

## Editorial

## Una mirada al futuro de los pacientes con SCA a través de la pequeña ventana de la OCT



## Looking into the future of ACS patients through the small OCT window

Alp Aytekin<sup>a</sup> y Adnan Kastrati<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup>Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania<sup>b</sup>German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

Los *stents* farmacoactivos (SF) tuvieron un éxito inicial considerable<sup>1</sup>. Sin embargo, no pasó mucho tiempo antes de que surgieran preocupaciones sobre la inflamación y el retraso de la cicatrización causados por los polímeros farmacoactivos<sup>2</sup> y el riesgo de trombosis tardía del *stent*<sup>3,4</sup>. Se han elaborado varias estrategias para mejorar la seguridad de los SF sin comprometer su eficacia en la prevención de la reestenosis. Entre ellas, se encuentran más polímeros permanentes más biocompatibles<sup>5</sup>, polímeros biodegradables<sup>6</sup> y tecnología sin polímeros<sup>7</sup>. Sin embargo, los *stents* metálicos no farmacoactivos no han perdido su reputación como dispositivos más seguros y los esfuerzos se han centrado en la fabricación de recubrimientos especiales pasivos<sup>8</sup> o bioactivos<sup>9</sup> que mejoren tanto la seguridad como la eficacia de los *stents* metálicos sin recubrimiento. En este contexto, varios tipos de material del puntal o *strut* (desde el acero inoxidable hasta el cobalto-cromo), grosor del *strut* (hasta 81  $\mu\text{m}$ ), arquitectura del *stent* (actualmente un diseño helicoidal) y tecnología de recubrimiento (recubrimiento con óxido de nitruro de titanio por deposición química de titanio en fase de vapor mejorada por plasma en una mezcla de gas preespecificada de nitrógeno y oxígeno) han llevado a la creación del *stent* Titan-2 (Hexacath, Francia)<sup>10</sup> y, en última instancia, a la del *stent* OPTIMAX (Hexacath, Francia)<sup>11</sup>.

No hay duda de que los ensayos clínicos de distribución aleatoria, con suficiente potencia y seguimiento a largo plazo son la mejor manera de evaluar las ventajas relativas de las tecnologías que incorpora el *stent* en pacientes con coronariopatía. Sin embargo, se necesitan recursos considerables y un largo intervalo de tiempo antes que se conozcan las verdaderas ventajas. Por tanto, los parámetros indirectos que pueden evaluarse en un tamaño de muestra factible de pacientes durante un periodo más corto pueden ser de gran ayuda si son capaces de predecir eventos trombóticos posteriores. En este sentido, la tomografía de coherencia óptica (OCT) intravascular con su excelente resolución espacial es una valiosa tecnología de estudio. Se encontró que los *struts* del *stent* no recubiertos o con mala aposición, así como la

neoaateroesclerosis, subyacían a la trombosis del *stent* en un grado que dependía del momento de su aparición (subaguda, tardía y muy tardía)<sup>12</sup>.

En un artículo reciente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Sia et al.<sup>13</sup> comunican los resultados del OPTIMAX-OCT, un estudio de distribución aleatoria en que se comparó el uso del *stent* bioactivo (SBA) OPTIMAX, con el del SYNERGY (Boston Scientific Corporation, EE. UU.), un *stent* liberador de everolimus (SLE) con polímero biodegradable, en pacientes que presentaban síndrome coronario agudo (SCA) y lesiones *de novo* en una arteria coronaria nativa. El objetivo principal del estudio fue el porcentaje de *struts* no recubiertos por paciente y el objetivo coprincipal fue el porcentaje de *struts* con mala aposición por paciente, que se evaluaron con el uso de un solo estudio de OCT en 2 cohortes separadas correspondientes a 2 momentos: cohorte A (52 pacientes) a los 30 días y cohorte B (30 pacientes) a los 6 meses. Al parecer, se trata de un estudio autónomo, independiente del ensayo TIDES-ACS<sup>11</sup>.

