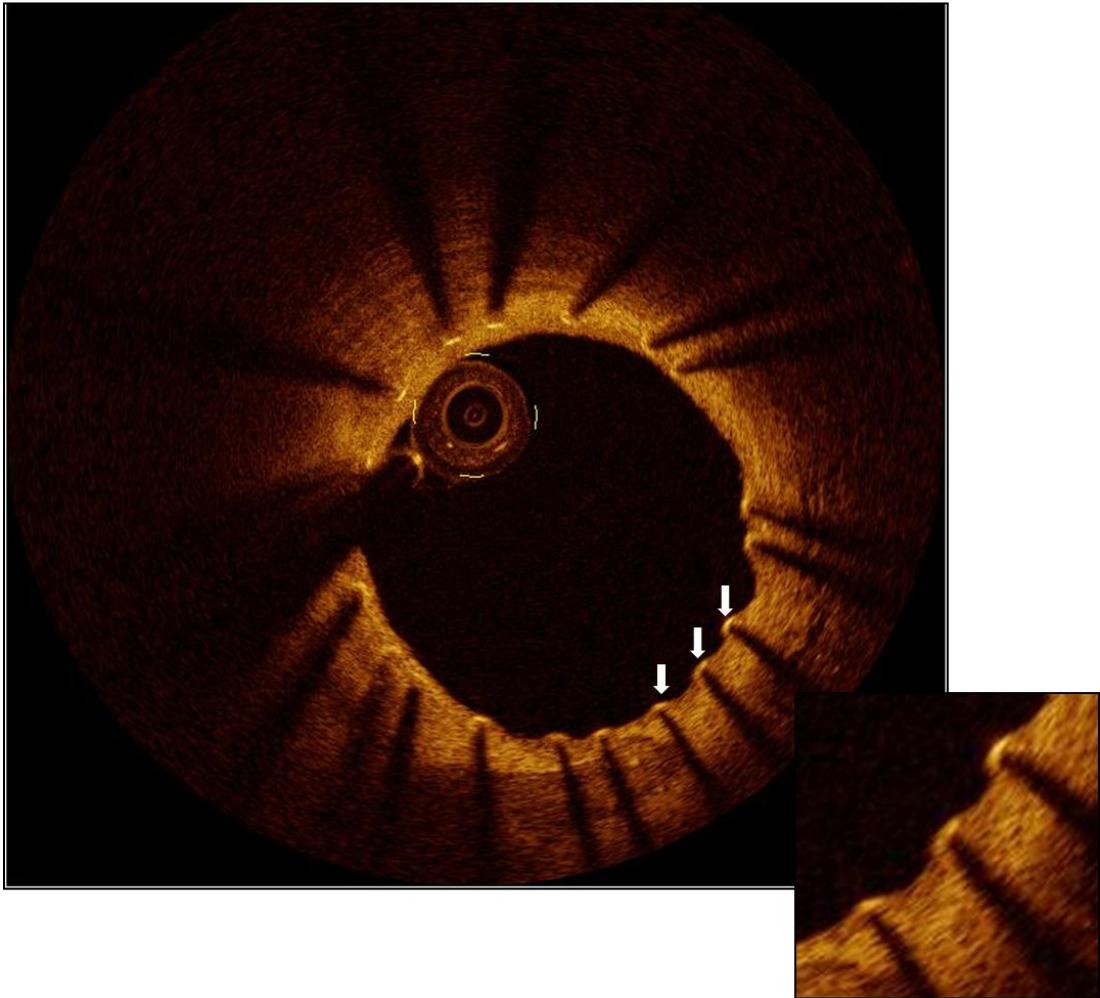
aquellos *struts* que presentan un espesor de tejido neointimal superior a ese valor.



**Figura 17.** Fotograma de OCT, donde se han identificado mediante flechas dos *struts* cubiertos. Se presenta una imagen ampliada de los mismos, en la que se puede identificar claramente una capa de tejido homogéneo que cubre sus superficies endoluminales (línea verde).

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

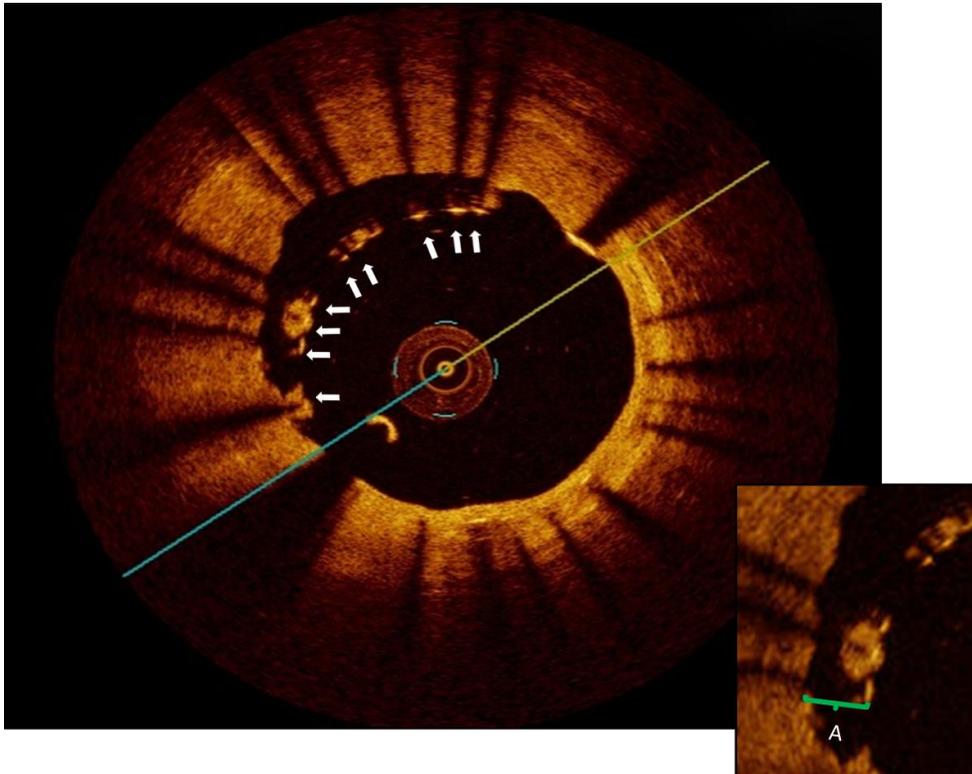
✓ *Strut descubierto* (figura 18): Aquel en el que no se puede identificar mediante OCT la presencia de una capa de tejido homogéneo en su superficie endoluminal.



**Figura 18.** Fotograma de OCT, donde se señalan mediante flechas tres *struts* descubiertos. Se presenta una imagen ampliada de los mismos, en la que no se puede identificar la presencia de tejido que cubra su superficie endoluminal.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

✓ Strut mal aposcionado (figura 19): Debido a la limitada capacidad de penetración del haz de luz de esta técnica a través del metal, para definir *strut* mal aposcionado tuvimos en consideración el grosor del cuerpo metálico y el polímero que caracterizan a cada uno de los tres modelos de *stent* analizados en nuestro estudio. Los valores utilizados para cada modelo fueron: Cypher™ → 160µm, Taxus™ → 130µm y Xience V™ → 90µm. De esta manera, se definió como *strut* mal aposcionado aquel en el que la distancia desde su superficie endoluminal hasta la luz del vaso era mayor que la suma del grosor del metal y del polímero que lo componen.



**Figura 19.** Fotograma de OCT de un *stent* Taxus™, donde se han identificado mediante flechas la presencia de *struts* mal aposcionados. Se presenta una imagen ampliada de los mismos, donde A representa una distancia mayor a la suma del grosor del cuerpo metálico y del polímero característico de este modelo de *stent*.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

Región de interés (figura 20): Segmento coronario existente entre el primer y el último fotograma que muestra *struts* visibles.

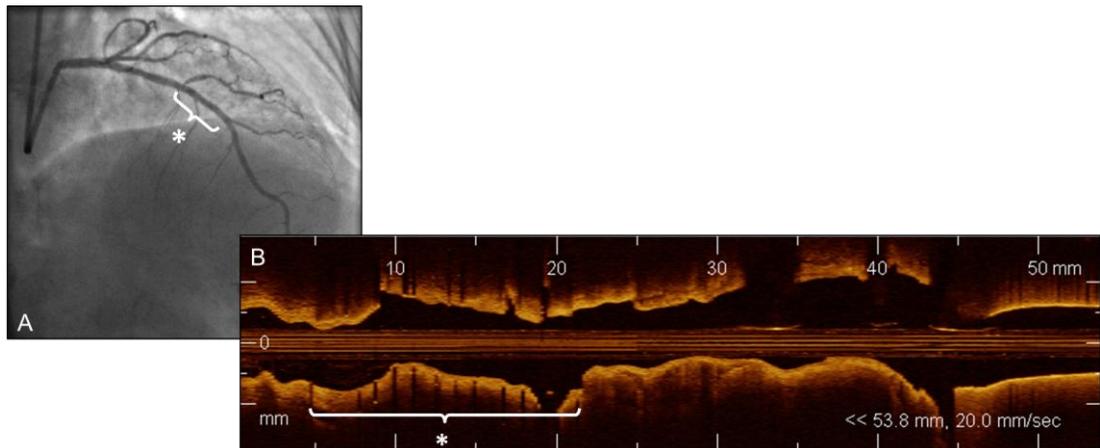


Figura 20. Ejemplo de región de interés de un *stent* farmacoactivo implantado en el segmento medio de la arteria descendente anterior. En la imagen angiográfica (A) el asterisco señala la localización del *stent*. En la imagen de OCT (B), el asterisco señala la región de interés, comprendida por el primer y el último fotograma que contienen *struts* visibles.

### 3.3.3. Análisis de imágenes de tomografía de coherencia óptica

El análisis de las imágenes de OCT fue llevado a cabo por un único operador con experiencia en esta técnica y en el análisis de imágenes de OCT, que desconocía a qué modelo de *stent* pertenecían las imágenes evaluadas.

La retirada automática de la sonda óptica a una velocidad programada de 20mm por segundo permitió obtener 5 fotogramas por milímetro, resultando en una distancia entre fotogramas de 200 $\mu$ m (figura 21). Se

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

analizaron cada una de los fotogramas conseguidos correspondientes a imágenes axiales del *stent*.

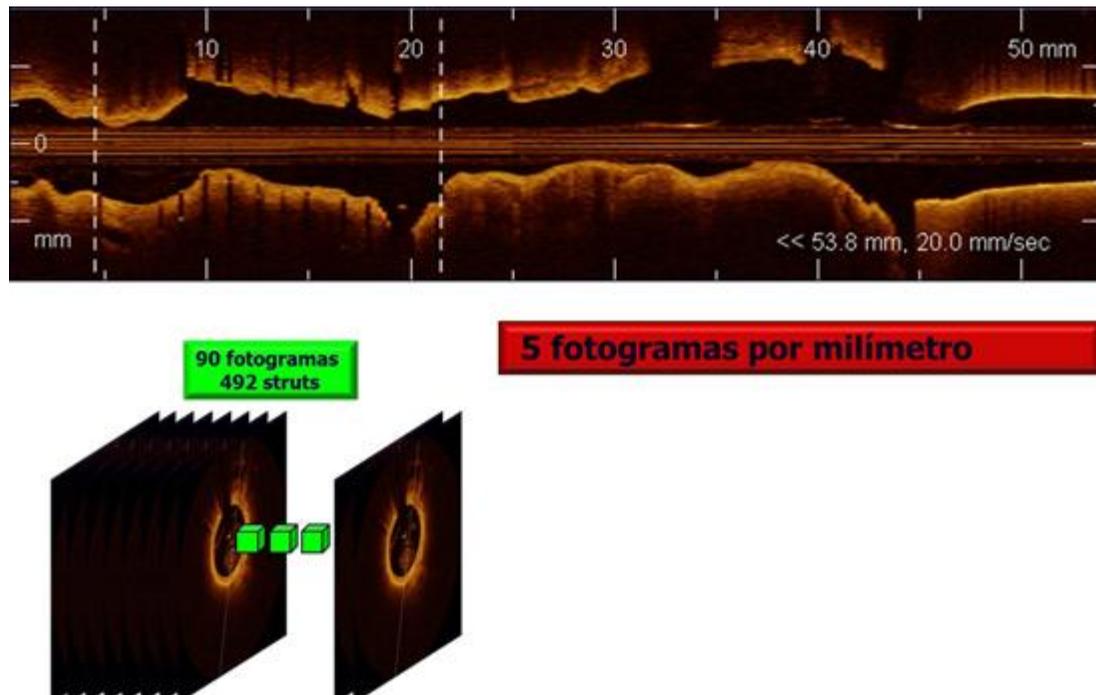


Figura 21. Ejemplo ilustrativo de la sistemática de análisis de un *stent* farmacoactivo de 18mm. La región de interés está delimitada por las líneas discontinuas. La programación de la velocidad de retirada de la sonda óptica en 20mm/s permitió obtener 90 fotogramas en los que pudieron ser analizados 492 *struts*.

En cada fotograma se cuantificaron el número total de *struts*, el número de *struts* cubiertos, el número de *struts* descubiertos y el número de *struts* mal aposicionados. De la misma manera, en cada uno de los *struts* visibles se midió el grosor neointimal, entendiendo como tal la distancia existente entre el punto medio de la superficie endoluminal del *strut* y la luz del vaso (figura 22).

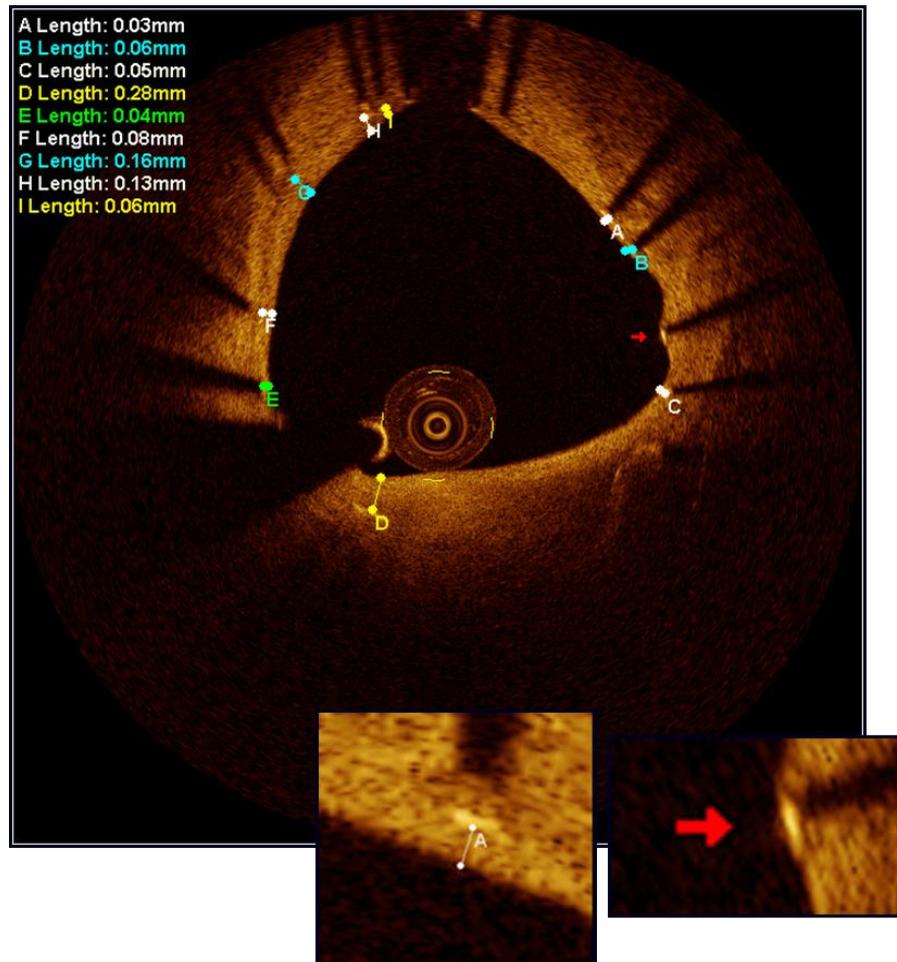


Figura 22. Fotograma en el que se han contabilizado un total de 10 *struts*, de los cuales 1 ha sido identificado como descubierto (señalado por la flecha). En el margen superior izquierdo de la imagen aparecen un total de 9 mediciones, que se corresponden con los grosores neointimales de los *struts* identificados como cubiertos. En la parte baja de la imagen se presenta a mayor escala la medición del grosor neointimal de un *strut* cubierto (A), así como el *strut* identificado como descubierto.

