

ROLLER CoASTER trial

**ROtational Atherectomy, Lithotripsy or Láser for the treatment of
CALcified coronary STEnosis**

**Aterectomía rotacional, litotricia o láser para el tratamiento de lesiones
calcificadas**

CÓDIGO DEL PROMOTOR: EPIC22

Versión final 3.0

Fecha: 17 de agosto 2020

Registrado en <http://clinicaltrials.gov/>: NCT04181268



FundaciónEpic

FUNDACIÓN EPIC

Pº Condesa de Sagasta 10, 1ºC

24001 – León

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

La información confidencial contenida en este documento se ofrece para revisión interna por parte del promotor, investigadores y autoridades reguladoras pertinentes.

La aceptación de este documento constituye un acuerdo de no difusión de la información contenida en él sin previa autorización escrita de los coordinadores del estudio. Se prohíbe la copia sin permiso de los autores.



Título del estudio: ROLLER COASTER trial

Versión del PLAN: 3.0

Fecha: 17 de agosto de 2020



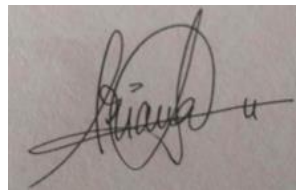

ROLLER COASTER Trial
Aterectomía rotacional, litotricia o láser para el tratamiento de lesiones calcificadas

Declaración de cumplimiento


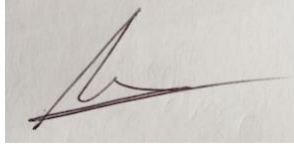
El presente estudio se realizará en cumplimiento de:

- Declaración de Helsinki en su Revisión de Fortaleza (Brasil) 2013
- Directiva 90/385/CEE, productos sanitarios implantables activos
- Circular 7/2004, de investigaciones clínicas con productos sanitarios
- Directrices sobre investigación con dispositivos médicos
 - o EN ISO 14155:2011
 - o MEDDEV 2.7/1

Los abajo firmantes declaramos haber participado en el desarrollo del Plan y estar de acuerdo con el contenido:

Nombre	Fecha	Firma
Alfonso Jurado Román MD. PhD. Investigador Principal	4 marzo 2020	
Harol Hernandez Co- Investigador	4 marzo 2020	
Ariana Gonzálvez Co- Investigador	4 marzo 2020	
Santiago Jiménez Valero Co- Investigador	4 marzo 2020	



Guillermo Galeote Co- Investigador	4 marzo 2020	
Raúl Moreno Co- Investigador	4 marzo 2020	

ROLLER COASTER Trial
Aterectomía rotacional, litotricia o láser para el tratamiento de lesiones calcificadas

PÁGINA DE FIRMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

He leído el presente proyecto y me comprometo a observar los requisitos y a facilitar toda la información pertinente al personal del estudio bajo mi coordinación.

El estudio se desarrollará de conformidad con el Plan de Investigación, la Declaración de Helsinki en su Revisión de Fortaleza (Brasil) 2013, Directiva 90/385/CEE, Circular 7/2004, directrices sobre investigación con dispositivos médicos EN ISO 14155:2011, MEDDEV 2.7/1 rev 4 y MEDDEV 2.7/3.

Investigador Principal Local, Nombre

Firma

Fecha

Nombre de la Institución



HISTORIAL DE CAMBIOS

<u>Versión del Plan</u>	<u>Fecha</u>
VERSION 1	3 DICIEMBRE 2019
VERSION 2	26 FEBRERO 2020
VERSION 3	17 AGOSTO 2020



ÍNDICE

PÁGINA DE APROBACIÓN DEL PLAN	2
PÁGINA DE FIRMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	3
HISTORIAL DE CAMBIOS	4
ÍNDICE	5
TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	8
1. INTRODUCCIÓN E HIPÓTESIS	9
1.1. FISIOPATOLOGÍA E IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CALCIO CORONARIO	9
1.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO PERCUTÁNEO	10
1.3. ATERECTOMIA ROTACIONAL	10
1.4. LITOTRICIA INTRACORONARIA	11
1.5. LÁSER CORONARIO	12
1.6. VALORACIÓN CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) DE LESIONES CALCIFICADAS	12
1.7. HIPOTESIS	13
2. PLAN DE INVESTIGACIÓN	14
2.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	14
2.2. OBJETIVO DEL ESTUDIO	14
2.3. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
2.4. MEDICIONES DE LOS RESULTADOS	15
3. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO	16
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
3.3. OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	16
4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	17
4.1. ALEATORIZACIÓN	17
4.2. METODOLOGÍA DEL PROCEDIMIENTO	17
4.3. TÉCNICA DE ATERECTOMÍA ROTACIONAL	17
4.4. TÉCNICA DE LITOTRICIA INTRACORONARIA	17



4.5. TÉCNICA DE LÁSER	18
4.6. CROSSOVER	18
4.7. SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN DE IMÁGENES DE OCT	19
4.7.1. Seguimiento clínico	19
4.7.2. Valoración de imágenes de OCT	19
4.8. VARIABLES DEL ESTUDIO	20
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	22
6.1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS GENERALES	22
6.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
7. ASPECTOS ÉTICOS	24
7.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	24
7.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	24
7.3. COMITÉ ÉTICO	25
8. RECOPIACIÓN Y CONTROL DE LOS DATOS	26
8.1. DATOS NECESARIOS	26
8.1.1. Documentación fuente	26
8.1.2. Auditorías e inspecciones	26
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	27
9.1. GRAVEDAD DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO	27
9.2. RELACIÓN CON EL PRODUCTO DEL ESTUDIO	27
9.3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	27
9.4. EFECTOS ADVERSOS IMPREVISTOS DEL PRODUCTO	28
9.5. ANÁLISIS DEL RIESGO	28
10. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR	30
10.1. RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR	30
10.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN (CEIC)	30
10.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	30
10.4. USO DE LA INFORMACIÓN Y PUBLICACIÓN	30



10.5. PRESENTACIÓN DE INFORMES	30
11. RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR	31
11.1. PAPEL DEL PROMOTOR	31
<i>11.1.1. Deberes generales</i>	<i>31</i>
<i>11.1.2. Selección de Investigadores y Centros Clínicos</i>	<i>31</i>
<i>11.1.3. Formación del Investigador y del Personal del centro y Supervisión</i>	<i>31</i>
<i>11.1.4. Documentación</i>	<i>31</i>
11.2. SOLICITUDES SUPLEMENTARIAS	31
11.3. PRESENTACIÓN DE INFORMES	32
11.4. MANTENIMIENTO DE EXPEDIENTES	32
11.5. CONFIDENCIALIDAD	32
12. COMITÉS	33
12.1. COMITÉ DE DIRECCIÓN (Steering Committee)	33
12.2. COMITÉ DE ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS	33
13. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	34
14. MATERIAL Y MEMORIA ECONÓMICA	35
15. BIBLIOGRAFÍA	36
APÉNDICE A: DEFINICIONES DE EVENTOS CLÍNICOS	40



TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AR: Aterectomía rotacional.

ELCA: Excimer Láser Coronary Angioplasty.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

IAMCEST: Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST.

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.

IVL: Intravascular Litotripsy.

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (eventos cardiovasculares adversos mayores), suele ser el objetivo de eficacia habitualmente utilizado en los estudios con stents y viene definido en el apartado de definiciones de objetivos de la presente memoria.

SCA : Síndrome Coronario Agudo.

SF: Stent Farmacoactivo.

TLR: Target Lesion Revascularization (Revascularización de la lesión diana). Viene definido en apartado de objetivos.