Se observaron diferencias considerables tanto a los 30 días como a los 6 meses. A los 30 días, la proporción de *stents* no recubiertos por *strut* fue del 4,3% en el grupo de SBA frente al 27,5% en el grupo de SLE; la proporción de *struts* con mala aposición por *strut* fue del 1,2% en el grupo de SBA y del 3,2% en el grupo de SLE. Las diferencias se mantuvieron a los 6 meses con el 0,8% de *struts* no recubiertos y el 0,1% de *struts* con mala aposición en el grupo de SBA frente al 14,5% de *struts* no recubiertos y el 1,1% de *struts* con mala aposición en el grupo de SLE. La OCT identificó pequeños trombos *intrastent* en 2 pacientes con SBA y en 7 pacientes con SLE a los 30 días, pero en ninguno a los 6 meses. Además, el espesor de la hiperplasia neointimal en el *strut* fue mayor en el grupo de SBA (0,25 mm) que en el grupo de SLE (0,09 mm).

Las ventajas del presente trabajo son: a) utiliza un diseño de estudio de distribución aleatoria; b) utiliza un método de diagnóstico sensible como la OCT para evaluar los criterios de valoración del estudio; y c) incluía a pacientes con SCA. Los hallazgos previos sugieren que los indicadores de OCT de retraso en la cicatrización están más presentes en pacientes con SCA que en aquellos con síndromes coronarios crónicos<sup>14</sup>. Por tanto, las conclusiones del presente estudio son relevantes para un subconjunto de pacientes en los que las diferencias en las características del *stent* podrían ser más trascendentales que en otros contextos clínicos. d) La selección del momento de

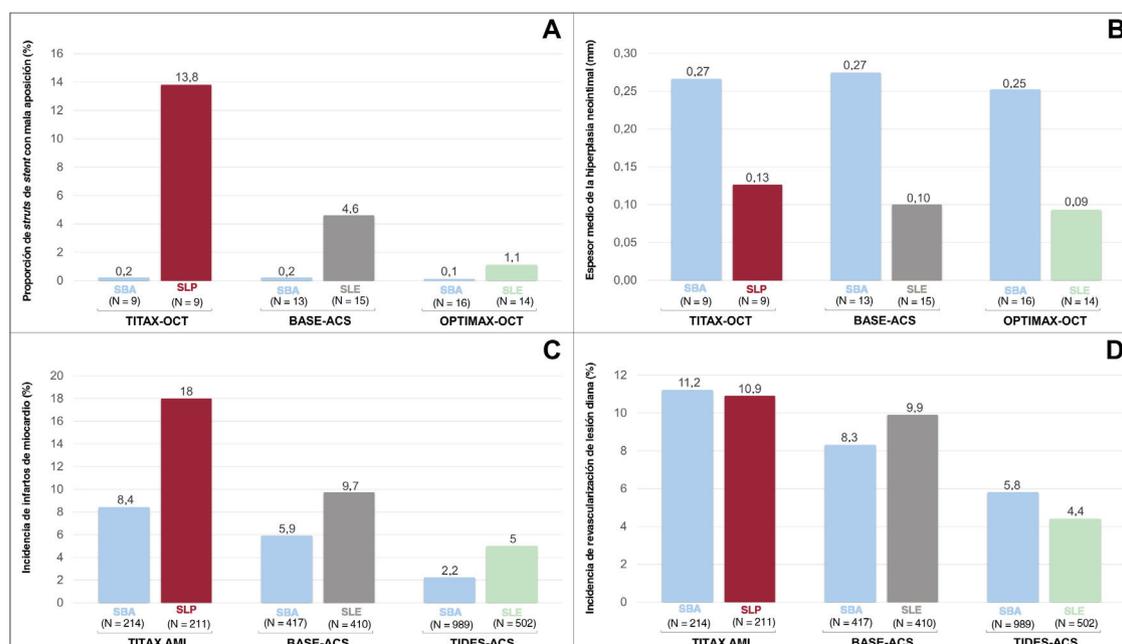
VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.05.011>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [kastrati@dhm.mhn.de](mailto:kastrati@dhm.mhn.de) (A. Kastrati).[@adnankastrati](https://twitter.com/adnankastrati)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.07.019>

0300-8932/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.