### 3.3.4. Análisis de la variabilidad intraobservador

Se realizó una valoración de la variabilidad intraobservador con respecto al número de *struts* cubiertos, descubiertos y mal aposicionados contabilizados

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

por fotograma evaluado. Para ello, tras completar el análisis por OCT de todos los *stents* de la muestra, se seleccionaron al azar 5, que a su vez contenían un total de 495 fotogramas. De todos estos fotogramas se tomaron al azar 50 (10 fotogramas de cada *stent*) mediante aleatorización electrónica. Estos 50 fotogramas se volvieron a analizar por el mismo evaluador.

### 3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión que fueron aplicados en este estudio hacen referencia a las características clínicas del paciente así como a las propias del segmento coronario evaluado y al proceso de adquisición de imágenes de OCT.

No fueron incluidos aquellos pacientes que eligieron no participar y no dieron su consentimiento informado. Tampoco fueron incluidos los pacientes que previamente habían sido intervenidos quirúrgicamente mediante cirugía de revascularización coronaria a los que con posterioridad, por haber sufrido estenosis del injerto, se les revascularizó con alguno de los *stents* farmacoactivos evaluados. Por último, tampoco fueron incluidos aquellos pacientes que tenían más de un tipo de *stent* de los tres modelos evaluados.

En relación a los *stents* y al proceso de adquisición de imágenes, no fueron incluidos en el estudio aquellos que presentaban reestenosis en la evaluación angiográfica inicial realizada de manera previa a la adquisición de imágenes de OCT. Tampoco fueron incluidos los *stents* que no pudieron ser correctamente o completamente analizados mediante OCT por presentar alguna de las siguientes características o hallazgos durante el proceso de adquisición de imágenes:

- *Stents* utilizados para tratar reestenosis de *stents* previos.
- *Stents* asociados a aneurisma de la arteria coronaria.
- Situación ostial del *stent* en el tronco de la arteria coronaria izquierda.
- *Stents* solapados (figura 23).

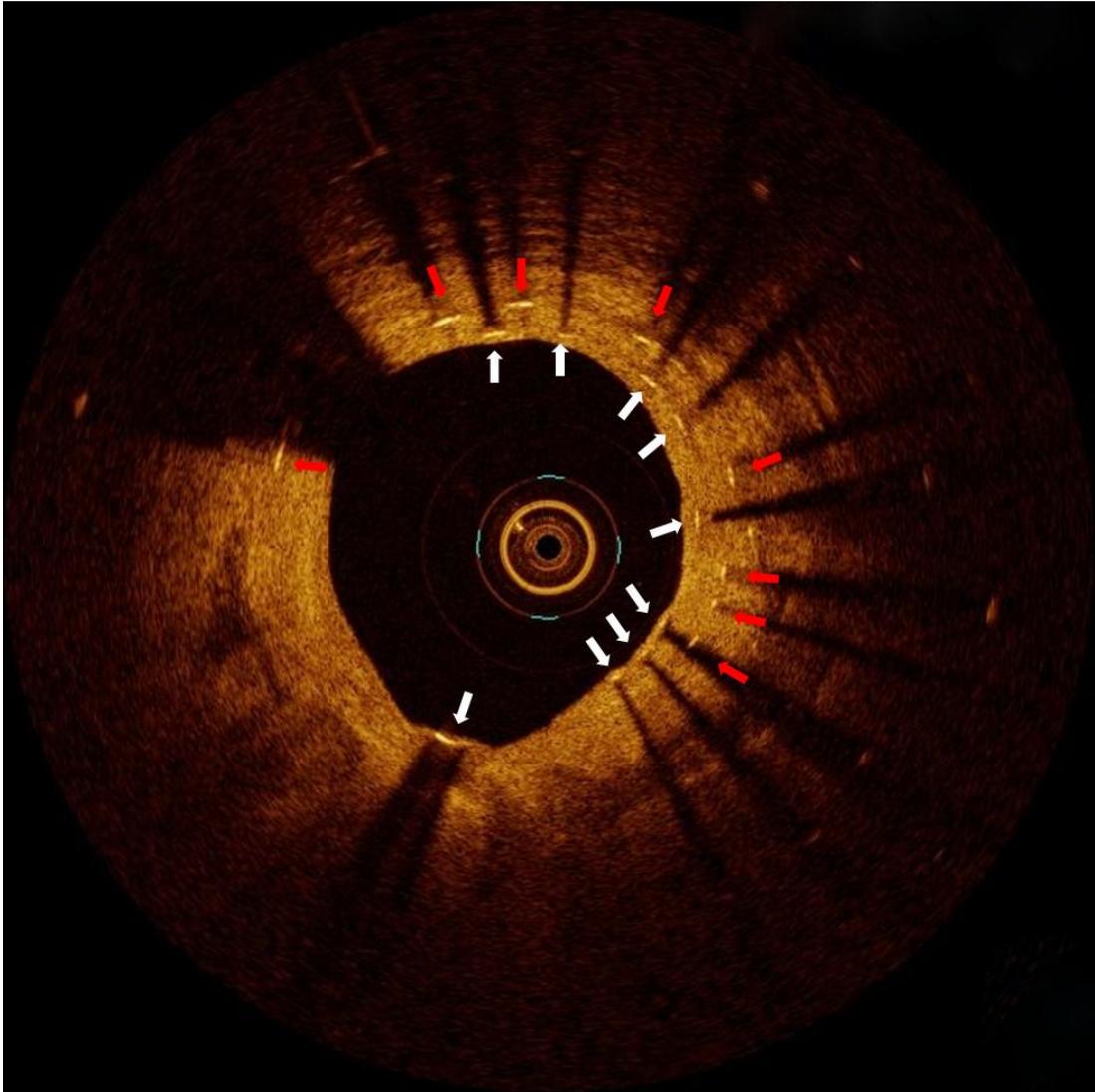
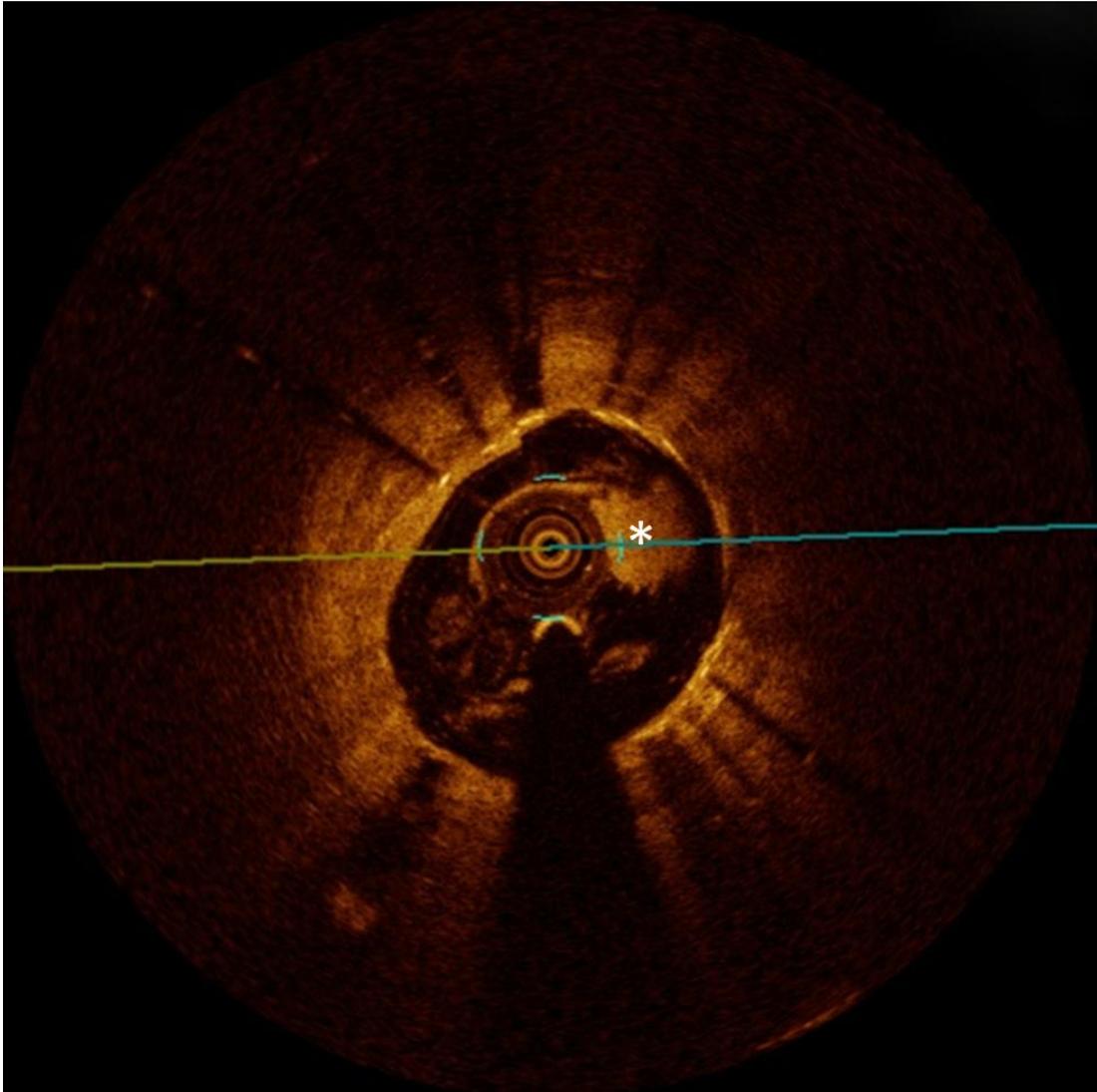


Figura 23. Fotograma que muestra la presencia de una doble corona de *struts* resultante del solapamiento entre dos *stents* farmacoactivos. Los *struts* pertenecientes a cada uno de los *stents* han sido identificados mediante flechas de color blanco o rojo respectivamente.

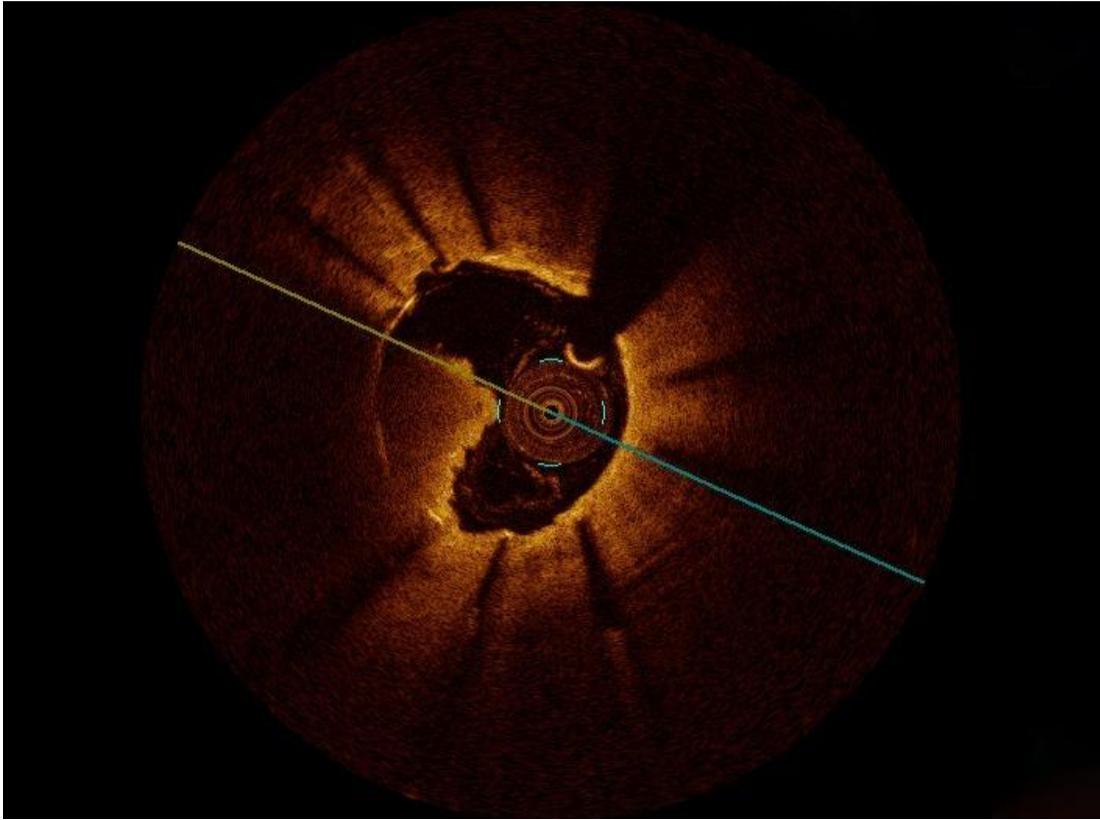
- Inadecuado lavado de la sangre de la luz del vaso (figura 24).



**Figura 24.** Artefacto (\*) producido por el lavado inadecuado de la sangre dentro del vaso coronario durante la retirada de la sonda óptica que dificulta la correcta caracterización de los *struts*.

- Artefactos derivados de las limitaciones de la propia técnica, que dificultaran la correcta visión y caracterización de los *struts* (artefacto de saturación, artefacto de plegamiento, etc.).
- Presencia de material intracoronario diferente a la sangre que dificultara la correcta visión y caracterización de los *struts* (figura 25).

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*



**Figura 25.** Presencia de material trombótico en la luz del vaso arterial coronario que dificulta la caracterización de los *struts*.

Por último, tampoco fueron incluidos los *struts* localizados en la entrada de bifurcaciones coronarias, por considerar que en esta situación la definición de mala aposición no es aplicable. De esta manera, no se consideraron para el análisis aquellos *struts* enfrentados a un ramo lateral y contenidos entre el primer y último fotograma en el que el contorno del vaso principal estaba distorsionado por la salida de la bifurcación (figura 26).

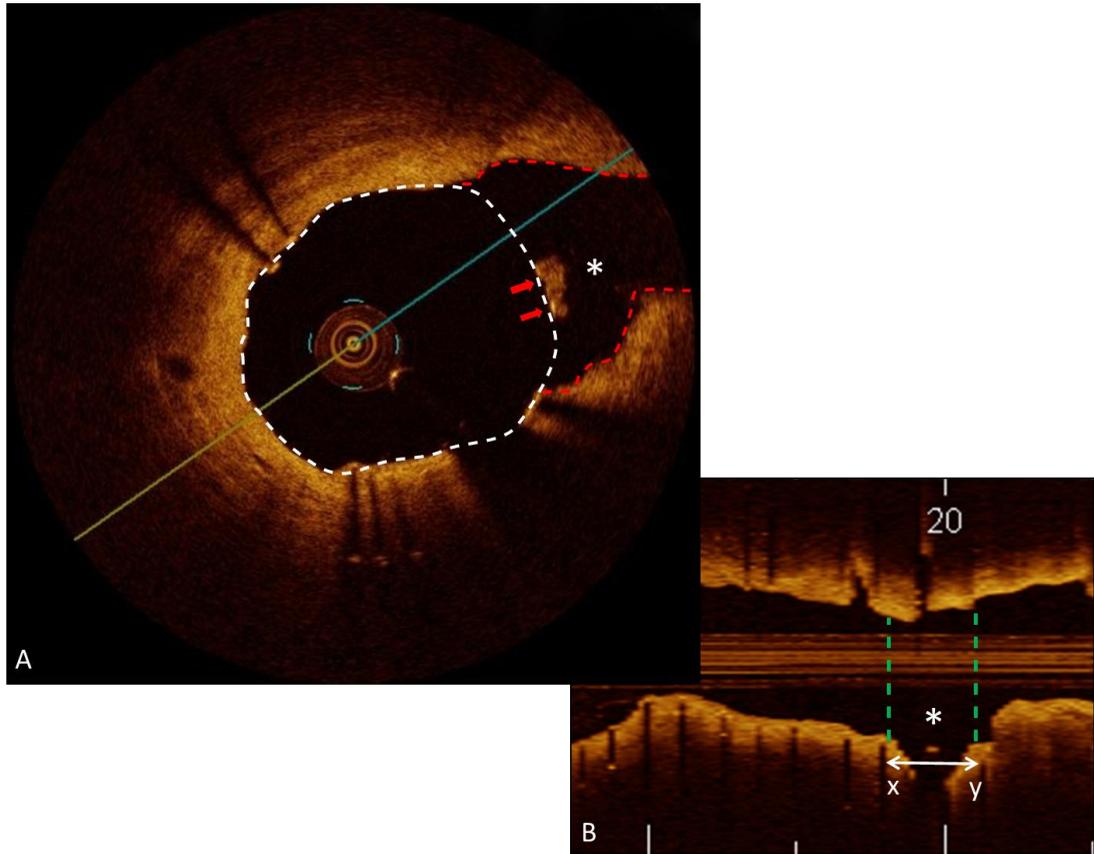


Figura 26. Ejemplo de *struts* localizados en una bifurcación. El panel A representa la visión axial de un fotograma de OCT donde los *struts* localizados en la entrada del ramo lateral han sido señalados por las flechas rojas. El asterisco identifica el comienzo de la bifurcación. La línea discontinua blanca señala el contorno normal del segmento coronario que está siendo evaluado. Las líneas discontinuas rojas representan la distorsión del contorno del vaso principal provocada por la salida del ramo lateral. El panel B se corresponde con la imagen longitudinal del segmento coronario evaluado, donde el asterisco identifica la salida del ramo lateral y las líneas verdes discontinuas el primer y el último fotograma (x e y respectivamente) en el que el contorno del segmento evaluado está distorsionado por la presencia del ramo lateral.