TS: Trombosis de Stent

TVR: Target Vessel Revascularization (Revascularización de vaso diana). Viene definido en apartado de definiciones.



1. INTRODUCCIÓN E HIPÓTESIS

1.1. FISIOPATOLOGÍA E IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CALCIO CORONARIO

Las lesiones coronarias severamente calcificadas (LSC) son probablemente las más complejas para el tratamiento percutáneo y probablemente las que tienen peores resultados agudos y a largo plazo tras el ICP. El calcio interfiere en la preparación de la lesión y la dilatación de balones haciendo más difícil el avance de los mismos, el implante de stent y su expansión adecuada. La aterectomía rotacional (AR) ha representado la solución preferencial a este problema, sin embargo, otras tecnologías se han empezado a usar con frecuencia en este escenario. La comprensión del tipo de calcificación, su distribución y el modo de acción de cada técnica para su tratamiento son esenciales para poder decidir cuál usar en cada caso¹.

La calcificación coronaria es dependiente de la edad y el sexo, siendo más frecuente en los varones mayores de 70 años². La incidencia de la calcificación coronaria varía según la técnica de imagen diagnóstica, pero mediante angiografía, se ha descrito que hasta un tercio de las lesiones coronarias presentan calcificación moderada o severa³.

Históricamente, la calcificación de las placas de atheroma se ha visto como un fenómeno pasivo y degenerativo. Sin embargo, recientemente este concepto ha variado, considerándose un proceso activo que refleja un estado inflamatorio sistémico típicamente observado en el síndrome metabólico, la diabetes o la enfermedad renal crónica⁴. La calcificación coronaria se asocia frecuentemente con una mayor carga de placa⁵ y a una mayor complejidad de las lesiones incluyendo bifurcaciones y oclusiones crónicas totales³. Además, existen patrones específicos de calcificación como los nódulos de calcio y las microcalcificaciones que se han asociados con inestabilidad y vulnerabilidad de las placas⁶, con datos que sugieren una mayor reactividad plaquetaria y trombogenicidad en pacientes con lesiones calcificadas⁷⁻⁹.

Bourantas et al⁹ demostraron cómo los pacientes con LSC que recibían un ICP tenían menos probabilidades de alcanzar la revascularización completa (48% vs. 55,6%; $p < 0,001$) y, consecuentemente, tenían más probabilidad de morir (10,8% vs. 4,4%; $p < 0,001$). Esta asociación entre las LSC y el mal pronóstico es independiente de la presentación clínica y el tipo de stent^{3, 10}.

Los eventos adversos observados en pacientes con LSC están parcialmente relacionados con la comorbilidad, pero también con la complejidad técnica del ICP. Típicamente, estas lesiones son complejas de cruzar con los dispositivos habituales y responden peor a la dilatación con balón. Como es lógico, la inadecuada preparación de la lesión antes del implante del stent incrementa el riesgo de eventos adversos: infraexpansión o fractura de stents y complicaciones del procedimiento como el no-reflow, disecciones coronarias o perforaciones³. Además, el paso de stents farmacoactivos (SF) a través de estas lesiones se ha relacionado con daños en el polímero con la consiguiente afectación de la liberación del fármaco¹¹.



1.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO PERCUTÁNEO

Las tecnologías disponibles para el tratamiento percutáneo de las lesiones calcificadas se pueden dividir en dos grupos: las basadas en ablación y las técnicas con balón¹. El primer grupo incluye la aterectomía rotacional (AR), la aterectomía orbitacional (AO) y el láser excimer (ELCA). Estas, ablacionan el calcio facilitando la expansión del stent. Las técnicas con balón (ya sean balones convencionales, de corte, alta presión o de litotricia) no eliminan el calcio, sino que aumentan la elasticidad de la placa al romper el componente cálcico de la misma, facilitando la expansión del stent.

Todas estas técnicas se usan de forma rutinaria para el tratamiento de las lesiones coronarias calcificadas, siendo el criterio del operador o la disponibilidad de las mismas lo que determina su uso, ya que prácticamente no existen estudios que las comparen entre sí.

En los últimos años, las técnicas de imagen intracoronaria nos han permitido entender que lo que hacen predominantemente las técnicas de ablación es modificar la composición de la placa. Las fracturas de calcio y disecciones intimaes que producen son hallazgos de imagen intracoronaria que se han asociado a una mejor expansión del stent¹².

Mucho menos frecuente (<30%) es la aparición de ablación per se del tejido con evidencias de cráteres o túneles¹.

1.3. ATERECTOMIA ROTACIONAL

La aterectomía rotacional fue desarrollada por el Dr. David C. Auth e introducida a finales de los años 80, como método para ablacionar las placas de ateroma¹³. Actualmente se conoce en nuestro medio como sistema de Rotablator™ (Boston Scientific, Scimed) y consiste en un catéter recubierto de níquel, con una oliva en su punta que presenta pequeños diamantes que pueden rotar a 140000-190000 rpm. Hay 8 tamaños de olivas en un rango que va de 1.25 mm a 2.5 mm. El principio físico por el que actúa este dispositivo es la destrucción del material inelástico como las placas de ateroma fibróticas y calcificadas sin dañar el tejido elástico normal. La mayoría de las micropartículas generadas por el rotablator miden menos de 12 µm, y por tanto no impactan de manera significativa en la microcirculación coronaria, siendo eliminadas por el sistema reticuloendotelial¹⁴. El último documento de consenso ha sugerido reducir el tamaño de la oliva utilizando inicialmente las de 1,25 o 1,5 mm y con menores revoluciones 130000-185000¹⁵. Además, se deben evitar las desaceleraciones de >5000 rpm y un avance agresivo de la oliva ya que con esta estrategia se producen más complicaciones.

Las complicaciones descritas con este dispositivo en los registros más importantes son similares a las de angioplastias convencionales: muerte (0,9%), IM con onda Q (0,8%), cirugía coronaria (2%), e IM no Q (9,9%). Además, con la reciente mejora del dispositivo y de los fármacos utilizados durante la intervención han disminuido algunas complicaciones como los cierres agudos del vaso tratado y el fenómeno de no reflow¹⁶.

Actualmente el papel de la aterectomía rotacional es facilitar la implantación de stent, en lesiones calcificadas no dilatables. Las lesiones calcificadas siguen siendo un problema técnico importante para el cardiólogo intervencionista, impidiendo muchas veces el acceso a la lesión con el stent. La implantación de un stent en lesiones fibrocalcificadas no bien dilatadas puede impedir la



correcta expansión del stent con el consiguiente riesgo de trombosis y/o restenosis¹⁵.

El estudio ROTAXUS comparó ICP con AR y SF (liberador de paclitaxel) versus la ICP estándar con SF aleatorizando 240 pacientes con calcificación moderada-severa. La AR se asoció a una mayor ganancia luminal pero también a una mayor pérdida luminal a los 9 meses con un efecto neutro en la reestenosis¹⁷. Además, no hubo diferencias en los eventos clínicos a los 2 años de seguimiento¹⁸. Recientemente el estudio PREPARE-CALC aleatorizó 200 pacientes con calcificación severa a AR versus angioplastia con cutting/scoring balloon¹⁹. La AR fue superior en el éxito del procedimiento (98% vs. 81%; $p < 0.0001$) y no se asoció con una pérdida luminal excesiva a los 9 meses.