**Figura 1.** Hallazgos de la tomografía de coherencia óptica y resultados clínicos en estudios de distribución aleatoria sobre *stents* bioactivos recubiertos con óxido de nitruro de titanio frente a *stents* farmacoactivos. A: *struts* de *stent* con mala aposición. B: espesor de la hiperplasia neointimal. C: infarto de miocardio. D: revascularización de la lesión diana. Los datos de la tomografía de coherencia óptica se obtuvieron después de ~4 años en TITAX-OCT<sup>19</sup>, ~10 meses en BASE-ACS<sup>20</sup> y 6 meses en OPTIMAX-OCT<sup>13</sup>. Los resultados clínicos se evaluaron a los 5 años en TITAX AMI<sup>10</sup> y BASE-ACS<sup>21</sup>, y a los 18 meses en TIDES-ACS<sup>11</sup>. Los datos de la OCT se muestran a la altura del *strut*. SBA, *stent* bioactivo recubierto con óxido de nitruro de titanio; SLE, *stent* liberador de everolimus; SLP, *stent* liberador de paclitaxel.

evaluación a los 6 meses en una de las cohortes es razonable si se tiene en cuenta la cinética de absorción del polímero del SLE<sup>15</sup>. e) Compara 2 tecnologías de *stent* que están específicamente diseñadas para abordar el retraso en la cicatrización evitando la presencia de polímeros permanentes.

Sin embargo, el estudio también tiene algunas limitaciones: a) faltan pruebas sólidas que respalden el papel pronóstico de los *struts* sin recubrir o con mala aposición tardía<sup>16</sup> y todavía existe la necesidad de estudios prospectivos diseñados específicamente con un número suficientemente grande de pacientes; b) el número de pacientes es limitado; c) falta una evaluación de OCT al final de la intervención inicial. La mala aposición del *strut* identificada a los 30 días y a los 6 meses podría haber sido residual (ya presente en la OCT aguda) o adquirida a lo largo del tiempo. La mala aposición adquirida tardíamente se considera un marcador de inflamación crónica y deterioro de la cicatrización, y tiene un impacto

más negativo, aunque esto aún no se ha confirmado en estudios clínicos<sup>17</sup>; d) falta caracterización cualitativa de la neointima a los 6 meses en el presente estudio. Esto podría haber sido más importante para el grupo de SBA, que tenía hiperplasia neointimal más abundante. A las características del tejido neointimal también se les atribuye un papel pronóstico<sup>18</sup>.

En resumen, el presente estudio de OCT mostró una mayor formación de neointima, por un lado, y menos *struts* no recubiertos y con mala aposición, por otro lado, con SBA que con un SF convencional de nueva generación. Nada espectacular hasta ahora. Con un sistema que no es SF, como el SBA, no es sorprendente este conjunto de hallazgos. Sin embargo, la relevancia de los presentes hallazgos se evalúa mejor si se sitúa en el contexto de la OCT y la evidencia clínica disponible de los estudios de distribución aleatoria sobre SBA (ya sea Titan-2 u OPTIMAX). Hay 3 comparaciones aleatorizadas entre SBA y SF, para las cuales se dispone tanto de la OCT como de los resultados clínicos (figura 1). En un subgrupo de 18 pacientes del ensayo TITAX AMI, la OCT se realizó, de media, ~4 años después de la aleatorización. La proporción de *stents* no recubiertos a la altura del *strut* fue del 0,4% en el grupo de SBA y del

10,8% en el grupo de *stents* liberadores de paclitaxel (SLP). En consecuencia, la proporción de *struts* con mala aposición fue menor en el grupo de SBA (el 0,2 frente al 13,8% en el grupo de SLP). El espesor de la hiperplasia neointimal fue de 0,27 mm en el grupo de SBA y de 0,13 mm en el grupo de SLP<sup>19</sup>. El ensayo TITAX AMI completo, que incluía a 425 pacientes con infarto agudo de miocardio, mostró resultados a 5 años favorables a SBA en relación con muerte cardiaca (pero no en relación con muerte por cualquier causa), infarto de miocardio recurrente y trombosis definitiva del *stent* en comparación con SLP, sin diferencia en la revascularización de la lesión diana<sup>10</sup>. En un subgrupo de 28 pacientes del ensayo BASE-ACS (*Comparison of Bio-Active Stent to the Everolimus-Eluting Stent in Acute Coronary Syndrome*), la OCT se realizó, de media, ~10 meses después de la aleatorización. Las proporciones de *struts* no recubiertos y con mala aposición fueron del 0,6 y el 0,2%, respectivamente, en el grupo de SBA y del 10,8 y el 4,6%, respectivamente, en el grupo de SLE con polímeros permanentes. El espesor de la hiperplasia neointimal fue de 0,27 mm en el grupo de SBA y de 0,10 mm en el grupo de SLE<sup>20</sup>. El ensayo BASE-ACS completo, que incluyó a 827 pacientes con SCA, mostró resultados a 5 años que favorecían el SBA por lo que respecta a infarto de miocardio no mortal, mientras que todos los demás resultados fueron comparables entre SBA y SLE, como la revascularización de la lesión diana<sup>21</sup>. Los resultados del presente estudio de OCT<sup>13</sup> también deben tenerse en cuenta en relación con el gran ensayo clínico TIDES-ACS, que asignó aleatoriamente a 1.491 pacientes a SBA o SLE<sup>11</sup>. A los 18 meses de seguimiento, los resultados favorecieron al SBA por lo que respecta a trombosis del *stent* e infarto de miocardio sin diferencias considerables en la revascularización de la lesión diana<sup>11</sup>. Sin embargo, conviene ser prudente al interpretar los resultados mencionados porque las diferencias a favor del SBA se observaron en resultados que no representaban el objetivo principal de los ensayos y carecían de la potencia estadística requerida. A pesar de todas las limitaciones mencionadas anteriormente, un denominador común de los ensayos clínicos es que el SBA, un *stent* metálico no farmacoactivo y con un