### 3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Dada la naturaleza exploratoria del estudio y las limitaciones impuestas por el tiempo asignado a la inclusión de sujetos y recogida de datos, no se realizó un cálculo formal del tamaño de muestra. Apoyándonos en la bibliografía previa, se consideró adecuado un mínimo de 20 *stents* evaluados por grupo.

La **variable principal** del estudio considerada fue el porcentaje de *struts* por *stent* descubiertos o mal aposicionados entre los tres modelos de *stent* farmacoactivo analizados. Otras **variables secundarias** de interés analizadas fueron el porcentaje de *struts* por *stent* descubiertos, el porcentaje de *struts* mal aposicionados y el grosor medio neointimal entre los tres modelos de *stent* comparados.

Las variables clínicas recogidas fueron:

- Edad y sexo
- Tiempo transcurrido en meses desde la implantación del *stent*
- Historia de factores de riesgo cardiovascular clásicos: diabetes mellitus hipertensión arterial, dislipemia, hábito tabáquico e historia familiar de cardiopatía isquémica
- Tratamiento médico: fármacos antiagregantes/anticoagulantes,  $\beta$ -bloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno/antagonistas del receptor de la angiotensina (IECA/ARA II) y antagonistas aldosterónicos
- Motivo de reevaluación angiográfica:
  - ✓ angina inestable/infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

- ✓ angina estable no controlada con medicación o con prueba de detección de isquemia de mal pronóstico
- ✓ infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- ✓ evaluación hemodinámica y angiográfica previa a cirugía valvular o implante percutáneo de prótesis aórtica
- Motivo de implante del *stent* evaluado:
  - ✓ angina inestable/infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
  - ✓ angina estable no controlada con medicación o con prueba de detección de isquemia de mal pronóstico
  - ✓ infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- Presencia de enfermedad multivaso
- Enfermedad de tronco coronario izquierdo
- Fracción de eyección determinada por angiografía en el momento de la reevaluación angiográfica
- Número de *stents* evaluados por paciente

Las variables angiográficas consideradas fueron:

- Variables angiográficas basales:
  - ✓ localización arterial coronaria de la lesión. Se consideraron cuatro posibles localizaciones: tronco coronario izquierdo, arteria descendente anterior, arteria coronaria derecha y arteria circunfleja.
  - ✓ longitud de la lesión

- ✓ diámetro de referencia del segmento coronario tratado
  - ✓ mínimo diámetro luminal de la lesión
  - ✓ porcentaje de estenosis de la lesión
  - ✓ mínimo diámetro luminal post-tratamiento de la lesión
  - ✓ porcentaje de estenosis post-tratamiento de la lesión
  - ✓ diámetro de *stent*
  - ✓ longitud de *stent*
  - ✓ presión de inflado
  - ✓ implante directo de *stent*/predilatación de la lesión
- Variables angiográficas en el seguimiento (reevaluación angiográfica previa a la adquisición de imágenes de OCT):
- ✓ diámetro de referencia del segmento coronario reevaluado
  - ✓ mínimo diámetro luminal del segmento coronario reevaluado
  - ✓ porcentaje de reestenosis residual

Los valores cuantitativos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar. Los valores cualitativos se presentaron como porcentajes. Para comparar variables cualitativas se usó el test de Chi-cuadrado, utilizándose el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Se empleó el análisis de varianza de un factor para comparaciones de variables cuantitativas entre 3 grupos, utilizándose el test de Kruskal Wallis cuando los datos no siguieron una distribución ajustada a la normalidad. Para la valoración de la variabilidad intraobservador en el número de *struts* cubiertos, descubiertos y mal aposicionados por fotograma, se utilizó el estadístico Tau-b de Kendall. El

ánalisis de las variables principal y secundaria del estudio se realizó mediante ecuaciones de estimación generalizadas con el paciente como variable de identificación, el *stent* como efecto intra-sujeto, el tipo de *stent* como factor fijo y el número de *struts* por *stent* como covariable.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico de los datos se empleó el programa IBM® SPSS® Statistics versión 19.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Durante el período de recogida de datos se incluyeron un total de 40 pacientes. Trece de estos pacientes habían sido tratados con el modelo Xience V™, otros 13 pacientes recibieron el *stent* Taxus™ y por último, 14 pacientes el *stent* Cypher™.

La inclusión de estos sujetos permitió el análisis de un total de 66 *stents*, 21 *stents* Xience V™, 22 *stents* Taxus™ y 23 *stents* Cypher™.

La distribución de las características clínicas de los pacientes, clasificados en tres grupos en función del modelo de *stent* con el que fueron tratados, fue muy similar y homogénea entre ellas (tabla 1). La mayoría fueron hombres y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos fue elevada. La mayor parte seguían un tratamiento cardiológico completo.

Como era esperable en el caso del *stent* liberador de everolimus, debido a que se trata de un *stent* de segunda generación y lleva menos tiempo disponible para su uso en el intervencionismo coronario, el tiempo desde la implantación de este *stent* fue significativamente inferior al de los otros dos *stents* evaluados.

En la tabla 2 y 3 se recogen las características angiográficas basales de los segmentos coronarios tratados con alguno de estos tres modelos de *stent*, así como los resultados de la reevaluación angiográfica previa a la adquisición de las imágenes de OCT. Como se aprecia en ellas, no hubo diferencias en las variables analizadas entre los tres modelos de *stent*. De la misma manera la longitud y los diámetros de los *stents* evaluados fue similar entre ellos.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Global	Xience™	Taxus™	Cypher™	p
	(n=40)	(n=13)	(n=13)	(n=14)	
<b>Edad (años)</b>	64 ± 10	64 ± 14	64 ± 10	63 ± 10	0,91
<b>Sexo masculino</b>	29 (72,5)	7 (53,9)	12 (92,3)	10 (71,4)	0,09
<b>Tiempo desde el implante (meses)</b>	39 ± 21,0	24,9 ± 9,4	49,2 ± 23,0	43,3 ± 22,9	0,004
<b>Diabetes mellitus</b>	17 (42,5)	5 (38,5)	5 (38,5)	7 (50)	0,78
<b>Hipertensión arterial</b>	27 (67,5)	9 (69,2)	8 (61,5)	10 (71,4)	0,91
<b>Hipercolesterolemia</b>	32 (80)	9 (69,2)	11 (84,6)	12 (85,7)	0,61
<b>Hábito tabáquico</b>	7 (17,5)	2 (15,4)	2 (15,4)	3 (21,4)	1
<b>Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica</b>	4 (10)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (14,3)	1
<b>Tratamiento médico</b>					
Antiagregantes					
✓ AAS	9 (22,5)	1 (7,7)	3 (23,1)	5 (35,7)	0,26
✓ AAS/Clopidogrel	29 (72,5)	11 (84,6)	9 (69,2)	9 (64,3)	0,55
✓ AAS/Acenocumarol	2 (5)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0,53
β-bloqueantes	37 (92,5)	12 (92,3)	12 (92,3)	13 (92,9)	1
Estatinas	33 (82,5)	11 (84,6)	10 (76,9)	12 (85,7)	0,88
IECA/ARA II	36 (90)	12 (92,3)	12 (92,3)	12 (85,7)	1
Antagonistas aldosterona	2 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1 (7,1)	1

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

<b>Motivo de implante del stent</b>					0,83
SCASEST	24 (60)	8 (61,5)	7 (53,8)	9 (64,3)	
Angina estable	2 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1 (7,1)	
SCACEST	14 (35)	4 (30,8)	6 (46,2)	4 (26,6)	
<b>Motivo de reevaluación</b>					0,92
SCASEST	25 (62,5)	7 (53,8)	8 (61,5)	10 (71,4)	
Angina estable	10 (25)	4 (30,8)	3 (23,1)	3 (21,4)	
SCACEST	1 (2,5)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	
Estudio hemodinámico	4 (10)	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,1)	
<b>Enfermedad multivaso</b>	13 (32,5)	5 (38,5)	4 (30,8)	4 (28,6)	0,91
<b>Enfermedad de tronco</b>	4 (10)	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,1)	0,83
<b>Fracción de eyección ventricular izquierda</b>	0,53 ± 0,12	0,57 ± 0,09	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,12	0,49
<b>Número de stents por paciente</b>					0,93
1 stent		6 (46,2)	5 (38,5)	7 (50)	
2 stents		6 (46,2)	7 (53,8)	5 (35,7)	
3 stents		1 (7,7)	1 (7,7)	2 (14,3)	

Variables cualitativas: número de casos seguido del porcentaje sobre el total en paréntesis. Variables cuantitativas: media ± desviación estándar. IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno/antagonistas del receptor de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

Tabla 2. Características angiográficas basales de los segmentos coronarios tratados

	Xience V <sup>TM</sup>	Taxus <sup>TM</sup>	Cypher <sup>TM</sup>	p
	(n=21)	(n=22)	(n=23)	
<b>Localización lesión coronaria</b>				0,5
Tronco coronario	1 (4,7)	1 (4,5)	1 (4,3)	
Descendente anterior	9 (42,8)	8 (36,3)	9 (39,1)	
Circunfleja	8 (38)	9 (40,9)	6 (26)	
Coronaria derecha	3 (14,2)	4 (18,1)	7 (30,4)	
<b>Longitud de lesión (mm)</b>	12,9 ± 3,2	13,4 ± 5,1	13,61 ± 5,4	0,9
<b>Diámetro de referencia del vaso (mm)</b>	2,86 ± 0,42	2,81 ± 0,26	2,84 ± 0,32	0,72
<b>Mínimo diámetro luminal (mm)</b>	0,57 ± 0,18	0,58 ± 0,21	0,56 ± 0,25	0,47
<b>Estenosis basal (%)</b>	79,6 ± 5,1	78,0 ± 6,4	80,1 ± 8,6	0,38
<b>Mínimo diámetro luminal post-tratamiento (mm)</b>	2,67 ± 0,24	2,64 ± 0,21	2,62 ± 0,26	0,53
<b>Estenosis post-tratamiento (%)</b>	6,4 ± 4,2	6,0 ± 2,3	7,1 ± 3,2	0,93
<b>Diámetro de stent (mm)</b>	2,79 ± 0,44	2,75 ± 0,32	2,81 ± 0,34	0,58
<b>Longitud de stent (mm)</b>	14,9 ± 3,4	15,7 ± 5,5	16,2 ± 4,9	0,65
<b>Presión de inflado (atm)</b>	15,8 ± 2	15,8 ± 1,7	16,0 ± 2,2	0,92
<b>Stent directo</b>	10 (47,6)	12 (54,5)	13 (56,5)	0,82

Variables cualitativas: número de casos seguido del porcentaje sobre el total en paréntesis. Variables cuantitativas: media ± desviación estándar

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

**Tabla 3. Resultados de la reevaluación angiográfica**

	<b>Xience V™</b>	<b>Taxus™</b>	<b>Cypher™</b>	<b>p</b>
	(n=21)	(n=22)	(n=23)	
<b>Diámetro de referencia del vaso (mm)</b>	2,82 ± 0,41	2,77 ± 0,26	2,80 ± 0,22	0,74
<b>Mínimo diámetro luminal (mm)</b>	2,32 ± 0,66	2,31 ± 0,71	2,30 ± 0,76	0,82
<b>Estenosis residual (%)</b>	17,1 ± 13,3	16,2 ± 15,2	17,3 ± 16,1	0,65

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar

## 4.2. DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LOS STRUTS

Se analizaron un total de 5386 fotogramas, de los cuales 1688 correspondieron a *stent* Xience V™, 1788 a *stent* Taxus™ y 1910 a *stent* Cypher™. La adquisición de estos fotogramas permitió a su vez la evaluación de 35061 *struts*. La mayoría de los *struts* estaban cubiertos, siendo bajo el porcentaje global de *struts* descubiertos y mal aposicionados. En la figura 27 se representan gráficamente la distribución global de los *struts*.

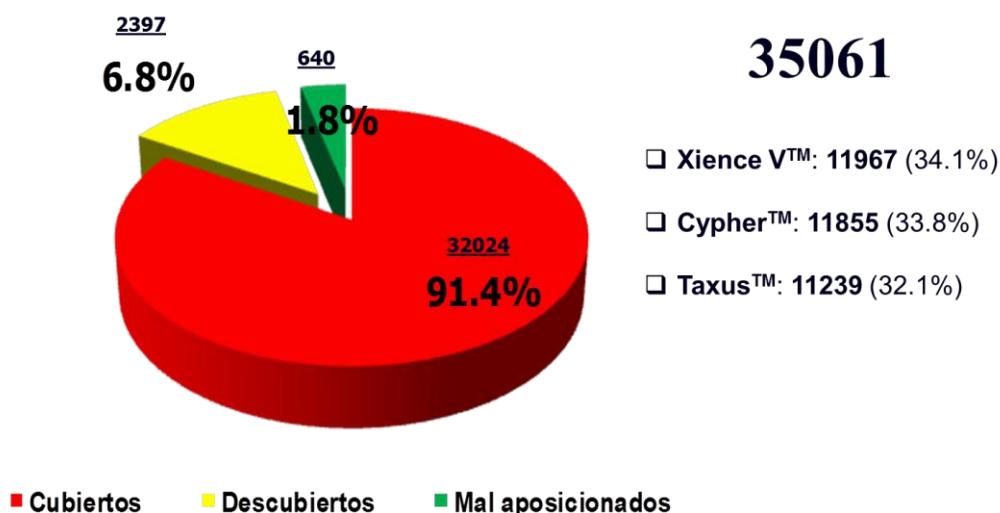


Figura 27. Distribución global de los *struts*

De la misma manera, la distribución global del porcentaje de *struts* descubiertos, mal aposicionados y descubiertos o mal aposicionados, en función del tipo de *stent* considerado se representa en las figuras 28-30.