Sin embargo, la interpretación de estos estudios requiere discusión ya que no se han diseñado ni tenían potencia suficiente para eventos clínicos duros y la definición de severidad de la calcificación se basó en criterios angiográficos y no en imagen intracoronaria. La AR ha demostrado tener una mayor tasa de éxito del procedimiento. Es destacable que existió una tasa de crossover al brazo de AR del 12% al 16% en los estudios comparativos^{17, 19}. Además, en el ROTAXUS, más de la mitad de las lesiones tratadas en ambos brazos tenían solo calcificación moderada¹⁷ y se usaron stents farmacoactivos de primera generación. En el PREPARE-CALC, que no describió una excesiva pérdida luminal, sí se usaron stents farmacoactivos de tercera generación¹⁹.

1.4. LITOTRICIA INTRACORONARIA

La litotricia es la última tecnología disponible para el tratamiento de las lesiones severamente calcificadas. Consiste en energía mecánica pulsátil emitida a través de unos emisores localizados a lo largo de un balón semicompliante (Shockwave Coronary Rx Lithoplasty System, Shockwave Medical, Santa Clara, California). El balón se infla a 4 atm inicialmente, tras lo cual se aplican los pulsos de energía que interacciona con la placa aterosclerótica al producirse vibraciones que fracturan tanto el calcio superficial como el profundo¹.

Este efecto sobre el calcio profundo es una de las mayores ventajas de la litotricia sobre otras técnicas. Además, es una técnica con una corta curva de aprendizaje al basarse en la tecnología de balón coronario que se usa habitualmente. Todo esto combinado con su eficacia y la evidencia existente sugieren que se convertirá en un abordaje estándar para muchas lesiones coronarias calcificadas.

Ali et al²⁰. han demostrado usando OCT en 31 pacientes que la litotricia puede fracturar un arco coronario calcificado en el 43% de los casos produciendo múltiples fracturas en >25% de los casos. Es destacable que la eficacia de la técnica es proporcional al grado de calcificación, con una mayor tasa de fracturas del calcio (77%) en casos con mayor grado de calcificación.

Dos grandes estudios han estudiado la seguridad y eficacia de la técnica en enfermedad coronaria y periférica, los estudios DISRUPT CAD I y II²¹ y DISRUPT PAD, respectivamente. El potencial para la interferencia eléctrica de la litoplastia se ha descrito y esto hace que haya que tener precaución en su uso en pacientes con marcapasos²².

El impacto de la técnica se ha demostrado en escenarios como los stents infraexpandidos²³⁻²⁵.

Las lesiones incruzables suponen una limitación para la técnica aunque se ha propuesto la combinación con la aterectomía rotacional para superar este problema habiéndose descrito la técnica como Rotatripsy por Jurado et al²⁶.



1.5. LÁSER CORONARIO

La introducción del láser para el tratamiento de la aterosclerosis empezó en los años 80, inicialmente en el tratamiento de la isquemia de miembros inferiores²⁷, y posteriormente en la circulación coronaria²⁸⁻³¹. Sin embargo, los catéteres y la técnica eran rudimentarios y se asociaban a complicaciones^{32,33}. El refinamiento de la tecnología³⁴ y la introducción de técnicas seguras de láser³⁵ ha permitido la mejoría de sus resultados³⁴.

El láser produce la ablación del material aterosclerótico mediada por tres mecanismos distintos: fotoquímico, fototérmico y fotomecánico. La luz del láser UV es absorbida por el material intravascular y rompe los enlaces carbono-carbono (fotoquímico). Eleva la temperatura del agua intracelular, causando roturas celulares y genera una burbuja de vapor en la punta del catéter (fototérmico). La expansión e implosión de estas burbujas, actúa sobre el material obstructivo intravascular (fotomecánico)³⁴. Este efecto se magnifica particularmente cuando el láser actúa directamente sobre la sangre o contraste. Por ello, para reducir el riesgo de disección coronaria, la ablación con láser suele realizarse durante la inyección continua de salino¹.

Los fragmentos que se liberan son <10 µm de diámetro, impidiendo la obstrucción microvascular al ser absorbidos por el sistema retículo-endotelial³⁴.

El umbral de energía requerida para la penetración de la luz UV en el tejido y la creación de la burbuja de vapor es llamada “fluencia” (con un rango: 30–80 mJ/mm²). El número de pulsos emitidos durante un periodo de 1 segundo es la “tasa de repetición de pulso”. La duración de cada pulso se denomina “amplitud del pulso”, que se modifica de acuerdo a la naturaleza de la lesión a tratar; por ejemplo en las lesiones fibrocalcificadas se requiere una mayor fluencia y repetición para la ablación efectiva³⁴.

El sistema de láser coronario actual (CVX-300 ELCA System, Spectranetics Inc., Colorado Springs, Colorado) está basado en un láser de Cloruro de Xenón¹) Es el único láser coronario actualmente aprobado por la FDA y genera una fluencia de hasta 80 mJ/mm². Existen catéteres de distintos tamaños: 0,9 mm, 1,4 mm, 1,7 mm y 2,0 mm siendo los primeros compatibles con catéteres guía del 6F y los últimos con catéteres de 7 y 8F respectivamente. Estas medidas corresponden al diámetro real del túnel intraplaca conseguido con el paso del catéter de láser. La selección del tamaño apropiada está basado en una ratio catéter /diámetro del vaso de 0,5 a 0,634).

1.6. VALORACIÓN CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) DE LESIONES CALCIFICADAS

Las técnicas de imagen intracoronaria nos permiten valorar con mayor precisión que la angiografía convencional la anatomía coronaria y nos aportan información esencial a la hora de establecer el diagnóstico y planear el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias³⁷. Esto es especialmente relevante en las lesiones calcificadas, en las que la angiografía convencional no es capaz de detectar calcificaciones significativas en un porcentaje alto de los pacientes y esto impacta en los resultados de la angioplastia y por tanto en el pronóstico de los pacientes. Está ampliamente demostrado que la



angioplastia coronaria guiada por técnicas de imagen intracoronaria reduce las tasas de muerte, infarto, necesidad de nueva revascularización y trombosis de stent con respecto a la realización de la angioplastia sin técnicas de imagen intracoronaria³⁸. Esto se debe a la optimización del implante de los stents liberadores de fármacos consiguiendo una mejor expansión, aposición al vaso y una mayor área de la luz. Además, varios estudios como el ILUMIEN III-OPTIMICE PCI³⁹ o el OPINION trial⁴⁰ han confirmado que no hay diferencias significativas en cuanto a eventos clínicos en el seguimiento usando cualquiera de las dos técnicas de imagen intracoronaria disponibles a día de hoy, el IVUS o ecografía intravascular y la OCT o tomografía de coherencia óptica.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) tiene una mayor resolución espacial¹ que la ecografía intracoronaria (IVUS) y ha demostrado su utilidad tanto en la demostración del efecto de las terapias de preparación de placa como en la optimización de los stents, por lo que está especialmente indicada en el contexto de las lesiones calcificadas.

1.7. HIPÓTESIS

Las tres técnicas pueden ser complementarias en el tratamiento del calcio siendo probablemente de primera elección la AR o el láser para lesiones incruzables y la litotricia para lesiones indilatables por calcificación profunda.



2. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Hasta un tercio de las lesiones coronarias que requieren ICP presentan calcificación significativa¹. Esto supone un reto, probablemente uno de los mayores para el cardiólogo intervencionista. Como se ha descrito anteriormente, existen distintas herramientas para la preparación de las placas calcificadas. Todas estas técnicas se usan de forma rutinaria en este contexto clínico, siendo el criterio del operador o la disponibilidad de las mismas lo que determina su uso, ya que prácticamente no existen estudios que las comparen entre sí.

El estudio Roller Coaster pretende comparar tres de las estrategias más utilizadas en la práctica habitual en las lesiones con calcificación moderada-severa y aportar información acerca del efecto de cada una de ellas y en qué escenarios concretos pueden ser más útiles. Para ello se realizará un análisis con imagen intracoronaria mediante tomografía de coherencia óptica para conocer el sustrato específico de calcificación y tipo de placa sobre la que se realiza la terapia y los efectos de la misma.