recubrimiento único, podría reducir el número de eventos trombóticos si se utilizara en pacientes con SCA sin compromiso clínicamente relevante en el riesgo de reintervención. Los estudios de OCT correspondientes sugieren indirectamente que con el SBA una mejor cicatrización vascular podría subyacer al potencial de beneficio clínico con esta prótesis. La figura muestra un resumen de los resultados de estos estudios, con las medidas de seguridad en los paneles de la izquierda y las medidas de eficacia en los paneles de la derecha. Se necesitan estudios clínicos y de OCT combinados para establecer si los estudios aislados de OCT a corto y medio plazo son suficientes para predecir el rendimiento a largo plazo de las tecnologías de *stent* coronario y obviar la necesidad de ensayos clínicos grandes con seguimiento a largo plazo.

## FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación específica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773–1780.
- Schwartz RS, Chronos NA, Virmani R. Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1373–1385.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519–1521.
- Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet*. 2017;390:781–792.
- Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010;363:136–146.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al. Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2019;139:325–333.
- Kufner S, Ernst M, Cassese S, et al. 10-Year Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Versus Durable Polymer Drug-Eluting Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:146–158.
- Colleran R, Joner M, Cutlip D, et al. Design and Rationale of a Randomized Trial of COBRA PzF Stenting to REDUCE Duration of Triple Therapy (COBRA-REDUCE). *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;34:17–24.
- Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation*. 2005;111:2617–2622.
- Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemela M, et al. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up from the TITAX AMI trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:1214–1219.
- Tonino PAL, Pijls NHJ, Collet C, et al. Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: The Randomized TIDES-ACS Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1697–1705.
- Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*. 2017;136:1007–1021.
- Sia J, Nammias W, Collet C, De Bruyne B, Karjalainen PP. Comparative study of neointimal coverage between titanium-nitric oxide-coated and everolimus-eluting stents in acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.017>.
- Raber L, Zanchin T, Baumgartner S, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol*. 2014;173:259–267.
- Bennett J, Dubois C. A novel platinum chromium everolimus-eluting stent for the treatment of coronary artery disease. *Biologics*. 2013;7:149–159.
- Im E, Lee SY, Hong SJ, et al. Impact of late stent malapposition after drug-eluting stent implantation on long-term clinical outcomes. *Atherosclerosis*. 2019;288:118–123.
- Im E, Hong SJ, Ahn CM, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Late Stent Malapposition Detected by Optical Coherence Tomography After Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011817.
- Xhepa E, Bresha J, Joner M, et al. Clinical outcomes by optical characteristics of neointima and treatment modality in patients with coronary in-stent restenosis. *EuroIntervention*. 2021;17:e388–e395.
- Lehtinen T, Airaksinen KE, Ylitalo A, Karjalainen PP. Stent strut coverage of titanium-nitride-oxide coated stent compared to paclitaxel-eluting stent in acute myocardial infarction: TITAX-OCT study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1859–1866.
- Karjalainen P, Kiviniemi TO, Lehtinen T, et al. Neointimal coverage and vasodilator response to titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents and everolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: insights from the BASE-ACS trial. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1693–1703.
- Karjalainen PP, Nammias W, Ylitalo A, et al. Long-term clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated stents versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: Final report of the BASE ACS trial. *Int J Cardiol*. 2016;222:275–280.