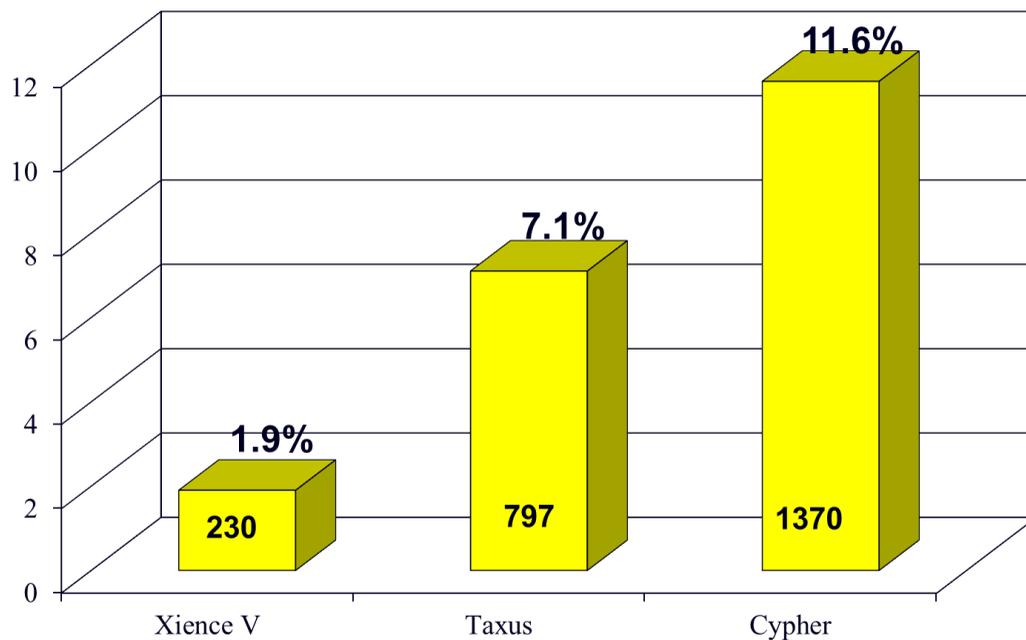


Figura 28. Distribución global de los *struts* descubiertos por modelo de *stent*

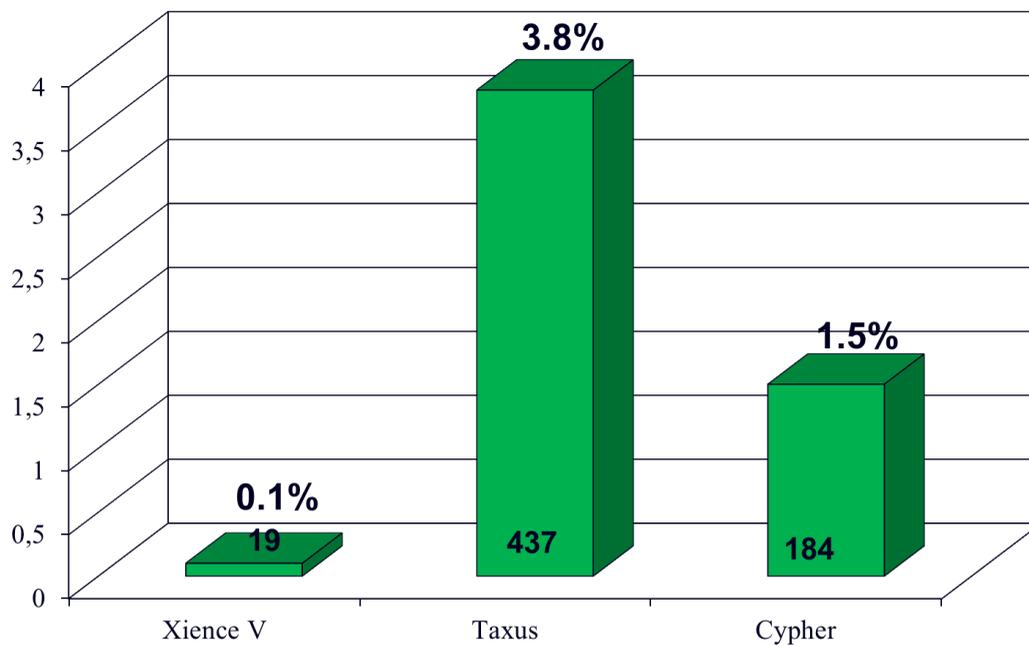
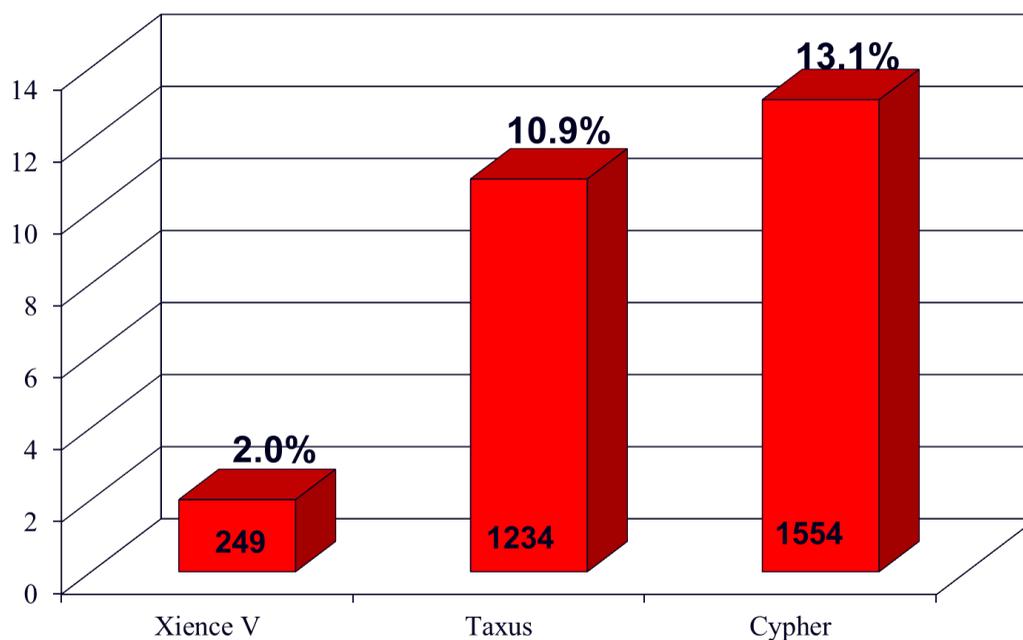


Figura 29. Distribución global de los *struts* mal apisonados por modelo de *stent*

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”



**Figura 30.** Distribución global de los *struts* descubiertos o mal aposicionados por modelo de *stent*

No obstante, si consideramos el *stent* y no a los *struts* que lo conforman, sólo se encontraron 6 *stents* con todos sus *struts* cubiertos y sin ningún *strut* mal aposicionado. De éstos *stents*, 5 eran Xience V<sup>TM</sup> y sólo uno Cypher<sup>TM</sup>.

La comparación del número de *struts* cuantificados por *stent* entre los tres tipos de *stent* no arrojó diferencias, es decir, el promedio de *struts* que pudieron ser analizados por modelo de *stent* fue similar en los tres grupos (figura 31).

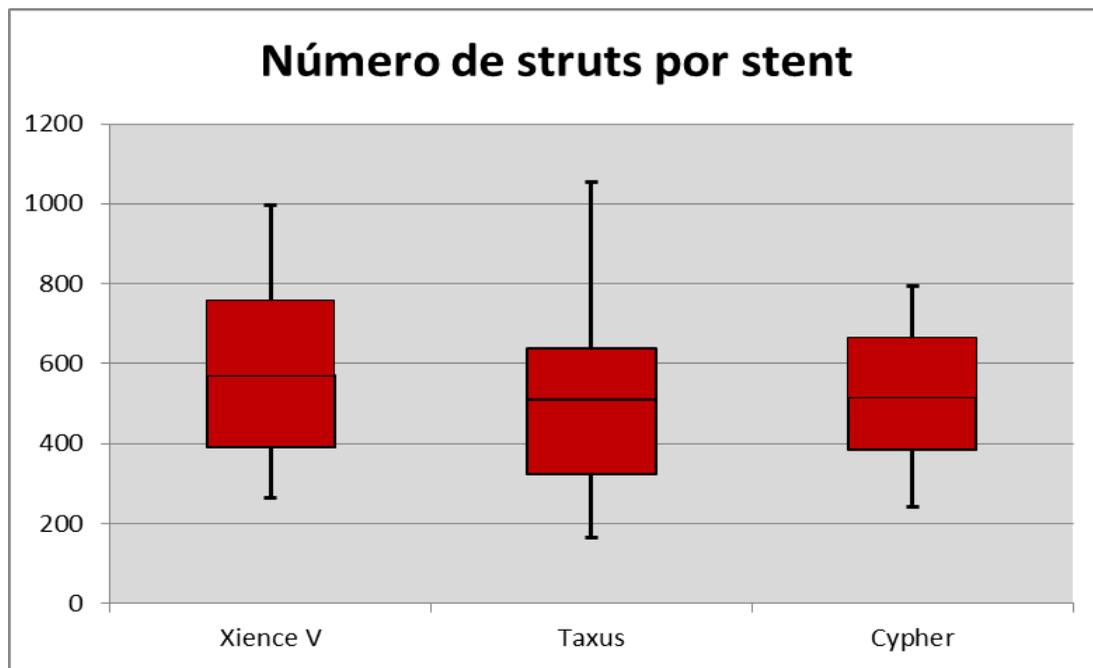


Figura 31. Representación gráfica del número de *struts* evaluados por modelo de *stent*

### 4.3. VARIABILIDAD INTRAOSERVADOR

Se observó una concordancia completa para el 96% de los fotogramas en la cuantificación de struts descubiertos, para el 74% de los fotogramas en la cuantificación de struts cubiertos (aunque sólo hubo 4 fotogramas con una diferencia mayor o igual a 2 struts) y para el 98% de los fotogramas en la cuantificación de struts mal aposicionados. La correlación entra ambas lecturas fue alta o muy alta: 0,71( $p < 0,001$ ) para el numero de struts descubiertos, 0,89 ( $p < 0,001$ ) para los struts cubiertos. No se pudo calcular para los struts mal aposicionados ya que todas las medidas iniciales eran 0 para la muestra seleccionada.

#### 4.4. RESULTADO COMPARATIVO ENTRE MODELOS DE *STENT*

Los resultados de la comparación entre los tres modelos de *stent* de la variable principal de estudio (porcentaje de *struts* descubiertos o mal aposicionados por *stent*), así como de las otras variables secundarias de interés (porcentaje de *struts* descubiertos por *stent* y porcentaje de *struts* mal aposicionados por *stent*), se presentan en la tabla 4. En ella se puede apreciar que el modelo de *stent* Xience V™ presentaba en todas las categorías un resultado tardío más favorable que los otros dos tipos de *stents* comparados, sin haber diferencias entre éstos últimos.

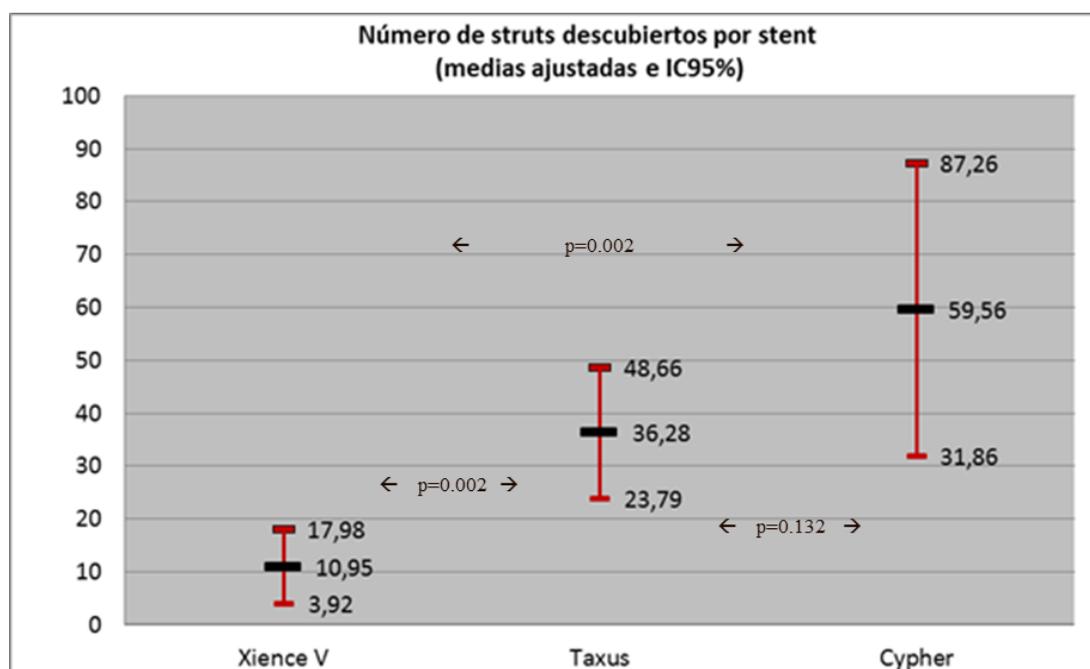
**Tabla 4. Porcentaje por modelo de *stent* de *struts* descubiertos, mal aposicionados y descubiertos o mal aposicionados**

	Medias			Diferencia de medias [IC95%]		
				p-valor		
	Cypher™ (n=23)	Taxus™ (n=22)	Xience™ (n=21)	Xience™ / Cypher™	Xience™ / Taxus™	Cypher™ / Taxus™
<b>% <i>struts</i> descubiertos</b>	0,50 (0,12)	0,32 (0,06)	0,09 (0,03)	-0,41 [-0,65; - 0,17]	-0,23 [-0,35; - 0,11]	0,18 [-0,08; 0,44]
				<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	0,172
<b>% <i>struts</i> mal aposicionados</b>	0,07 (0,02)	0,18 (0,07)	0,01 (0,00)	-0,06 [-0,1; - 0,02]	-0,17 [-0,30; - 0,03]	-0,11 [-0,25; 0,03]
				<b>0,007</b>	<b>0,028</b>	0,127
<b>% <i>struts</i> descubiertos o mal aposicionados</b>	0,57 (0,12)	0,50 (0,10)	0,10 (0,03)	-0,47 [-0,72; - 0,22]	-0,40 [-0,60; - 0,20]	0,07 [-0,23; 0,37]
				<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,649

Media (desviación estándar) con intervalo de confianza al 95% para la diferencia de medias. p-valores calculados mediante modelo de ecuaciones de estimación generalizadas con el paciente como variable de identificación, el *stent* como efecto intra-sujeto, el tipo de *stent* como factor fijo y el número de *struts* por *stent* como covariable (ajuste por Sidak para comparaciones múltiples). En negrita se muestran las diferencias significativas al 95%.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

De forma gráfica y más representativa, estos resultados se presentan en las figuras 32-34, pero en lugar de considerar el porcentaje de *struts* por *stent* analizado, se ha presentado el número absoluto de *struts* por *stent* con las características ya mencionadas: número de *struts* descubiertos por *stent*, número de *struts* mal posicionados por *stent* y número de *struts* descubiertos o mal posicionados por *stent*. En la figura 35 se presenta una composición de imágenes que ilustra los hallazgos encontrados en la comparación entre modelos de *stent*.



**Figura 32.** Representación gráfica de la distribución de los *struts* descubiertos entre los tres modelos de *stent* evaluados

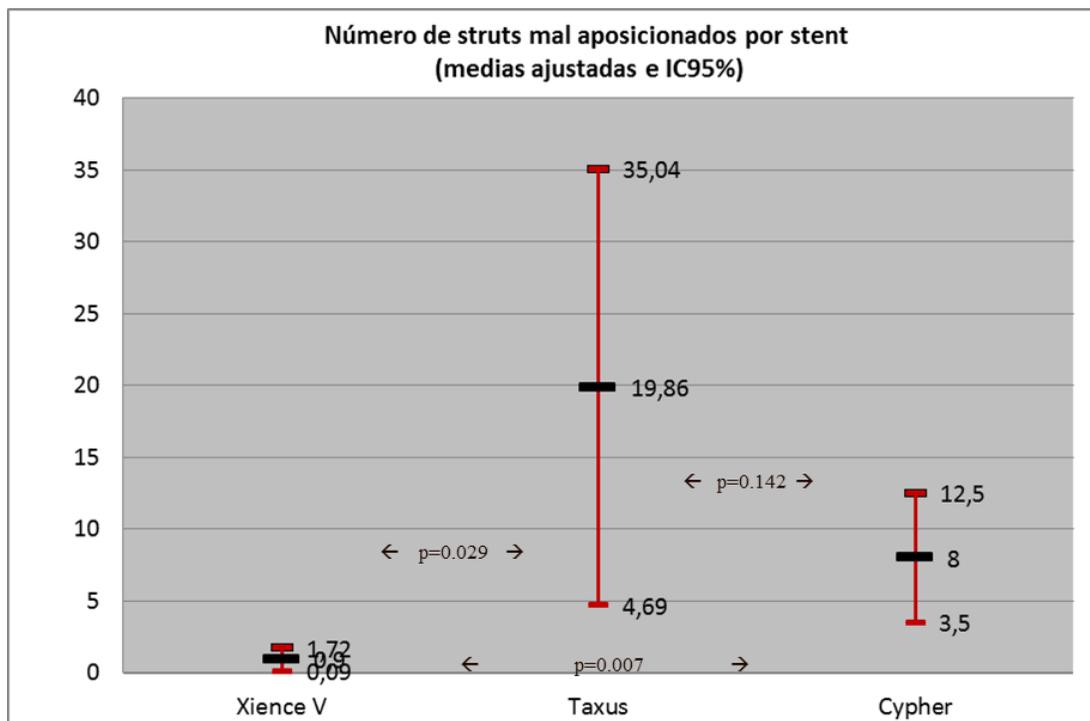
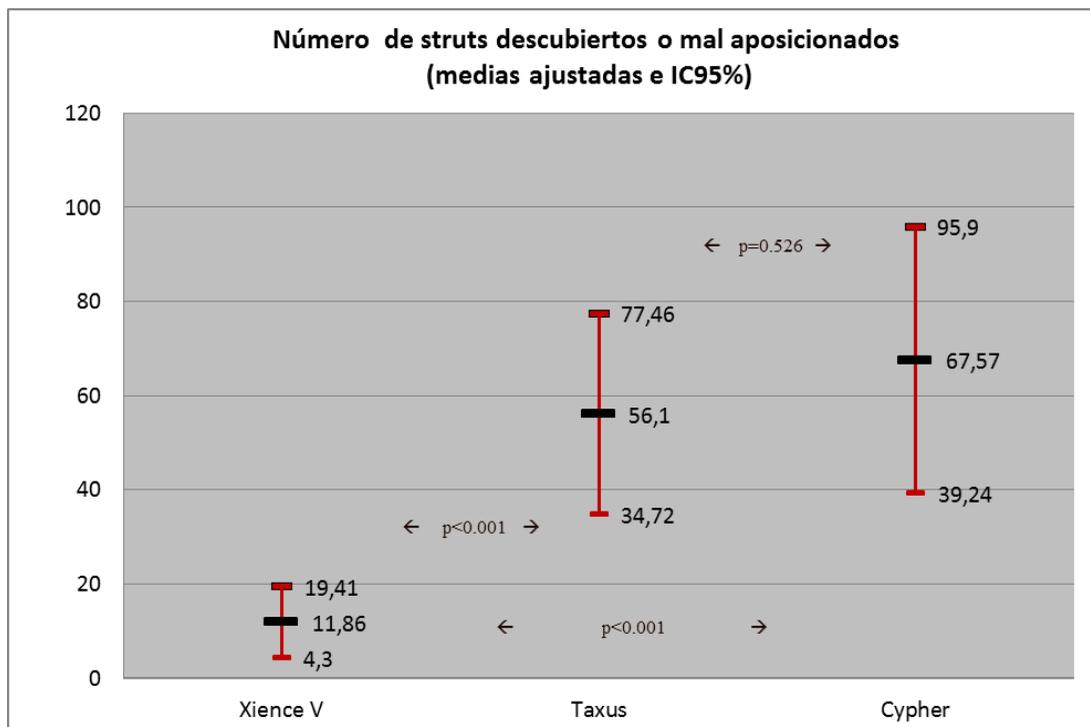