2.2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del estudio es comparar los resultados de la aterectomía rotacional, la litotricia intracoronaria y el laser coronario en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas. Esta comparación se realizará valorando tanto el resultado angiográfico tras la aplicación de estas técnicas y el posterior implante de un stent como, fundamentalmente, a través de variables derivadas del estudio de imagen intracoronaria con tomografía de coherencia óptica.

Objetivo primario

- Porcentaje de expansión del stent medido por tomografía de coherencia óptica (OCT).

Objetivos secundarios

- Éxito del procedimiento: Implante con éxito de stent con expansión >80% por OCT, flujo final TIMI 3 y ausencia de necesidad de otra estrategia de preparación de placa.
- Presentación de eventos adversos cardiovasculares mayores a un año de seguimiento: Muerte cardiaca (MC), infarto de miocardio (IM) relacionado con la lesión tratada, necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada (R) o trombosis de stent (TS).
- Descripción de los efectos de las tres técnicas en lesiones calcificadas mediante OCT.

2.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico sin medicamentos de pacientes consecutivos



con calcificación moderada o severa a los que se realiza ICP. Seguimiento clínico a los 12 meses.

2.4. MEDICIONES DE LOS RESULTADOS

Medición de los resultados primarios

La medición del objetivo primario se realizará por un corelab central mediante la valoración de las imágenes de OCT tras el implante del stent. El centro responsable del corelab central será la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital de Bellvitge, que es un centro de referencia en la realización y valoración de imágenes de tomografía de coherencia óptica y está acreditado para tal fin. Todos los datos médicos recogidos serán codificados de manera anónima, almacenándolos y protegiendo su confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Mediciones de los resultados secundarios

La medición de los objetivos secundarios se realizarán mediante la valoración de la angiografía y OCT al final del procedimiento, así como mediante el seguimiento clínico presencial o telefónico del paciente.



3. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen a aquellos pacientes que cumplen todas las condiciones siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Estenosis \geq o $=$ 70% por estimación visual en una arteria coronaria $\geq 2,5$ y ≤ 4 mm.
- Calcificación por coronariografía moderada o grave.
- Se incluirán pacientes con cualquier enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.
- Se incluirán lesiones culpables tanto sobre vaso nativo como sobre bypass coronario.

3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen aquellos pacientes que cumplan al menos una de las condiciones siguientes:

- Alergias conocidas a AAS o Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor.
- Síndrome coronario agudo con elevación del ST.
- Situación de shock cardiogénico en el momento de la angioplastia.
- Lesión a tratar que implique una bifurcación con rama lateral > 2 mm de diámetro.
- Imposibilidad de consentimiento informado por parte del paciente o representante legal.
- Imposibilidad para seguimiento al menos 1 año.

3.3. OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para confirmar la voluntad de los pacientes de participar y permitir la recopilación de los datos de seguimiento, los pacientes tienen que facilitar su consentimiento informado por escrito con arreglo a los requisitos normativos locales. Se le facilitará al paciente un ejemplar del consentimiento informado firmado y fechado. Se garantizará a los pacientes del estudio que pueden retirarse del estudio en cualquier momento y por el motivo que fuere.



4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

4.1. ALEATORIZACIÓN

La aleatorización de los sujetos se realizará mediante sistema informático en el momento en el que se vaya a realizar el tratamiento de ICP. De esta manera el Investigador clínico no conocerá el tratamiento que recibirá el sujeto hasta el momento que vaya a realizar el procedimiento.

4.2. METODOLOGÍA DEL PROCEDIMIENTO

La angioplastia se realizará de acuerdo a las recomendaciones de las guías actuales de práctica clínica sobre revascularización coronaria⁴¹.

Tras cruzar la lesión con la guía de angioplastia, se recomienda una primera valoración con tomografía de coherencia óptica (OCT). Se permite una dilatación con balón si es necesaria para cruzar el catéter de OCT. Tras la misma se realizará la técnica de preparación de placa (AR, Láser o litotricia) en función de la aleatorización. Tras la misma, se recomienda una segunda valoración con OCT para evaluar los efectos de la terapia. Posteriormente se completará la angioplastia con la dilatación con balón e implante de un stent farmacoactivo de última generación. Se realizará una tercera retirada con OCT para valorar el resultado final del procedimiento y el porcentaje de expansión del stent (objetivo primario del estudio).

Se han excluido aquéllas situaciones de inestabilidad clínica o variantes anatómicas o técnicas que pudieran influir de forma diferencial en el uso de una u otra técnica como los síndromes coronarios agudos con elevación del ST, la situación de shock o la presencia de bifurcaciones coronarias en la lesión a tratar. Aunque es evidente que la situación basal del paciente puede influir en el resultado de la técnica, así como en sus riesgos, se espera que la situación clínica de los pacientes incluidos en el estudio no influya de forma diferencial en los resultados de una u otra técnica.

4.3. TÉCNICA DE ATRECTOMIA ROTACIONAL

Se cruzará la lesión con la guía específica Rotawire, bien de forma directa, bien con el uso de microcatéteres o balones coaxiales. Posteriormente se realizará la técnica de aterectomía rotacional según las recomendaciones actuales¹⁵.

4.4. TÉCNICA DE LITOTRICIA INTRACORONARIA

Tras cruzar la lesión con la guía de angioplastia, se avanzará el balón de litotricia (Shockwave, Biosensors) 1:1 con el diámetro del vaso a tratar. Se recomienda la valoración con OCT previa a la elección del tamaño del balón. Se permite la predilatación con balones de menor calibre para facilitar el paso del balón de litotricia así como el uso de estrategias para incrementar el soporte. En las lesiones incruzables con balón, se permite el uso previo de AR o Láser, aunque se tendrá en cuenta el crossover.



4.5. TÉCNICA DE LÁSER

Antes de la activación del láser, todas las personas de la sala, incluyendo el paciente, deben llevar gafas protectoras para minimizar la exposición de la retina a la luz UV. Todas las ventanas deberían estar cubiertas y las puertas cerradas. La consola se prepara y el catéter se conecta y se calibra antes de introducirlo en el paciente³⁴.

Los catéteres ELCA se avanzan sobre un segmento monorraíl corto (30 mm), compatible con cualquier guía de angioplastia convencional. Se elegirá el tamaño del catéter especialmente teniendo en cuenta el diámetro del vaso a tratar con una relación 0,5-0,6 con el diámetro del mismo³⁴. Normalmente se utilizarán catéteres de 0,9 mm y de 1,4 mm que son compatibles con catéteres guía de 6F. Sin embargo, se priorizarán los catéteres de 0,9 mm debido a su mayor capacidad de cruce y la capacidad de emitir energía láser con mayor fluencia (80 mJ/mm²) a la máxima tasa de repetición de pulso (80 Hz).

Los pulsos de energía son liberados mientras el catéter se avanza lentamente (0,5 mm/s) a través de la lesión permitiendo la adecuada absorción y ablación. Si el catéter se avanza muy rápido el tejido no tiene suficiente tiempo para absorber la energía y la ablación es subóptima. Además de varios trenes con el avance del catéter, la aplicación retrógrada puede hacerse, especialmente en lesiones severas con resistencia anterógrada.

En cuanto a los settings del dispositivo, se recomienda iniciar la aplicación con fluencia de 60 mJ/mm² y frecuencia de repetición de pulso de 60 Hz pudiendo subir hasta 80 mJ/mm² y 80 Hz según criterio del operador en función del comportamiento de la lesión. Al final del procedimiento será necesaria la recogida de datos del número de trenes que se aplican con cada energía y tasa de repetición de pulso.