Figura 33. Representación gráfica de la distribución de los *struts* mal posicionados entre los tres modelos de *stent* evaluados



**Figura 34.** Representación gráfica de la distribución de los *struts* descubiertos o mal apisonados entre los tres modelos de *stent* evaluados

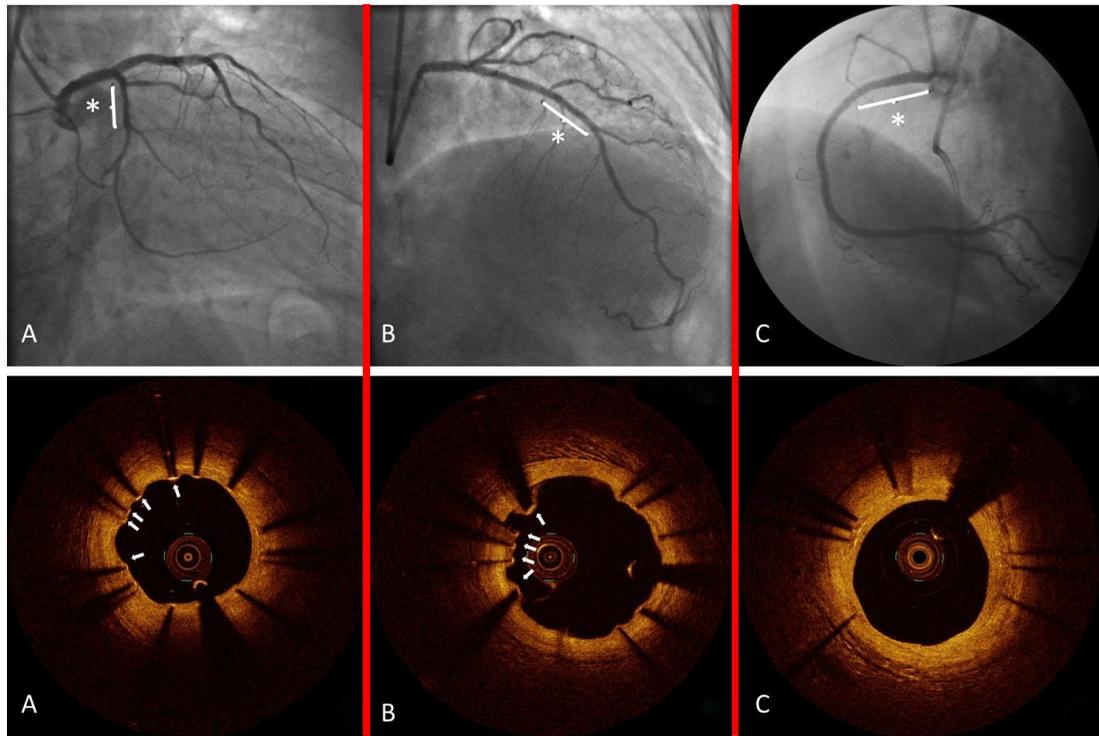
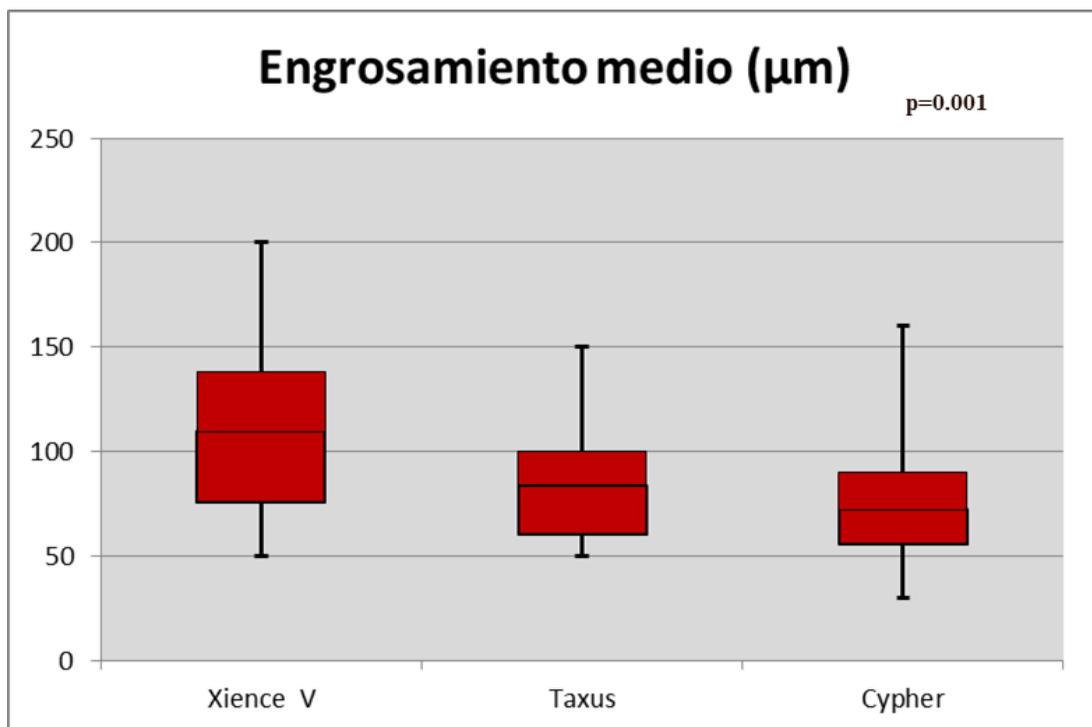


Figura 35. Ilustración que ejemplifica las diferencias encontradas en los patrones de neoendotelización tardía entre los tres modelos de *stent* comparados. Las imágenes superiores representan angiografías reevaluadoras del resultado tardío (más de un año desde la implantación del *stent*) de un *stent* Cypher<sup>TM</sup> (A) localizado en la arteria circunfleja proximal (asterisco), un *stent* Taxus<sup>TM</sup> (B) localizado en la arteria descendente anterior media (asterisco) y un *stent* Xience V<sup>TM</sup> (C) localizado en la arteria coronaria derecha proximal (asterisco). Las imágenes inferiores del panel corresponden a fotogramas obtenidos mediante OCT de los *stents* especificados con su misma letra en la parte superior. Se puede apreciar la existencia de diferentes patrones de neoendotelización a pesar de que los *stents* evaluados presentan buenos resultados angiográficos tardíos. En el fotograma A, las flechas indican la presencia de *struts* descubiertos, en el fotograma B, las flechas indican la presencia de *struts* mal aposicionados y en el fotograma C todos los *struts* presentan un adecuado patrón de neoendotelización tardía.

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

En el análisis del grosor medio neointimal de los *struts* en función del tipo de *stent*, se encontró que el *stent* Xience V™ presentaba un mayor grosor que los otros dos modelos, sin haber diferencias entre estos últimos (figura 36). Estos hallazgos se presentan a modo de ilustración en la figura 37.



**Figura 36.** Representación gráfica de la distribución del grosor medio neointimal entre los tres modelos de *stent* evaluados

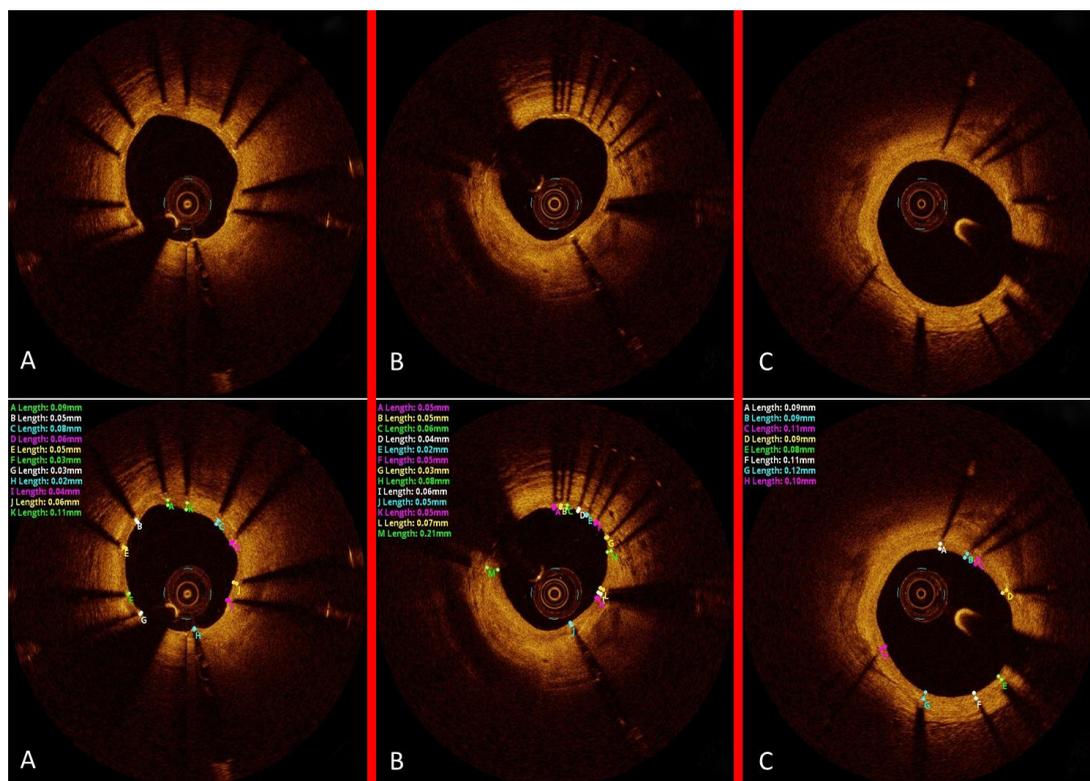


Figura 37. Ilustración que ejemplifica las diferencias encontradas en el grosor medio neointimal entre los *stents* liberadores de everolimus en comparación con los liberadores de sirolimus y paclitaxel. Las imágenes superiores del panel corresponden a fotogramas de OCT de los tres modelos de *stent* evaluados en el estudio, siendo A un fotograma de *stent* Cypher<sup>TM</sup>, B un fotograma de *stent* Taxus<sup>TM</sup> y C un fotograma de *stent* Xience V<sup>TM</sup>. Las imágenes inferiores del panel corresponden a los mismos fotogramas en los que se ha realizado una medición de todos los *struts* (el grosor neointimal de cada uno de los *struts* viene reflejado en la esquina superior izquierda de cada fotograma). En este estudio el grosor medio neointimal del *stent* Xience V<sup>TM</sup>, fue significativamente superior al de los modelos de primera generación.

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1. IDENTIFICACIÓN DEL *STENT* VULNERABLE

En la actualidad se ha convertido en objetivo prioritario identificar de manera apropiada y en vivo a los llamados “*stents* vulnerables”, es decir, aquellos *stents* que tienen un predisposición elevada a sufrir eventos adversos, especialmente trombosis (figura 38). La consecución de este objetivo podría dar luz a una mejor comprensión del fenómeno de trombosis tardía y muy tardía de *stents* farmacoactivos y también ayudar a diseñar dispositivos más seguros.

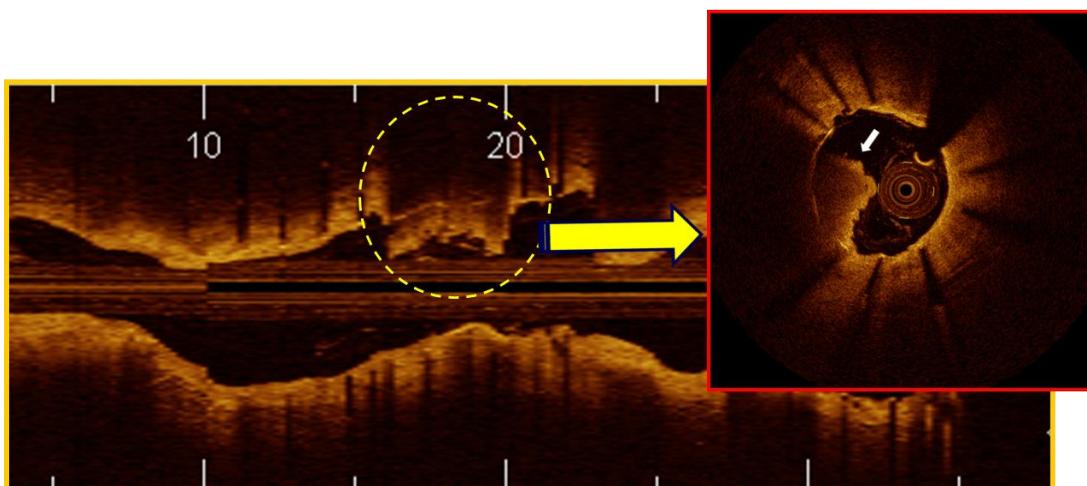


Figura 38. Imagen de OCT de trombo intracoronario, en paciente que sufrió trombosis de *stent* farmacoactivo. El trombo aparece señalado en la visión longitudinal por la circunferencia amarilla de línea discontinua y en la visión axial por la flecha blanca.

Se sabe que la etiología de la trombosis de *stent* es multifactorial. Sin embargo, aunque los factores relacionados con el propio paciente, la terapia antiagregante utilizada, el procedimiento percutáneo y el tipo de lesión tratada pueden tener un impacto variable en su aparición, los estudios patológicos *postmortem* llevados a cabo en arterias coronarias de pacientes que han sufrido una trombosis de *stent* farmacoactivo, han encontrado que la ausencia

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

de cubrimiento neointimal tardío de los *struts*, provocado por la inhibición ejercida sobre el proceso de neoendotelización de los segmentos coronarios tratados con estos dispositivos, podría constituir el sustrato más determinante para el desarrollo de trombosis de *stent*.

Así, el grupo de Finn et al.<sup>74,75</sup> demostró que la falta de neoendotelización de los *struts* de los *stents* farmacoactivos era el predictor más importante para el desarrollo de trombosis. Este autor también describió que el parámetro morfométrico que mejor se correlacionaba con el riesgo de trombosis era la relación existente entre el número de *struts* descubiertos con respecto al número total de *struts* por sección analizada. Encontró que una relación de *struts* descubiertos frente a todos los *struts* de una sección mayor al 30% resultaba en una *odds ratio* de 9,0 (IC 95%, 3,5-22) para el desarrollo de trombo *intra**stent*, demostrando así, un incremento del riesgo de trombosis tardía de *stent* conforme el número de *struts* descubiertos aumentaba.

En esta misma línea, se han llevado estudios mediante angioscopia coronaria que han encontrado que el grado de cubrimiento neointimal de los *stents* farmacoactivos es notablemente inferior al de los *stents* convencionales tras más de un año desde su implantación y también que en los primeros es más frecuente encontrar trombos.<sup>104</sup>

Otros estudios realizados en pacientes que han sufrido trombosis tardía o muy tardía de *stent* farmacoactivo también han identificado una alta frecuencia de mala aposición tardía<sup>70,105-107</sup> como uno de los principales factores implicados en el desarrollo de este fenómeno.

Muy recientemente, Guagliumi<sup>108</sup> ha demostrado por primera vez *in vivo* la presencia de un número mayor de *struts* descubiertos y mal aposicionados en pacientes que sufren trombosis tardía de *stent* definida como definitiva.

Por lo anteriormente explicado, creemos que la incorrecta neoendotelización tardía de los *stents* farmacoactivos expresada por la presencia de *struts* descubiertos y mal aposicionados juega un papel muy importante en el desarrollo de trombosis tardía y muy tardía de estos dispositivos.