TÉCNICA DE INFUSIÓN CON SALINO

Tanto la sangre como el contraste yodado contienen macromoléculas celulares no acuosas, como proteínas que absorben la mayoría de la energía liberada por el láser creando microburbujas que aumentan la probabilidad de disección traumática⁴². Por el contrario, el salino permite el paso de la luz desde la punta del catéter al tejido sin ninguna interferencia sin formar microburbujas a ese nivel. Así, la técnica de infusión de salino se usa para controlar con seguridad la energía liberada minimizando el riesgo de disección³⁵. La aplicación de láser en sangre o contraste se usa raramente en situaciones específicas como el tratamiento de los stents infraexpandidos y no se recomienda realizar rutinariamente⁴³.

Para lavar la sangre de la interfaz catéter-tejido, es necesario tener el catéter bien intubado e inyectar salino durante la aplicación del láser. Los catéteres de láser 0,9 mm permiten 10 segundos de activación con 5 de reposo. Una alarma audible suena al final del tiempo de descanso para informar de cuándo es posible aplicar el siguiente tren de láser.

4.6. CROSSOVER

En caso de fallo de la técnica inicialmente empleada se permite la dilatación con balones semicompliantes o no compliantes. Si se precisa de otra de las técnicas de preparación de placa se permite el cambio establecido de la siguiente forma en función del motivo de fallo (ver tabla) que son acordes a la práctica clínica habitual y coherentes con el motivo potencial de fallo de la técnica inicial. Todo el material y técnicas realizadas quedarán registradas para su análisis.



Técnica inicial fallida	Motivo del fallo	2º Técnica
Aterectomía rotacional	Lesión incruzable por oliva de Rotablación	Láser coronario
	Lesión indilatable (no se alcanza expansión adecuada de balones tras rotablación)	Litotricia
Litotricia	Lesión incruzable (a pesar de predilatación si es necesario)	Aterectomía rotacional
	Lesión indilatable (no se alcanza expansión adecuada de balones tras litotricia)	Láser coronario
Láser coronario	Lesión incruzable por catéter de láser	Aterectomía rotacional
	Lesión indilatable (no se alcanza expansión adecuada de balones tras láser)	Litotricia

4.7.SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN DE IMÁGNES DE OCT

4.7.1 Seguimiento clínico:

Se realizará una valoración clínica en 3 momentos:

- Tras la angioplastia: se describirá el éxito o fracaso del procedimiento, así como la presentación de complicaciones o eventos adversos derivados del mismo.
- Al alta tras la angioplastia: reflejando la situación clínica, las complicaciones y eventos adversos ocurridos durante el ingreso y el tratamiento antiagregante al alta (fármacos y duración).
- A 1 año desde la realización de la angioplastia: reflejando la situación clínica, los eventos adversos ocurridos y la fecha de los mismos y el tratamiento antiagregante en ese momento.

4.7.2 Valoración de imágenes de OCT

- Se valorarán las imágenes de OCT en un corelab central.

4.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

a) Demográficas: edad, sexo.

b) Clínicas:

- Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia, tabaquismo).
- Peso, talla, lo que permitió calcular el índice de masa corporal (IMC).
- Eventos cardíacos previos: IM, ICP, cirugía coronaria.
- Indicación clínica: Síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria estable.
- Función renal.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecografía transtorácica.
- Fármacos administrados peri-intervención coronaria percutánea.
- Eventos clínicos seguimiento: muerte cardíaca o no cardíaca, trombosis stent, - - Infarto de



miocardio, revascularización vaso culpable y no culpable.

c) Angiográficas:

- Tipo de calcificación: Moderada vs Severa
- Tipo de vaso y segmento tratado,
- Porcentaje de estenosis de la lesión por estimación visual,
- Lesiones en bifurcación o no,
- Oclusión total crónica
- Longitud de la lesión,
- Flujo según clasificación TIMI pre y post intervención.

d) Del Procedimiento:

- Tipo de acceso.
- Éxito o no del procedimiento.
- Necesidad de crossover a otra técnica de preparación de placa
- Complicaciones intraprocedimiento:
 - Coronarias (disección, pérdida de rama lateral, perforación, fenómeno de no reperfusión).
 - Del acceso vascular (fístula AV, hematoma significativo, pseudoaneurisma).
- Complicaciones intrahospitalarias (IAM Q y IAM no Q, muerte, hemorragia grave, ACVA).

e) De la valoración con tomografía de coherencia óptica (OCT):

- Variables cualitativas y cuantitativas previas a la aplicación de la técnica (AR, IVL o ELCA):

- Tipo de placa (definiendo calcificación severa como se describe previamente además de si se trata de calcio nodular, excéntrico, concéntrico y la longitud de la calcificación).
- Profundidad máxima del calcio.
- Arco de la circunferencia afectado por la calcificación (grados).
- Área luminal mínima.
- Diámetro luminal mínimo.
- Profundidad máxima placa de calcio/diámetro luminal mínimo

- Variables cualitativas y cuantitativas tras la aplicación de la técnica (AR, IVL o ELCA):

- Presencia de disecciones o modificaciones de placa a nivel de la capa íntima.
- Presencia de fracturas profundas en la placa calcificada.
- ALM.

- Variables cuantitativas y cualitativas tras completar la angioplastia:

- Área luminal mínima
- Diámetro luminal mínimo
- %Expansión stent
- Profundidad máxima placa de calcio/diámetro luminal mínimo
- Aposición del stent
- Disección en bordes de stent



5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico aleatorizado multicéntrico sin medicamentos de pacientes consecutivos con calcificación moderada o severa a los que se realiza ICP.



6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

6.1 MÉTODOS ESTADÍSTICOS GENERALES

Las variables cuantitativas que sigan una distribución normal se describirán como media \pm desviación típica. Aquéllas que no sigan la mencionada distribución se describirán mediante la mediana y valores mínimo y máximo. Las variables cualitativas se describirán mediante sus valores absolutos y sus frecuencias.

La población de estudio son pacientes con enfermedad coronaria con calcificación moderada o severa. El tamaño muestral previsto inicialmente se calculó en base a los resultados de estudios previos^{18, 19, 37, 44}. No existen criterios uniformes para la expansión del stent en la práctica clínica, sin embargo en un reciente documento de consenso de expertos se considera adecuada una expansión $>80\%$ ³⁷, asumiendo que la mayoría de estudios previos no alcanzan este umbral (en el estudio ILUMIEN II la media de expansión del stent fue del $72,8\%$ ⁴⁴). Considerando un tamaño de efecto moderado, una potencia estadística del 80% y un error tipo I del $0,05$, serían necesarios 52 pacientes por grupo⁴⁵. Teniendo en cuenta las posibles pérdidas, tanto en el seguimiento como por la imposibilidad de adquirir imágenes de OCT, se estima la necesidad de inclusión de 200 pacientes. Se espera contar con la participación de 10 centros de alto volumen de angioplastias en pacientes con enfermedad coronaria calcificada siendo aproximadamente un número de 20 pacientes por centro”.

Se considerará un nivel de significación estadística de $0,05$ y se calculará el intervalo de confianza del 95% de las variables objetivo de análisis. Previa comprobación del ajuste de este tipo de variables a la distribución normal, a través del test de Kolmogorov-Smirnov, se compararán las características de todas aquellas variables que lo requieran. Para la comparación de medias, se usará como prueba de contraste de hipótesis la prueba de la T de Student para medidas independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (en caso de variables cualitativas dicotómicas), y la prueba de ANOVA o la no paramétrica de Kruskal Wallis (en caso de variables cualitativas no dicotómicas). Para el análisis bivariado de variables cualitativas se usará la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. La correlación lineal entre variables cuantitativas se realizará en caso necesario mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el test de Spearman.

Para el análisis multivariante se utilizará la regresión de Cox por pasos hacia delante realizando curvas de supervivencia libre de eventos mediante el modelo de Kaplan Meier. Las variables serán consideradas potenciales predictores de riesgo en el modelo multivariante cuando presenten una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante o una tendencia hacia dicha significación. Para los cálculos se utilizará el programa SPSS versión 20.

6.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño muestral previsto inicialmente se calculó en base a los resultados de estudios previos^{18, 19, 37, 44}. No existen criterios uniformes para la expansión del stent en la práctica clínica, sin embargo en un reciente documento de consenso de expertos se considera adecuada una expansión $>80\%$ ³⁷, asumiendo que la mayoría de estudios previos no alcanzan este umbral (en el estudio ILUMIEN II la



media de expansión del stent fue del 72,8%⁴⁴). Considerando un tamaño de efecto moderado, una potencia estadística del 80% y un error tipo I del 0,05, serían necesarios 52 pacientes por grupo⁴⁵. Teniendo en cuenta las posibles pérdidas, tanto en el seguimiento como por la imposibilidad de adquirir imágenes de OCT, se estima la necesidad de inclusión de 200 pacientes.



7. ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio, se seguirán las normas de buena práctica clínica en lo aplicable a estudios epidemiológicos. Mediante las mismas se asegura que el diseño, realización y comunicación de los datos son fiables y que se protegen los derechos e integridad de los sujetos participantes manteniéndose la confidencialidad de sus datos con arreglo a las directivas de la UE, la Declaración de Helsinki y las normativas locales.

7.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de participar en el estudio, el paciente o representante legal debe haber sido correctamente informado de la naturaleza del mismo y haber firmado el consentimiento informado adjunto.

7.2 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El promotor del estudio se compromete a proteger la privacidad de sus datos personales y al cumplimiento con la nueva legislación de la Unión Europea (UE) sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), de plena aplicación desde el 25 de mayo de 2018.

La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento, así como la nueva legislación de la Unión Europea (UE) sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), de plena aplicación desde el 25 de mayo de 2018 y demás legislación vigente en la materia. Con esta finalidad sus datos serán conservados durante los años necesarios para cumplir con las obligaciones estipuladas en la normativa vigente aplicable, así como mientras que sea de utilidad para la finalidad para la que fue obtenida, y en cualquier caso, al menos durante cinco años. El acceso a mi información personal quedará restringido al médico/s del estudio, sus colaboradores y demás personal que participe en el mismo, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación del Hospital y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre



manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. No se realizarán comunicaciones adicionales de datos, salvo en aquellos casos obligados por Ley.

7.3 COMITÉ ÉTICO

El protocolo del estudio será presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (C.E.I.C.) del Hospital Universitario La Paz.



8. RECOPIACIÓN Y CONTROL DE LOS DATOS

8.1. DATOS NECESARIOS

Todos los datos necesarios para este estudio se recopilarán en el formulario electrónico estandarizado del informe de caso (eCRF).

8.1.1. Documentación fuente

La normativa exige que los investigadores mantengan información en las historias clínicas de los pacientes del estudio que corroboren los datos recopilados en los CRFs.

Se pedirá a los centros participantes que proporcionen la documentación necesaria para revisar los acontecimientos adversos que formen parte de los criterios de análisis.

8.1.2. Auditorías e inspecciones

El Promotor o la persona que éste designe tendrá permitido organizar auditorías del estudio verificando los procedimientos, así como la calidad, autenticidad y cumplimiento, contrastando los registros con los documentos fuente.

Se debe garantizar el acceso directo a la documentación fuente para realizar estas auditorías. De igual forma podrá realizarse una inspección por parte de las autoridades competentes.



9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En cada evaluación, el investigador determinará si han tenido lugar acontecimientos adversos. Para los fines del presente plan, se entenderá como acontecimiento adverso todo suceso médico no deseable. Esta definición no depende de la relación causal con los requisitos del plan.

Debe animarse a los pacientes a comunicar los acontecimientos adversos de manera espontánea o en respuesta al interrogatorio general y no dirigido. Si se determina que ha tenido lugar un acontecimiento adverso, el investigador deberá obtener toda la información necesaria para completar el formulario de acontecimiento adverso del eCRF.

Asimismo, se dará instrucciones a los pacientes para que se pongan en contacto con el investigador y/o coordinador del estudio si ocurren acontecimientos adversos significativos entre visitas de evaluación del estudio.

9.1. GRAVEDAD DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO

El investigador usará las siguientes definiciones para calificar la gravedad de cada acontecimiento adverso:

- Leve** Signo o síntoma que no interfiere en la actividad habitual del paciente o que es transitorio, que se resuelve sin tratamiento y no deja secuelas.
- Moderado** Interfiere en la actividad habitual del paciente y/o exige tratamiento sintomático
- Grave** Los síntomas causan una incomodidad grave y tienen un impacto significativo sobre la actividad habitual del paciente, exigiendo tratamiento.

9.2. RELACIÓN CON EL ESTUDIO

El investigador usará las siguientes definiciones para evaluar la relación del acontecimiento adverso con el uso del producto objeto de estudio:

- Sin relación** El acontecimiento no guarda definitivamente relación alguna con el producto. El acontecimiento adverso se debe a una enfermedad subyacente o concurrente o al efecto de otro producto o fármaco.
- Posible** La secuencia temporal entre la implantación del dispositivo y el acontecimiento que permite descartar su relación o el estado del paciente o la terapia concomitante podría haber causado el acontecimiento adverso.
- Relacionada** La secuencia temporal es clara y el acontecimiento remite con la terminación o eliminación de la aplicación del producto, o la reaparición del acontecimiento cuando se vuelve a aplicar el producto.

9.3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

En cada acontecimiento adverso observado, el investigador debe determinar si el acontecimiento cumple la definición de acontecimiento adverso grave.

Se entiende que un acontecimiento es grave cuando:



- a) lleva a la muerte;
- b) lleva a un grave deterioro de la salud del sujeto que
- tiene como resultado una situación clínica o lesión que supone un riesgo para la vida;
 - tiene como resultado un deterioro permanente de la estructura o de una función corporal;
 - implica la hospitalización del paciente o la prolongación de la esta;
 - requiere intervención médica o quirúrgica para prevenir un deterioro permanente de la estructura o de una función corporal;
- c) produce sufrimiento fetal, muerte fetal, anomalía congénita o defecto de nacimiento.

En caso de acontecimiento adverso grave o de muerte, IM, nueva ICP, cirugía de revascularización, trombosis del stent, sangrado importante o complicación vascular, los investigadores tienen que **cumplimentar el formulario de acontecimientos específicos del eCRF antes de que transcurran 24 horas desde el acontecimiento o desde que este ha sido notificado a los investigadores**, para permitir el envío de un mensaje automático de alerta desde el sistema electrónico.

Es obligatorio hacer seguimiento completo de todos los acontecimientos adversos graves hasta que se resuelvan (con o sin secuelas).

9.4. EFECTOS ADVERSOS IMPREVISTOS DEL PRODUCTO

Los efectos adversos imprevistos del producto se definen como todo efecto adverso grave que tenga su causa o guarde relación con un producto, si este no se hubiera identificado previamente en el plan de investigación, como se detalla en la sección 10.3.