En este sentido, encontrar diferencias en el grado de cubrimiento neointimal y mala aposición de los *struts* que conforman los diferentes modelos de *stent* farmacoactivo puede ayudar a identificar aquellos dispositivos más seguros y también aquellos que presentan un mayor riesgo de trombosis.

Por otro lado, suponer que existe un efecto de clase entre los diferentes *stents* farmacoactivos es un planteamiento muy simplista si tenemos en cuenta la gran complejidad y diferencias entre los elementos constituyentes de los diferentes modelos de *stent* existentes:

- Plataforma metálica (material, geometría, diseño)
- Polímero (composición, disposición, grosor, biocompatibilidad, trombogenicidad, potencial proinflamatorio y biodegradabilidad)
- Fármaco antiproliferativo (composición molecular, acciones biológicas, dosis, cinética de liberación)

En este estudio se ha encontrado que el proceso de neoendotelización tardío difiere sustancialmente entre el *stent* farmacoactivo de segunda generación analizado (Xience V™) y los *stents* de primera generación (Taxus™ y Cypher™), existiendo diferencias muy evidentes en el grado de aposición y descubrimiento de los *struts* a favor del *stent* liberador de everolimus.

## 5.2. LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO HERRAMIENTA VALIDADA PARA LA EVALUACIÓN PRECISA DEL PROCESO DE NEOENDOTELIZACIÓN DE LOS STENTS FARMACOACTIVOS

Hasta no hace mucho, el único método disponible para evaluar de manera adecuada el proceso de neoendotelización tras la implantación de *stents* coronarios ha sido la histopatología, que conllevaba ciertas limitaciones, siendo la principal y más importante la incapacidad de estudiar *in vivo* el cubrimiento neointimal de los *stents*.

A pesar de ésto, actualmente, el estudio preclínico en modelos animales sigue siendo una parte importante del proceso regulatorio usado para determinar la seguridad y eficacia de los nuevos dispositivos antes de su uso en humanos. De esta manera, el análisis histológico de las respuestas de las arterias coronarias porcinas sigue siendo el pilar básico de la evaluación preclínica de los *stents* y se considera que es un buen predictor de los fallos de seguridad de los *stents* farmacoactivos.

Dicho ésto, es lógico el gran interés desatado por desarrollar una herramienta que actúe como surrogado histomorfométrico y permita estudiar *in vivo* en humanos el proceso de neoendotelización tras la liberación del *stent* para encontrar aquellas características específicas que permitan el diseño de *stents* más seguros y eficaces.

El desarrollo extraordinario del ultrasonido intravascular en las dos décadas pasadas lo ha convertido formalmente en el estándar para el estudio *in vivo* de la respuesta vascular tras el implante de *stents* y la evaluación del grado de aposición de estos dispositivos.<sup>109-111</sup> No obstante, debido a su limitada resolución axial (100-150 $\mu$ m), así como a la frecuente presencia de artefactos en torno a los *struts*, creemos que no es una buena técnica para el

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

análisis del grado de cubrimiento neointimal de los *stents* farmacoactivos.<sup>85,112,113</sup>

En este estudio se ha optado por usar la OCT de segunda generación en lugar de la ecografía intracoronaria por considerar que la capacidad de esta técnica es muy superior para analizar con mayor precisión el grado de aposición y de cubrimiento neointimal de los *struts* de los tres modelos de *stent* analizados.<sup>85,95,96,114-116</sup> (figura 39) En la tabla 5 se recogen las principales diferencias entre ambas técnicas de imagen.

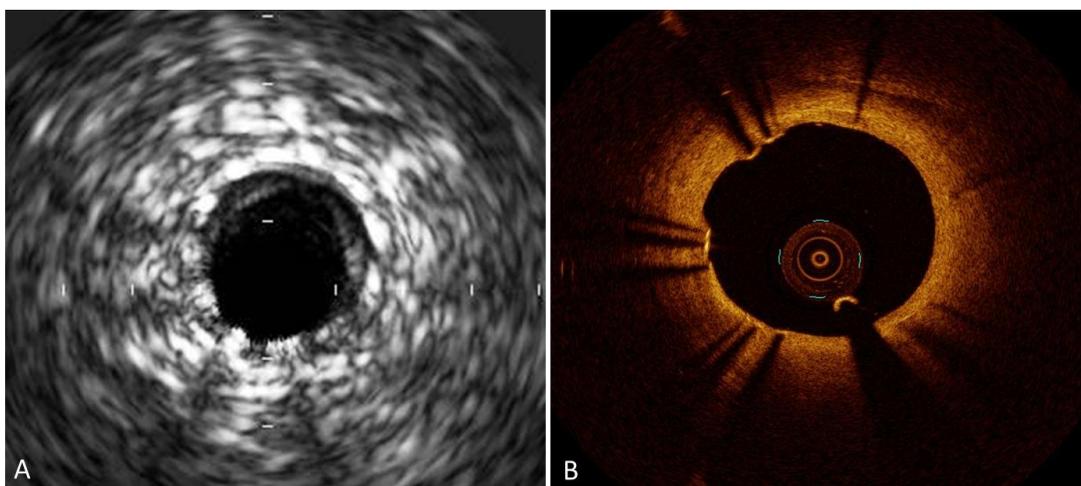


Figura 39. Ejemplo ilustrativo de resultado tardío de *stent* Cypher™ localizado en arteria descendente anterior en el que se compara la visión obtenida mediante ecografía coronaria intravascular (A) y la aportada por OCT (B).

**Tabla 5. Principales diferencias entre OCT y ecografía intracoronaria**

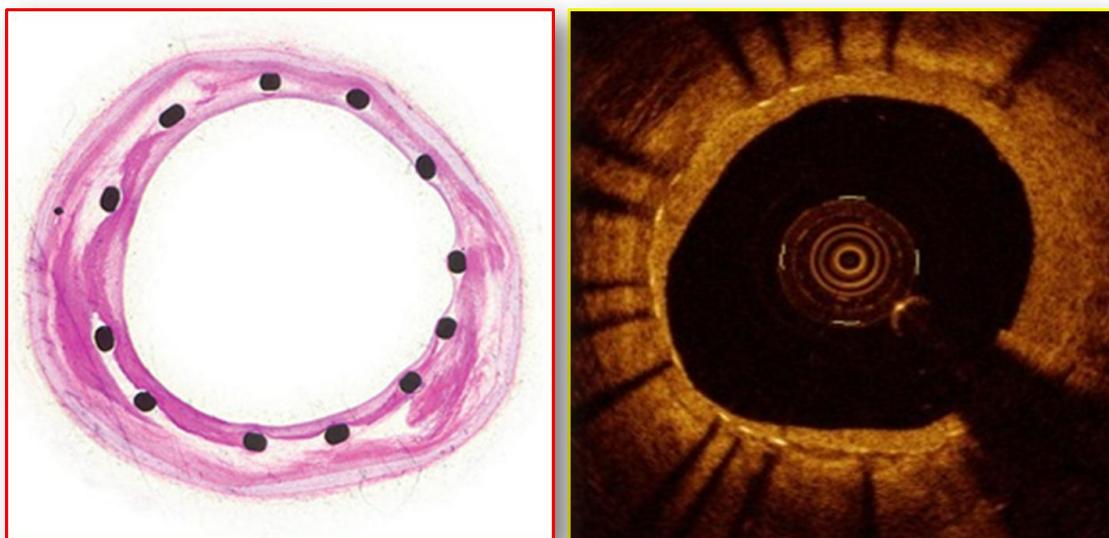
	OCT de segunda generación	Ecografía intracoronaria
Resolución axial	15-20 $\mu$ m	100-200 $\mu$ m
Resolución lateral (3mm de arteria)	18-25 $\mu$ m	225 $\mu$ m
Apertura del haz	20-40mm	200-300mm
Número de fotogramas por segundo adquiridos	100 fotogramas/s	30 fotogramas/s
Líneas por fotograma	500	256
Velocidad de retirada de la sonda	20mm/s	0,5-1mm/s
Máximo diámetro de la exploración	10mm	15mm
Penetración tisular	1-2mm	10mm

A diferencia de lo que ocurre con los *stents* convencionales que pueden desarrollar un grosor medio neointimal de 500 $\mu$ m o más, los *stents* farmacoactivos inhiben activamente la respuesta hiperplásica desarrollando frecuentemente un grosor medio neointimal inferior a las 100 $\mu$ m. En este estudio el grosor medio neointimal de los *stents* liberadores de sirolimus y paclitaxel, 72 $\mu$ m ( $\pm$ 27) y 84 $\mu$ m ( $\pm$ 26) respectivamente, hubiera sido insuficiente en muchas ocasiones para ser detectado por la ecografía intracoronaria (figura 36). En este sentido, en el trabajo de Matsumoto et al.<sup>114</sup> se evaluaron 57 *stents* de sirolimus en 34 pacientes a los 6 meses de seguimiento mediante OCT y ecografía intracoronaria, encontrando hasta un 64% de *struts* cubiertos no detectados por ecografía intracoronaria.

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

La precisión de la OCT para determinar el grado de cubrimiento neointimal de los *struts* ha sido validada en estudios preclínicos. Prati et al.<sup>117</sup> investigaron la capacidad de esta técnica para analizar el grado de cubrimiento neointimal en comparación con la histología en 32 secciones transversales de 8 *stents* convencionales implantados en la arteria carotídea derecha común de ratones, evaluando un total de 384 *struts*. Encontraron que las mediciones histológicas y por OCT del grosor medio neointimal eran muy similares ( $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ) con una reproducibilidad intra e interobservador excelente en las mediciones por OCT ( $R^2 = 0,90$  y  $0,88$  respectivamente). Más recientemente, Murata et al.<sup>118</sup> han investigado la precisión de esta técnica mediante el análisis de la respuesta neointimal a la implantación de *stents* farmacoactivos y la comparación de las imágenes de OCT adquiridas *in vivo* con los correspondientes especímenes histológicos. Un total de 84 *stents* se implantaron en arterias coronarias porcinas (22 *stents* convencionales, 22 *stents* liberadores de everolimus, 20 *stents* liberadores de zotarolimus y 20 *stents* liberadores de paclitaxel) y se analizaron a los 28 días ( $n=42$ ) y a los 90 días ( $n=42$ ). El grosor medio neointimal fue muy similar entre ambas técnicas (variación del 3,27%). Cuando se realizó un análisis *strut* por *strut*, la OCT detectó una proporción de *struts* descubiertos similar a la histología (1,16% en la OCT frente a 1,84% en la histología). Estos resultados fueron independientes del tipo de *stent* evaluado.

Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que la OCT de segunda generación es una herramienta precisa y con resultados altamente reproducibles y validados que la convierten en un método excelente tanto para el análisis *in vivo* del proceso de neoendotelización entre los diferentes *stents* farmacoactivos, como para estudiar el grado de aposición y descubrimiento de los *struts* de estos *stents* (figura 40).



**Figura 40. Composición que muestra la gran similitud entre la visión histológica de un vaso coronario tratado con un *stent* y la aportada por OCT.**

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

### 5.3. HETEROGENEIDAD EN LA METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Desde que la OCT de primera generación fue aprobada en los países europeos en el año 2007, más de 30 estudios han sido publicados o presentados en diferentes reuniones científicas. No obstante existe una heterogeneidad manifiesta entre los diferentes trabajos, en relación al contexto clínico en el que se realiza la evaluación (tiempo desde implantación del *stent*, tipo de evento coronario que motiva la implantación del *stent*, tipo de lesión evaluada, terapia antiagregante administrada, etc.), la sistemática y la adquisición de las imágenes de OCT, que obliga a analizar la metodología de cada uno de estos estudios para poder realizar comparaciones directas entre los diferentes resultados publicados.

En un primer lugar, la definición de las diferentes variables en relación a los *struts* evaluados mediante OCT puede influenciar los resultados obtenidos. Así, si bien algunas de estas variables han sido definidas de manera similar entre los diferentes trabajos, otras no son equiparables. A diferencia de este estudio, no todas las publicaciones describen la definición de *strut* cubierto. En este trabajo se ha considerado que el *strut* está cubierto por neointima cuando podemos determinar con claridad la presencia de tejido homogéneo en su superficie endoluminal. Es importante que este material sea identificado como homogéneo, para diferenciarlo de depósitos de material biológico que algunos autores han definido como fibrina.

La clasificación de *strut* mal aposicionado es otro asunto en el que existe alguna discrepancia entre las diferentes publicaciones. En la mayoría de los estudios se considera que un *strut* está mal aposicionado cuando existe una clara separación entre la superficie endoluminal del *strut* y la pared interna del vaso. Sin embargo la distancia de separación considerada para definir un *strut* como mal aposicionado no siempre es la misma entre los diferentes estudios e

incluso en algunos no es especificada. Creemos que es importante añadir un valor de corte en función del tipo de *stent* farmacoactivo evaluado para considerar un *strut* como mal posicionado, porque de esta medida depende que un determinado *strut* sea contabilizado como mal posicionado o no. Este valor de corte resulta de considerar el conjunto del grosor del metal y del polímero de cada tipo de *stent*. En este estudio se han considerado los valores utilizados por Gonzalo et al. y Tanigawa et al.<sup>94,119</sup>

Por otro lado, y siguiendo con las discrepancias relacionadas con los *struts* mal posicionados, no hemos diferenciado entre *strut* mal posicionado cubierto y *strut* mal posicionado no cubierto. Existen varias razones para esto. En primer lugar la presencia de cubrimiento neointimal en la superficie externa de estos *struts* no puede ser correctamente evaluada debido al artefacto de sombra que se produce al incidir la luz sobre el componente metálico del *strut* y sólo podemos aportar información sobre el cubrimiento de la superficie interna. En segundo lugar, es difícil determinar si el cubrimiento que presenta el *strut* mal posicionado es neointima u otro material biológico como fibrina, por presentar generalmente características menos homogéneas que el tejido que cubre los *struts* posicionados. Por último, pensamos que los *struts* mal posicionados pueden interferir más fácilmente con el normal flujo coronario y aumentar el riesgo de trombosis de *stent*, independientemente de si estos *struts* están o no cubiertos.

Otro aspecto importante a tener en cuenta, porque puede influir en la determinación correcta del porcentaje de *struts* descubiertos, es el intervalo de análisis de los fotogramas adquiridos por esta técnica, es decir, cada cuántos fotogramas se analizan los *struts* contenidos en ellos. Este intervalo depende de la técnica de OCT utilizada (primera generación frente a segunda generación), de la velocidad de retirada del núcleo óptico y por último de la elección del propio investigador. De nuevo, existen discrepancias entre las

diferentes publicaciones, existiendo heterogeneidad en los intervalos de análisis empleados que varían desde 0,06mm hasta 1mm.

En este estudio la utilización de un equipo de OCT de segunda generación con una retirada programada del núcleo óptico de 20mm por segundo nos ha permitido un intervalo de análisis de 0.2mm y se han analizado cada uno de los fotogramas. Creemos que este intervalo más corto que el utilizado en otros muchos estudios es recomendable para una mayor precisión en la cuantificación de los *struts* descubiertos o mal aposicionados. En relación con este planteamiento, Suzuki et al.<sup>120</sup> evaluaron el impacto del intervalo de análisis de los fotogramas adquiridos por OCT en un total de 293 pacientes, 139507 fotogramas y 878486 *struts*, encontrando que el intervalo de análisis ideal estaba fuertemente relacionado con la variable de interés considerada. La luz del vaso coronario y el área mostró una baja variabilidad (<10%) independiente del intervalo de análisis empleado desde 0.3mm a 2.4mm. Sin embargo, la variabilidad para el porcentaje de *struts* descubiertos fue muy alta (51,9% ± 132,5 %) cuando el intervalo de análisis utilizado fue de 1mm.

El nivel de análisis estadístico de cubrimiento y mala aposición de los *struts* también varía entre los diferentes estudios y puede ser categorizado en cuatro grupos: por paciente, por lesión, por segmento coronario tratado con *stent*, y por *strut*. El análisis de los *struts* por paciente o por lesión es más estricto y genera un único valor por paciente o lesión. Por el contrario, cuando los datos se presentan a nivel de *strut* o segmento coronario tratado con *stent*, como se ha realizado en este estudio, se generan y se combinan múltiples valores dando lugar a un fenómeno de agrupamiento de datos en *cluster* que requiere el uso de modelos estadísticos que tengan en consideración este hecho.<sup>121-123</sup> Por ese motivo, en este trabajo los datos relacionados con los

*struts* descubiertos, mal aposicionados y la combinación de ambos se han analizado mediante ecuaciones de estimación generalizada.

## 5.4. CONGRUENCIA DE LOS RESULTADOS

Realizar comparaciones directas entre los resultados de este estudio con los de otras publicaciones conlleva el riesgo de llegar a conclusiones erróneas debido a la importante heterogeneidad en la metodología utilizada por los diferentes autores y también a la diferencia en los tiempos usados para evaluar mediante OCT el grado de cubrimiento neointimal y aposición de los *struts*. No obstante, existen importantes similitudes entre lo publicado y los resultados aquí presentados que apuntan hacia una clara diferencia en el proceso de neoendotelización entre *stents* farmacoactivos de primera generación y segunda generación.