El investigador deberá remitir al promotor o a quien este designe los correspondientes formularios eCRF que permitan el envío automático de un mensaje de alerta y a los CEIC involucrados todo efecto adverso imprevisto del producto en las 24 horas siguientes a que el investigador tenga conocimiento de este.

9.5. ANÁLISIS DEL RIESGO

Este estudio no tiene ningún riesgo añadido para usted puesto que ya padece una enfermedad grave que se ha decidido tratar. Los riesgos habituales de las intervenciones coronarias percutáneas vienen determinados por los consentimientos informados que tendrá que firmar para la realización del procedimiento: muerte (0,9%), infarto de miocardio (<10%), cirugía cardíaca urgente (<2%), complicaciones vasculares (<1%). Si bien es cierto, que por la complejidad de sus lesiones, la tasa de complicaciones puede ser discretamente superior independientemente de la técnica que se use para su tratamiento percutáneo. En los estudios más recientes de aterectomía rotacional (PREPARE-Calc) no superan el 6% siendo la tasa de muerte cardíaca del 0%. Las complicaciones descritas con este dispositivo en los registros más importantes son similares a las de angioplastias convencionales: muerte (0,9%), IM con onda Q (0,8%), cirugía coronaria (2%), e IM no Q (9,9%). Además, con la reciente mejora del dispositivo y de los fármacos utilizados durante la intervención han disminuido algunas complicaciones como los cierres agudos del vaso tratado y el fenómeno de no reflow, mientras que la incidencia de perforación (1%), y disección (4%) permanece invariable.

En los estudios más recientes con con láser coronario, no se produjo ninguna perforación coronaria,



vasoespasma, deterioro del flujo o disección coronaria, si bien ésta última es la complicación específica del laser coronario más frecuentemente descrita. En nuestra serie, las complicaciones más frecuentes han sido complicaciones vasculares menores relacionadas con el punto de punción y sólo 1 paciente sufrió una perforación coronaria relacionada con el láser y resuelta inmediatamente tras el implante de un stent. En los estudios recientes de litotricia (DISRUPT-CAD II) no hubo ninguna muerte cardíaca y tan solo se describe un 0,8% de disecciones coronarias resueltas tras el implante de stent.



10. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

10.1. RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR

El Investigador es la persona responsable del desarrollo del estudio y quien asume la responsabilidad clínica del estudio y del bienestar de los pacientes implicados. Antes de iniciar la inclusión de los pacientes, el investigador debe leer y comprender el plan de Investigación Clínica. Debe firmar con el Promotor o quien él designe el Contrato de Estudio Clínico para desarrollar el estudio con arreglo al actual Plan de Investigación Clínica.

10.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN (CEIC)

El Investigador debe contar con todas las autorizaciones necesarias, incluida la aprobación por escrito del CEIC de referencia antes de comenzar el estudio. A nivel local, debe contar con la confirmación escrita de recepción de notificación por parte del CEIC local o su aprobación, según la normativa local. Todas las modificaciones sustanciales del plan, así como los correspondientes cambios del formulario de consentimiento, le serán remitidas al CEIC según la normativa local.

Los informes de acontecimientos adversos graves serán remitidos al CEIC por el investigador con ayuda del Promotor, con arreglo a la normativa local. Los informes anuales y definitivos le serán facilitados al CEIC según proceda.

10.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes del estudio deben proporcionar su consentimiento por escrito para permitir la recopilación de datos mediante el uso del formulario de consentimiento informado aprobado por el CEIC. Es necesario explicar el estudio a los pacientes del estudio en lenguaje llano. El Investigador, o su representante, debe estar disponible para responder todas las preguntas relacionadas con el estudio que formulen los pacientes del estudio. Se garantizará a los pacientes del estudio que pueden retirarse del estudio en cualquier momento, por el motivo que fuere, sin repercusión alguna sobre su atención médica.

10.4. USO DE LA INFORMACIÓN Y PUBLICACIÓN

Toda la información y datos generados por el presente estudio se mantendrán en el ámbito confidencial hasta su publicación. Al terminar este estudio, se elaborará un abstract multicéntrico que detallará los resultados primarios y se presentará en el congreso internacional que corresponda. También se elaborará un manuscrito multicéntrico para su publicación en una revista científica de reconocido prestigio. Tras las publicaciones iniciales se permitirán otros análisis y publicaciones de subconjunto con la aceptación del Promotor y de los comités científicos.

10.5. PRESENTACIÓN DE INFORMES

Respetando la normativa local, el Investigador deberá notificar al CEIC los acontecimientos adversos graves, así como la finalización, resolución o interrupción del estudio en el centro. Se solicitará el mismo procedimiento a la Autoridad Competente cuando sea necesario.



11. RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR

11.1. PAPEL DEL PROMOTOR

El Promotor del estudio, o quien este designe, tiene la responsabilidad del desarrollo del estudio, incluida la garantía de que el estudio cumple las normas internacionales y los requisitos normativos de las correspondientes autoridades regionales.

11.1.1. Deberes generales

Antes de permitir a los centros empezar a incluir pacientes en el estudio, el Promotor es responsable de seleccionar Investigadores, de garantizar que se obtengan las autorizaciones de CEIC cuando proceda, y de firmar el Contrato de Estudio Clínico con investigadores y/o hospitales. Es responsabilidad del Promotor garantizar que el estudio se desarrolle con arreglo a las Prácticas Clínicas Óptimas (*Good Clinical Practice, GCP*), la Declaración de Helsinki y todos los requisitos normativos aplicables, el Plan del estudio o cualquier condición de aprobación que imponga el CEIC o las autoridades normativas.

11.1.2. Selección de Investigadores y Centros Clínicos

El Promotor seleccionará Investigadores cualificados e instalaciones que cuenten con población adecuada de pacientes del estudio para satisfacer los requisitos de la investigación.

11.1.3. Formación del Investigador y del Personal del centro y Supervisión

La formación del investigador y del personal apropiado del centro será responsabilidad del Promotor, o de quien designe, y podrá ser desarrollada durante una reunión del investigador, una visita de iniciación al centro, u otras sesiones de formación apropiadas.

Se desarrollará supervisión remota o *in situ* para garantizar que todos los datos clínicos de los pacientes sean precisos y que el estudio se desarrolle de manera adecuada.

11.1.4. Documentación

El Promotor recopilará y guardará adecuadamente los siguientes documentos:

- Informes de cualquier efecto adverso imprevisto del producto y de los acontecimientos adversos graves (SAEs) comunicados al Promotor durante la investigación clínica;
- Los análisis estadísticos y datos de apoyo generados;
- El informe definitivo de la investigación clínica.

11.2. SOLICITUDES SUPLEMENTARIAS

Cuando proceda, el Promotor presentará cambios en el Plan de Investigación Clínica a los



Investigadores para conseguir la nueva aprobación del CEIC de referencia.

11.3. PRESENTACIÓN DE INFORMES

El Promotor presentará los informes que correspondan de acuerdo a la normativa vigente. Esto incluye los efectos adversos imprevistos del producto, retirada de cualquier aprobación del CEIC, resumen anual de los acontecimientos adversos e informes definitivos.

11.4. MANTENIMIENTO DE EXPEDIENTES

El Promotor mantendrá copias de la correspondencia, datos, documentos relativos a efectos adversos graves o imprevistos del producto y otros expedientes relacionados con el estudio clínico. El Promotor mantendrá expedientes relacionados con los contratos de Investigador firmados con arreglo a los requisitos que dispone la norma ISO14155.

Todos los centros clínicos mantendrán expedientes del estudio con arreglo a los requisitos locales para este tipo de estudio.