En este estudio el análisis del grado de cubrimiento neointimal se ha realizado al menos 12 meses tras el implante del *stent* farmacoactivo porque este es el mínimo período de tiempo recomendado por las guías de práctica clínica más actuales<sup>124,125</sup> para mantener la doble antiagregación en pacientes que no tengan contraindicación para ello y también, por considerar que la presencia de resultados desfavorables tardíos (*struts* descubiertos o mal aposicionados) en la comparación entre los tres modelos de *stent* evaluados, podría tener importantes implicaciones clínicas en la recomendación de mantener el mayor tiempo posible la doble antiagregación en aquellos modelos con peores resultados y/o elegir aquel modelo de *stent* con un perfil de mayor seguridad.

Los estudios que han comparado el proceso de neoendotelización mediante OCT entre diferentes *stents* de primera generación (liberadores de sirolimus y paclitaxel) y *stents* de segunda generación que han utilizado un tiempo de seguimiento de al menos 12 meses desde su implante son muy escasos, y debemos recurrir en la mayoría de las ocasiones a un tiempo mínimo de 9 meses desde el implante del *stent* para encontrar trabajos que realicen comparaciones directas entre los *stents* de sirolimus, paclitaxel y un

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

*stent* de segunda generación, que en la mayoría de los ocasiones ha sido liberador de zotarolimus.<sup>126-130</sup> En estos trabajos, al igual que en éste, se pone de manifiesto la superioridad del *stent* de segunda generación frente a los *stents* de primera generación en términos de un menor porcentaje de *struts* descubiertos y mal aposicionados. También describen, de manera similar a nosotros, un mayor engrosamiento neointimal en los *stents* de segunda generación en comparación con los *stents* de primera generación.

Es necesario resaltar, que si bien los estudios mediante OCT de *stents* de everolimus son muy limitados, sí existen comparaciones directas entre este tipo de *stent* y el *stent* de zotarolimus en los que no existen diferencias en el proceso de neoendotelización, encontrando en ambos unos porcentajes de *struts* descubiertos o mal aposicionados muy bajos así como un grosor neointimal similar.<sup>123,131</sup> Estos resultados sugieren un efecto de clase entre estos dos modelos de *stent* de segunda generación.

En el estudio realizado por Choi et al.<sup>132</sup> comparan el porcentaje de *struts* descubiertos y mal aposicionados entre *stents* de everolimus y *stents* de sirolimus, evaluados por OCT a los 7-11 meses desde su implantación. En él, encuentran unos resultados de engrosamiento neointimal muy parecidos a los nuestros, con un mayor grosor en los *stents* de everolimus en comparación con los *stents* de sirolimus ( $115\pm 52\mu\text{m}$  frente a  $89\pm 58\mu\text{m}$ , respectivamente,  $p<0,001$ ) (figura 36 y 37). También describen de forma similar a nosotros, que el porcentaje global de *struts* descubiertos en los *stents* de everolimus es significativamente menor que en los *stents* de sirolimus ( $4,4\pm 4,7$  frente a  $10,5\pm 2,7$ , respectivamente,  $p=0,016$ ). Cuando comparan los porcentajes de *struts* mal aposicionados entre ambos *stents*, no encuentran diferencias estadísticamente significativas aunque sí una tendencia a un menor número de *struts* mal aposicionados en el modelo de everolimus en comparación con el de sirolimus ( $0,4\pm 0,8\%$  frente a  $1,7\pm 4,5\%$ , respectivamente,  $p=0,34$ ). Por

último, y en la misma dirección que lo reportado en nuestro estudio, describen unos resultados más favorables para los *stents* de everolimus cuando comparan el porcentaje de *struts* descubiertos o mal aposicionados entre los dos grupos ( $0,1\pm 0,4$  frente a  $1,4\pm 4,3$ , respectivamente,  $p=0,013$ ).

Muy recientemente, el mismo grupo<sup>133</sup> ha publicado los resultados de la comparación del proceso de neoendotelización entre *stents* farmacoactivos de primera generación (paclitaxel y sirolimus) frente a *stents* de segunda generación (everolimus y zotarolimus) mediante la evaluación por OCT a los  $12\pm 4$  meses del implante. Estos autores encuentran que el porcentaje de *struts* descubiertos en los *stents* de segunda generación fue inferior a los de primera generación ( $3,8\pm 4,8\%$  frente a  $7,5\pm 11,1\%$  respectivamente,  $p<0,001$ ). El porcentaje de *struts* mal aposicionados también fue significativamente inferior en el grupo de *stents* de segunda generación ( $0,4\pm 1,6\%$  frente a  $1,4\pm 3,7\%$ , respectivamente,  $p=0,005$ ).

En relación a los *stents* sirolimus y paclitaxel, estos autores<sup>133,134</sup> describen un mayor porcentaje de *struts* descubiertos a los 9 y a los 12 meses en los *stents* de sirolimus frente a los de paclitaxel y no encuentran diferencias en el porcentaje de *struts* mal aposicionados. En nuestros resultados, a pesar de encontrar una tendencia a un mayor porcentaje de *struts* descubiertos en el *stent* de sirolimus frente al de paclitaxel, esta discrepancia no ha alcanzado significación estadística. De la misma manera que estos autores, tampoco hemos encontrado diferencias en el porcentaje de *struts* mal aposicionados entre estos dos *stents*.

En este sentido, y siguiendo con los *stents* de primera generación, nuestros resultados apuntan en la misma dirección que los publicados por Lorenz Räber et al.<sup>135</sup> Este autor realiza un análisis mediante OCT del grado de neoendotelización muy tardío (evaluación a los 5 años del implante) de

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

estos *stents* y no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de *struts* descubiertos o mal aposicionados. De la misma manera, pensamos que los *struts* descubiertos o mal aposicionados en los *stents* de primera generación tienden a agruparse en segmentos coronarios concretos, lo que podría indicar una respuesta vascular heterogénea en el proceso de neoendotelización en comparación con los *stents* de segunda generación.

Existen varios factores que pueden estar implicadas en las diferencias encontradas en el proceso de neoendotelización entre los *stents* de primera generación y los de segunda generación. De manera general, el uso de nuevas drogas, la mayor biocompatibilidad y morfología de los polímeros con un menor número de capas, así como un diseño de *strut* menos grueso en los *stents* de segunda generación podría favorecer el proceso de neoendotelización.<sup>75,136</sup> En relación a esto, se sabe que los *stents* de sirolimus tienen un polímero más duradero que ha sido implicado como desencadenante de respuestas inflamatorias tardías.<sup>137</sup> Esta respuesta inflamatoria puede propiciar un remodelado positivo, mala aposición y mayor grado de descubrimiento neointimal. De manera similar, el implante de *stents* de paclitaxel se asocia con excesivos depósitos de fibrina en torno a los *struts* que podrían jugar un papel importante en fenómeno de mala aposición.<sup>137</sup> El grosor de ambos *stents* es sensiblemente superior al del *stent* de everolimus lo que podría dificultar la capacidad de adaptación de estos modelos a la superficie endotelial del vaso. En este sentido, el diseño de celda cerrada del *stent* de sirolimus podría limitar la correcta expansión del *stent*.<sup>138</sup> Por otro lado, se ha sugerido que la mayor distribución homogénea de la droga en el caso de los *stents* de everolimus, así como la menor capacidad de lesionar el endotelio debido a un menor grosor de sus *struts* podría favorecer una neoendotelización más homogénea con un menor número de *struts* descubiertos o mal apuestos.<sup>139</sup>

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

## 5.5. USO DE LOS PATRONES DE NEOENDOTELIZACIÓN TARDÍA OBTENIDOS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO OBJETIVOS SURROGADOS DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS *STENTS* FARMACOACTIVOS

En un momento en que la eficacia de los *stents* farmacoactivos está demostrada, la seguridad de estos dispositivos se ha constituido como el reto actual de la Cardiología Intervencionista.

Debido a la baja frecuencia del fenómeno de trombosis tardía y muy tardía de los *stents* farmacoactivos, se necesitan ensayos clínicos que recluten a miles de pacientes para poder demostrar diferencias entre los *stents* evaluados. Por este motivo, con frecuencia es preciso recurrir a rigurosos metaanálisis para resolver la controversia relativa a la trombosis tardía y muy tardía de estos dispositivos.

Por otra parte, los pacientes incluídos en los ensayos clínicos suelen estar muy seleccionados y tener un menor riesgo de sufrir trombosis de *stent* en comparación con el conjunto de pacientes de la práctica clínica habitual. Debido a este motivo, son cada vez más los estudios y registros diseñados en los que se incluyen a todos los pacientes (“*all comers*”) y en los que los criterios de inclusión son menos restrictivos, con el objetivo de disponer de muestras constituídas por pacientes de mayor riesgo. Aún así, estos estudios presentan importantes limitaciones como pueden ser los sesgos debidos a factores de confusión que frecuentemente no se pueden eliminar con los métodos estadísticos de ajuste o análisis igualado por puntuaciones de propensión.

Para intentar superar estas limitaciones impuestas por la necesidad de tener grandes grupos poblacionales para realizar comparaciones, creemos que el llamado “análisis a nivel de *strut*” con la evaluación precisa y la cuantificación del grado de cubrimiento neointimal y aposición de los *struts* de estos *stents*

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

mediante OCT, podría ser adoptado como objetivo sustituto o surrogado en los ensayos clínicos que comparan la seguridad de los diferentes *stents* farmacoactivos. Este análisis también aportaría una importante información a tener en cuenta para la aprobación de nuevos dispositivos por las agencias reguladoras.

En relación a ésto, en este estudio, hemos encontrado un perfil de neoendotelización más favorable en los *stents* de everolimus (Xience V™) frente a los de primera generación. El menor porcentaje de *struts* descubiertos y mal aposicionados que muestra este *stent* podría contribuir a explicar los mejores resultados clínicos obtenidos en los grandes ensayos clínicos y metaanálisis.

De esta manera, en los ensayos clínicos que comparan los *stents* de everolimus frente a los de paclitaxel (SPIRIT II, III, IV y COMPARE), se observa sistemáticamente una menor incidencia de trombosis con el *stent* de segunda generación, que resulta significativa en los dos mayores ensayos clínicos (SPIRIT IV y COMPARE). En el análisis combinado de los estudios SPIRIT,<sup>140</sup> el incremento anual en la incidencia de trombosis cierta y probable a partir del primer año y hasta el tercero es del 0,17% con el *stent* de everolimus y del 0,37% con el *stent* de paclitaxel. Estas diferencias se acentúan a partir del tercer año, siendo la incidencia de trombosis muy tardía menos de la mitad en los *stents* de everolimus (0,74% frente al 1,65%,  $p=0.003$ ). En el estudio COMPARE, que presenta menos restricciones en la inclusión de pacientes, el incremento anual en la incidencia de trombosis cierta y probable a partir del primer año y hasta el tercero fue del 0,35% con el *stent* de everolimus y del 1,15% con el *stent* de paclitaxel. A los tres años, la incidencia fue del 1,4% y del 4,9% respectivamente ( $p<0.0001$ ).<sup>140</sup>

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”*

Los principales ensayos clínicos (SORT OUT IV, EXCELLENT e ISAR TEST 4) que comparan directamente los *stents* de everolimus frente a los de sirolimus arrojan resultados menos concluyentes, aunque persiste la tendencia a una menor incidencia de trombosis en el *stent* de everolimus.

Más recientemente, Räber et al,<sup>141</sup> han evaluado el riesgo de trombosis muy tardía entre *stents* de everolimus y *stents* de primera generación (sirolimus y paclitaxel) en una cohorte de 12339 pacientes. Encuentran que después de un seguimiento de hasta cuatro años la incidencia media de trombosis definitiva fue menor en el grupo de paciente con *stents* de everolimus (1,4%) en relación al grupo de pacientes con *stents* de sirolimus (2,9%; razón de riesgos=0,41; IC del 95%, 0,27-0,62; p<0,0001) y de paclitaxel (4,4%; razón de riesgos = 0,33; IC del 95%, 0,23-0,48; p<0,0001).

En esta misma dirección apuntan los resultados de los dos principales metaanálisis que comparan el riesgo de trombosis entre el *stent* de everolimus y los *stents* de sirolimus y paclitaxel.<sup>142,143</sup> Los resultados del metaanálisis presentado por Palmenari et al.<sup>142</sup> mostraron que a los dos años la incidencia de trombosis definitiva en el grupo de everolimus en comparación con los otros *stents* evaluados fue del 0,5% frente al 1,3% (razón de riesgos = 0,38; IC 95%, 0,24-0,59; p<0,0001). De la misma manera Baber et al.<sup>143</sup> encontraron que en comparación con los *stents* de sirolimus y paclitaxel, el uso del *stent* de everolimus redujo significativamente la trombosis de *stent* (razón de riesgos=0,55; IC 95%, 0,38-0,78; p=0,001).

Por otro lado, aunque la idea de utilizar los resultados obtenidos por OCT como objetivos surrogados para establecer la eficacia y seguridad de estos dispositivos es muy atractiva, es necesario realizar dos consideraciones al respecto. En primer lugar, la imposibilidad para detectar neointima en la superficie endoluminal del *strut* mediante esta técnica no puede asegurar con

“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de *stents* farmacoactivos: estudio de coherencia óptica”

total certeza que el *strut* está descubierto, pues la propia limitación impuesta por la resolución axial de hasta 10-15 $\mu$ m no sería suficiente para poder distinguir neointimas más finas. En segundo lugar, los datos de cubrimiento neointimal aportados por esta técnica son morfométricos y no predicen el normal funcionamiento biológico de este tejido.

A pesar de estas dos consideraciones, creemos que la OCT actualmente es la herramienta más precisa y adecuada para el análisis *in vivo* de la respuesta vascular tras el implante de *stents* y en nuestro estudio nos ha permitido establecer con claridad diferentes patrones de neoendotelización entre el modelo de everolimus y los *stents* de primera generación (figura 32-35). No obstante, serán necesarios nuevos ensayos clínicos para determinar si la información obtenida por esta técnica en la evaluación de *stents* farmacoactivos puede predecir los resultados clínicos reales y constituirse en un pilar fundamental para la toma de decisiones en la Cardiología Intervencionista.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La tomografía de coherencia óptica es una herramienta esencial y de gran precisión para la correcta valoración y caracterización en vivo del proceso de neoendotelización de los *stents* empleados en el tratamiento de las lesiones coronarias.

2. Después de un período mínimo de un año tras el implante de los *stents* farmacoactivos evaluados, la mayoría de los *struts* que conforman estos *stents* están correctamente cubiertos (91.4%), siendo el porcentaje de *struts* descubiertos o mal aposicionados bajo (6.8% y 1.8% respectivamente).

3. El patrón de neoendotelización de los *struts* no es similar entre los diferentes *stents* evaluados.

4. Los mejores resultados tardíos los obtuvo el *stent* liberador de everolimus (Xience V™), con un menor porcentaje tanto de *struts* descubiertos como mal aposicionados tras al menos un año de seguimiento, lo que puede sugerir un menor riesgo de trombosis tardía con el uso de este *stent* en comparación con los otros dos modelos estudiados.

5. El *stent* liberador de everolimus también presentó un grosor medio neointimal mayor al de los otros dos tipos de *stent* evaluados, lo que en relación al punto anterior, orienta a una mayor capacidad de este *stent* para favorecer la correcta neoendotelización del vaso coronario tratado con estos dispositivos.

6. A pesar de haberse observado una tendencia de un mayor porcentaje de *struts* descubiertos en los *stents* liberadores de sirolimus (Cypher™) y un mayor porcentaje de *struts* mal aposicionados en los *struts* de los *stents* liberadores de paclitaxel (Taxus™), no se puede afirmar que existan claras diferencias en el proceso de neoendotelización de los *struts* de los *stents* de sirolimus y paclitaxel.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation*. 1964;30:654-70.
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-8.
3. Lopez-Palop R, Moreu J, Fernandez-Vazquez F, Hernandez Antolin R. Spanish Registry of Cardiac Catheterization and Coronary Interventions. Thirteenth Official Report of the Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology (1990-2003). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(11):1076-89.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular *stents* to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316(12):701-6.
5. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, et al. Intracoronary *stenting* for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85(3):916-27.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery *stent*. *N Engl J Med*. 1991;324(1):13-7.
7. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology*. 1985;156(1):73-7.

8. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary *stents* in the adult dog. *Circulation*. 1987;76(2):450-7.
9. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary *stent*. Initial results of a multicenter study. *Circulation*. 1991;83(1):148-61.
10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-*stent* implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-95.
11. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-*stent* placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *Stent Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501.
12. Pan M, Suárez de Lezo J, Velasco F, Romero M, Medina A, Segura J, et al. Reduction of thrombotic and hemorrhagic complications after *stent* implantation. *Am Heart J*. 1996;132(6):1119-26.
13. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary *stenting* without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-88.
14. Holmes DR, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. (2002). Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2002;106(10):1243-50.
15. Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Giambartolomei A, et al. Final results of a randomized trial comparing the NIR *stent* to the Palmaz-Schatz *stent* for narrowings in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2001;87(2):152-6.

*"Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoactivos: estudio de coherencia óptica"*

16. Heuser R, Lopez A, Kuntz R, Reduto L, Badger R, Coleman P, et al. SMART: The microstent's ability to limit restenosis trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52(3):269-77.
17. Serruys P W, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated *stents* with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet.* 1998;352(9129):673-81.
18. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting *stent* with a standard *stent* for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.
19. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting *stents* versus standard *stents* in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23.
20. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting *stent* for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003;107(1):38-42.
21. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting *stents* for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108(7):788-94.
22. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS *stent*: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004;109(16):1942-7.

23. Lee CH, Tan HC, Ong HY, Teo SG, Lim YT. Late Thrombotic occlusion of paclitaxel eluting *stent* more than one year after *stent* implantation. *Heart*. 2004;90:1482-4.
24. McFadden E, Satbile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting *stents* after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364(9444):1519-21.
25. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting *stents*: an observational study of drug-eluting versus bare-metal *stents*. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.
26. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. *Stent* thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting *stents*: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55.
27. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal *stents* in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2784-814.
28. Simon C, Palmaz JC, Sprague EA. Influence of topography on endothelialization of *stents*: clues for new designs. *Journal of long-term effects of medical implants*. 2000;10(1-2):143-51.
29. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary *stenting* and angiographic results: *strut* thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103(23):2816-21.
30. Hwang CW, Wu D, Edelman ER (2001). Physiological transport forces govern drug distribution for *stent*-based delivery. *Circulation*. 2001;104(5):600-5.

31. Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, Regar E, Webster M, Thuesen L, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2010;6(4):447-53.
32. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:483-510.
33. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to *stent* restenosis. *Circulation*. 2001;104(8):852-5.
34. Grube E, Buellesfeld L. Everolimus for *stent*-based intracoronary applications. *Revi Cardiovasc Med*. 2004;5 Suppl 2:S3-8.
35. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara, M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot*. 1987;40(9):1249-55.
36. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*. 1971;93(9):2325-7.
37. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting *stents* for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362(9390):1093-9.
38. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting *stent* in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-5.

39. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting *stents* compared with conventional bare *stent* implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting *Stent* Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109(2):190-5.
40. Serruys PW, Colombo A, Morice MC, Ong ATL, Hamm C, De Bruyne B, et al. Arterial revascularization therapies II. Sirolimus eluting *stents* for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention*. 2005;1(2):147-56.
41. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting *stent* versus standard *stent* for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus eluting *stent* (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-83.
42. Jiménez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Gomez-Hospital JA, et al. Efficacy of sirolimus-eluting *stent* implantation in diabetic patients with very small vessels (< or = 2.25 mm). Insights from the DIABETES trial. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(10):1000-7.
43. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting *stents* vs vascular brachytherapy for in-*stent* restenosis within bare-metal *stents*. The SIRS Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295(11):1264-73.
44. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting *stents* versus uncoated *stents* in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104.
45. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al, for the TAXUS V investigators. Comparison of a polymer based paclitaxel-

eluting *stent* with a bare metal *stent* in patients with complex coronary artery disease, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23.

46. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting *Stents* in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multicenter, Randomized Trial. *Circulation*. 2005;112(21):3306-13.

47. Abizaid A, Chan C, Lim YT, Kaul U, Sinha N, Patel T, et al. Twelve-month outcomes with a paclitaxel-eluting *stent* transitioning from controlled trials to clinical practice (the WISDOM Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98(8):1028-32.

48. Ahmed WH, Zambahari R, Al-Rashdan I, Al Naeemi A, Saeed FA, Mascioli S. One-year outcomes with the Taxus Liberté *stent* in the real world: the Taxus Olympia registry (phase I). *J Interv Cardiol*. 2008 Dec;21(6):512-8.

49. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting *stent* with a bare metal coronary *stent*: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1(1):58-65.

50. Tsuchiya Y, Lansky AJ, Costa RA, Mehran R, Pietras C, Shimada Y, et al. Effect of everolimus-eluting *stents* in different vessel sizes (from the pooled FUTURE I and II trials). *Am J Cardiol*. 2006;98(4):464-9.

51. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary *stent* trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51.

52. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. *Stent* thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary *stent* clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-1971.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacoadactivos: estudio de coherencia óptica”*

53. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long term clinical benefit with sirolimus eluting *stents*. Three year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111(8):1040-4.
54. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two year outcomes after sirolimus *stent* implantation. Results from the sirolimus eluting *stent* in de novo native coronary lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1350-5.
55. Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CH, et al. Frequency and Correlates of coronary *stent* thrombosis in the modern era. Analysis of a single centre registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1567-72.
56. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting *stent* thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):954–9.
57. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal *stents*: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937–48.
58. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1030–9.
59. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D`Agostino R, Cutlip DE. *Stent* thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting *stents*. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020–9.
60. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med*. 2007;356(10):989–97.

61. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary *stents*. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998–1008.
62. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, timing, and correlates of *stent* thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting *stent*: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043–51.
63. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. *Stent* thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal *stent* coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):463–70.
64. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary *stent* thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting *stents* in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667–78.
65. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al. Drug-eluting *stent* thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de *stents* FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):986–90.
66. Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Roy PK, Buch AN, Okabe T, Xue Z, et al. Observations and outcomes of definite and probable drug-eluting *stent* thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol*. 2008;102(3):298–303.
67. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting *stents*. *JAMA*. 2005;293(17):2126–30.

*“Grado de cubrimiento neointimal tardío en segmentos coronarios tratados mediante la implantación de stents farmacológicos: estudio de coherencia óptica”*

68. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for *stent* thrombosis after drug-eluting *stent* implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):352–6.
69. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven *stent* thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting *stents*. *Circulation*. 2006;113(8):1108–13.
70. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete *stent* apposition and very late *stent* thrombosis after drug-eluting *stent* implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426–34.
71. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. *Stent* thrombosis after successful sirolimus-eluting *stent* implantation. *Circulation*. 2004;109(16):1930–2.
72. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Dawkins KD, Friedman M, et al. Effect of prolonged thienopyridine use after drug-eluting *stent* implantation (from the TAXUS landmark trials data). *Am J Cardiol*. 2008;102(8):1017–22.
73. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting *stent* thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745–54.
74. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting *stent* thrombosis: *strut* coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435–41.
75. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug eluting *stents* in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193–202.

76. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani RI. Pathological mechanisms of fatal late coronary *stent* thrombosis in humans. *Circulation*. 2003;108(14):1701–6.
77. Lemesle G, Delhaye C, Bonello L, de Labriolle A, Waksman R, Pichard A. *Stent* thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(11-12):769-77.
78. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TMI. Thrombosis and drug-eluting *stents*: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5(1):9-15.
79. Lemesle G, Sudre A, Modine T, Delhaye C, Rosey G, Gourlay T, et al. High incidence of recurrent in *stent* thrombosis after successful treatment of a first in *stent* thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(4):470-8.
80. Lemesle G, de Labriolle A, Bonello L, Maluenda G, Torguson R, Xue Z, et al. Clinical manifestation and prognosis of early versus late *stent* thrombosis of drug-eluting *stents*. *J Interv Cardiol*. 2009;22(3):228–33.
81. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, van Dijk D, Stella PR, Plokker TH, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):31-5.
82. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
83. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Hee MR, Swanson EA, et al. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 1996;77(1):92-3.
84. Regar E, Prati F, Serruys PW. Intracoronary OCT application: methodological considerations. In: van Leeuwen TG, Serruys P, eds.

Handbook of Optical Coherence Tomography. Abingdon, UK: Taylor & Francis; 2006. p53–64.

85. Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of *stent strut* apposition. *EuroIntervention*. 2007;3(1):128-36.

86. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11(18):2183-9.

87. Liu B, Brezinski ME. Theoretical and practical considerations on detection performance of time domain, Fourier domain, and swept source optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2007;12(4):044007.

88. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106(13):1640-5.

89. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):81-8.

90. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1172-5.

91. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111(12):1551-5.

92. Gutiérrez H, Arnold R, Gimeno F, Ramos B, López J, del Amo E, et al. Optical coherence tomography. Initial experience in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(9):976-9.
93. Jiménez-Valero S, Galeote G, Sánchez-Recalde A, Moreno R. Optical coherence tomography after rotational atherectomy. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(5):585-6.
94. Gonzalo N, Serruys PW, Regar E. Optical coherence tomography: clinical applications and the evaluation of DES. *Minerva Cardioangiol*. 2008;56(5):511-25.
95. Guagliumi G, Sirbu V. Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary *stenting* Catheter Cardiovasc Interv. 2008;72(2):237-47.
96. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, De Joseph Gauthier D. Evaluation of intracoronary *stenting* by intravascular optical coherence tomography. *Heart*. 2003;89(3):317-20.
97. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Albertucci M. Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroIntervention*. 2007;3(3):365-70.
98. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):562-7.
99. Barlis P, Gonzalo N, Di Mario C, Prati F, Buellesfeld L, Rieber J, et al. A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2009;5(1):90-5.

100. Gonzalo N, Tearney GJ, Serruys PW, van Soest G, Okamura T, García-García HM, et al. Second-generation optical coherence tomography in clinical practice. High-speed data acquisition is highly reproducible in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(8):893-903.
101. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Commissaris KH, Bezerra H, Gobbens P, et al. Reproducibility of quantitative optical coherence tomography for *stent* analysis. *EuroIntervention*. 2009;5(2):224-32.
102. Okamura T, Gonzalo N, Gutiérrez-Chico JL, Serruys PW, Bruining N, de Winter S, et al. Reproducibility of coronary Fourier domain optical coherence tomography: quantitative analysis of in vivo *stented* coronary arteries using three different software packages. *EuroIntervention*. 2010;6(3):371-9.
103. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953;39(5):368-76.
104. Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting *stent* implantation: comparison with bare-metal *stents* *Circulation*. 2007;116(8):910-6.
105. Alfonso F, Suárez A, Pérez-Vizcayno MJ, Moreno R, Escaned J, Bañuelos C, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting *stent* thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2095-7.
106. Lee CW, Kang SJ, Park DW, Lee SH, Kim YH, Kim JJ, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late *stent* thrombosis after either drug-eluting or bare-metal *stent* implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1936-42.

107. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JW, et al. Late *stent* malapposition risk is higher after drug-eluting *stent* compared with bare-metal *stent* implantation and associates with late *stent* thrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1172-80.
108. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Gerber R, Biondi-Zoccai G, Ikejima H, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting *stent* thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):12-20.
109. Regar E, Werner F, Siebert U, Rieber J, Theisen K, Mudra H, et al. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in *stented* coronary arteries. *Am Heart J*. 2000;139(4):632-7.
110. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late *stent* malapposition after drug-eluting *stent* implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*. 2006;113(3):414-9.
111. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Urbaszek W, et al. Incomplete *stent* apposition after implantation of paclitaxel-eluting *stents* or bare metal *stents*: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation*. 2005;111(7):900-5.
112. Di Mario C, Görge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998;19(2):207-29.

113. Lermusiaux P, Martinez R, Donadey A, Bleuet F, Castellani L. Intravascular ultrasound: limitation and prospects. *J Mal Vasc*. 2000;25(4):229-36.
114. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting *stents* at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007;28(8):961-7.
115. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, Tio F, Yeung AC, Yock PG, et al. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-*stent* neointima after *stent* implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(2):168-73.
116. Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, Cera M, La Manna A, Albertucci M, et al. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-*stent* tissue coverage after *stent* implantation. *EuroIntervention*. 2009;5(5):538-43.
117. Prati F, Zimarino M, Stabile E, Pizzicannella G, Fouad T, Rabozzi R, et al. Does optical coherence tomography identify arterial healing after *stenting*? An in vivo comparison with histology, in a rabbit carotid model. *Heart*. 2008;94(2):217-21.
118. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, Alviar C, Aboodi M, Sheehy A, et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after *stent* implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):76-84.
119. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Di Mario C. Optical coherence tomography to assess malapposition in overlapping drug-eluting *stents*. *EuroIntervention*. 2008;3(5):580-3.

120. Suzuki N, Guagliumi G, Bezerra HG, Sirbu V, Rosenthal N, Musumeci G, et al. The impact of an eccentric intravascular ImageWire during coronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention*. 2011;6(8):963-9.
121. Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V, Bezerra HG, Suzuki N, Fiocca L, Matiashvili A, et al. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting *stents*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(5):531-9.
122. Barlis P, Regar E, Serruys PW, Dimopoulos K, van der Giessen WJ, van Geuns RJ, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting *stent*: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31(2):165-76.
123. Gutiérrez-Chico JL, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Kelbæk H, Saunamäki K, et al. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting *stent* vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting *stent* at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2454-63.
124. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
125. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European

Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010; 31(20):2501-55.

126. Kim JS, Jang IK, Kim JS, Kim TH, Takano M, Kume T, et al. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting *stents* at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting *stents*. *Heart*. 2009;95(23):1907-12.

127. Kim JS, Hong MK, Fan C, Kim TH, Shim JM, Park SM, et al. Intracoronary thrombus formation after drug-eluting *stents* implantation: optical coherence tomographic study. *Am Heart J*. 2010;159(2):278-83.

128. Fan C, Kim JS, Lee JM, Kim TH, Park SM, Wi J, et al. Different vascular healing patterns with various drug-eluting *stents* in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: optical coherence tomographic findings. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):972-6.

129. Kim JS, Fan C, Choi D, Jang IK, Lee JM, Kim TH, et al. Different patterns of neointimal coverage between acute coronary syndrome and stable angina after various types of drug-eluting *stents* implantation; 9-month follow-up optical coherence tomography study. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):341-6.

130. Li S, Wang Y, Gai L, Yang T, Liu H, Wang Z, et al. Evaluation of neointimal coverage and apposition with various drug-eluting *stents* over 12 months after implantation by optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011 Jun 2. [Epub ahead of print].

131. Kim JS, Kim BK, Jang IK, Shin DH, Ko YG, Choi D, et al. Comparison of neointimal coverage between zotarolimus-eluting *stent* and everolimus-eluting *stent* using Optical Coherence Tomography (COVER OCT). *Am Heart J*. 2012;163(4):601-7.

132. Choi HH, Kim JS, Yoon DH, Hong KS, Kim TH, Kim BK, et al. Favorable neointimal coverage in everolimus-eluting *stent* at 9 months after *stent* implantation: comparison with sirolimus-eluting *stent* using optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(3):491-7.
133. Kim BK, Kim JS, Park J, Ko YG, Choi D, Jang Y, et al. Comparison of optical coherence tomographic assessment between first- and second-generation drug-eluting *stents*. *Yonsei Med J*. 2012;53(3):524-9.
134. Kim JS, Kim JS, Kim TH, Fan C, Lee JM, Kim W, et al. Comparison of neointimal coverage of sirolimus-eluting *stents* and paclitaxel-eluting *stents* using optical coherence tomography at 9 months after implantation. *Circ J*. 2010;74(2):320-6.
135. Räber L, Baumgartner S, Garcia HM, Kalesan B, Justiz J, Pilgrim T, et al. Long-term vascular healing in response to sirolimus- and Paclitaxel-eluting *stents*: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):946-57.
136. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, et al. *Stent* thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by *stent* design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;123(13):1400-9.
137. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late *stent* thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting *stents*. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):390-8.
138. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Dalby M, Moore P, Di Mario C. The influence of *strut* thickness and cell design on immediate apposition of drug-

eluting *stents* assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2009;134(2):180-8.

139. Inoue T, Shite J, Yoon J, Shinke T, Otake H, Sawada T, et al. Optical coherence evaluation of everolimus-eluting *stents* 8 months after implantation. *Heart.* 2011;97(17):1379-84.

140. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting *stents* in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary *Stent* System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting *Stents* and Paclitaxel-Eluting *Stents* for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1104-15.

141. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary *stent* thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting *stent* compared with early-generation drug-eluting *stents*: a prospective cohort study. *Circulation.* 2012;125(9):1110-21.

142. Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al. *Stent* thrombosis with everolimus-eluting *stents*: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):357-64.

143. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting *stent* on *stent* thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1569-77.