11.5. CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales relativos a los pacientes que se obtengan a través del presente estudio clínico, serán tratados de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGDP) y que está en vigor desde el 25 de mayo de 2018.

Los datos personales identificativos serán incorporados a un fichero para su tratamiento automatizado, cuyo responsable es Fundación EPIC, con domicilio en Pº Condesa de Sagasta 10, 1ºC, 24001 León, quien garantiza el ejercicio de sus derechos que otorga la mencionada normativa, en la dirección indicada anteriormente en referencia a medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.



12. COMITÉS

12.1. COMITÉ DE DIRECCIÓN (*Steering Committee*)

Se organizará el Comité de Dirección que tendrá la responsabilidad de coordinar el desarrollo global del estudio.

Las tareas específicas de este Comité son las siguientes:

- garantizar el desarrollo adecuado del estudio, de acuerdo a lo descrito en este plan;
- garantizar que el plan del estudio cumpla los máximos estándares científicos, promoviendo los cambios necesarios para que así sea;
- proteger los derechos y el bienestar de los participantes en el estudio;
- supervisar la actividad de los distintos centros;
- la creación y formalización de la política de publicación de los resultados.

12.2. COMITÉ DE ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS

El Comité de Acontecimientos Clínicos se compondrá de cardiólogos intervencionistas y no intervencionistas que no participen en el estudio. Al principio del estudio, el Comité de Acontecimientos Clínicos establecerá el protocolo seguido para clasificar un acontecimiento clínico en función de las definiciones del estudio. El Comité de Acontecimientos Clínicos se reunirá regularmente para revisar y catalogar todos los acontecimientos clínicos.



13. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El Promotor, el Comité de Dirección y Comité de Acontecimientos Clínicos vigilarán el progreso del estudio. En su caso, podrá suspenderse o interrumpirse anticipadamente el estudio si se observara algo o hubiera un nuevo desarrollo que planteará un riesgo no razonable para la población objeto del estudio.

En caso de suspensión o resolución, el Promotor enviará un informe que detalle las circunstancias para el CEIC y todos los Investigadores. No podrá reiniciarse un estudio suspendido o resuelto sin contar con la aprobación del CEIC de referencia.



14. MATERIAL Y MEMORIA ECONÓMICA

14. 1. Dispositivos a utilizar

- Aterectomía rotacional: Sistema Rotablator o RotaPro (Boston Scientific).
- Láser coronario: Sistema de laser coronario actual (CVX-300 ELCA System, Spectranetics Inc., Colorado Springs, Colorado).
- Litotricia intracoronaria: Balón Shockwave (Biosensors).
- Sistema de tomografía de coherencia óptica: El disponible en cada centro.
- Stent a implantar: Se considera altamente recomendable, dadas las características de las lesiones calcificadas, el uso de stents farmacoactivos de última generación.

14.2. Memoria Económica

Este estudio no cuenta con financiación ni plantea ningún gasto añadido a la actividad habitual de los centros participantes. Esto se debe a que las tres estrategias que se evalúan, ya se utilizan rutinariamente para el tratamiento de lesiones calcificadas. Los centros participantes disponen de las tecnologías descritas en este plan de investigación para realizar los procedimientos así como la posibilidad de valoración por tomografía de coherencia óptica.



15. BIBLIOGRAFÍA

1. De Maria GL, Scarsini R and Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions: Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1465-1478.
2. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW and Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1703-14.
3. Genereux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Palmerini T, Lasalle L, Xu K, McAndrew T, Kirtane A, Lansky AJ, Brener SJ, Mehran R and Stone GW. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1845-54.
4. Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BAD, Nicholls SJ and Puri R. Coronary arterial calcification: A review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:491-501.
5. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM and Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004;291:210-5.
6. Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:461-471.
7. Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS, Mehran R, Kanwal S, Weisz G, Hassanin A, Hakim D, Guo N, Baber U, Pyo R, Moses JW, Fahy M, Kovacic JC and Dangas GD. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:540-9.
8. Borissoff JJ, Joosen IA, Versteyleen MO, Spronk HM, ten Cate H and Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:1201-10.
9. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Mack M, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW, Colombo A, Holmes DR, Stahle E, Feldman T, Morice MC, de Vries T, Morel MA and Serruys PW. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an analysis of the SYNTAX study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85:199-206.
10. Genereux P, Redfors B, Witzensichler B, Arsenault MP, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Christopher Metzger D, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri EL, Jr., Francese DP, Marquis-Gravel G, Mintz GS, Kirtane AJ, Maehara A, Mehran R and Stone GW. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int J Cardiol.* 2017;231:61-67.
11. Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M and Shibata Y. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:588-9.
12. Okamoto N, Ueda H, Bhatheja S, Vengrenyuk Y, Aquino M, Rabiei S, Barman N, Kapur V, Hasan C, Mehran R, Baber U, Kini AS and Sharma SK. Procedural and one-year outcomes of patients treated with orbital and rotational atherectomy with mechanistic insights from optical coherence tomography. *EuroIntervention.* 2019;14:1760-1767.
13. Hansen DD, Auth DC, Vracko R and Ritchie JL. Rotational atherectomy in atherosclerotic rabbit iliac arteries. *Am Heart J.* 1988;115:160-5.
14. Bowers TR, Stewart RE, O'Neill WW, Reddy VM and Safian RD. Effect of Rotablator atherectomy and adjunctive balloon angioplasty on coronary blood flow. *Circulation.* 1997;95:1157-64.
15. Barbato E, Carrie D, Dardas P, Fajadet J, Gaul G, Haude M, Khashaba A, Koch K, Meyer-Gessner M, Palazuelos J, Reczuch K, Ribichini FL, Sharma S, Sipotz J, Sjogren I, Suetsch G, Szabo G, Valdes-Chavarri M, Vaquerizo B, Wijns W, Windecker S, de Belder A, Valgimigli M, Byrne RA, Colombo A, Di Mario C, Latib A, Hamm C and European Association of Percutaneous



- Cardiovascular I. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention*. 2015;11:30-6.
16. MacIsaac AI, Bass TA, Buchbinder M, Cowley MJ, Leon MB, Warth DC and Whitlow PL. High speed rotational atherectomy: outcome in calcified and noncalcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:731-6.
 17. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, Schofer J, King L, Neumann FJ and Khattab AA. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:10-9.
 18. de Waha S, Allali A, Buttner HJ, Toelg R, Geist V, Neumann FJ, Khattab AA, Richardt G and Abdel-Wahab M. Rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: Two-year clinical outcome of the randomized ROTAXUS trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:691-700.
 19. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, Geist V, El-Mawardy M, Allali A, Rheude T, Robinson DR, Abdelghani M, Sulimov DS, Kastrati A and Richardt G. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e007415.
 20. Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, Maehara A, Matsumura M, Karimi Galougahi K, Illindala U, Gotberg M, Whitbourn R, Van Mieghem N, Meredith IT, Di Mario C and Fajadet J. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:897-906.
 21. Ali ZA, Nef H, Escaned J, Werner N, Banning AP, Hill JM, De Bruyne B, Montorfano M, Lefevre T, Stone GW, Crowley A, Matsumura M, Maehara A, Lansky AJ, Fajadet J and Di Mario C. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e008434.
 22. McQuillan C, Alkhalil M and Johnston PW. A paced heart without a pacemaker. *Eur Heart J*. 2019;40:819a.
 23. Watkins S, Good R, Hill J, Brinton TJ and Oldroyd KG. Intravascular lithotripsy to treat a severely underexpanded coronary stent. *EuroIntervention*. 2019;15:124-125.
 24. Tovar Forero MN, Wilschut J, Van Mieghem NM and Daemen J. Coronary lithoplasty: a novel treatment for stent underexpansion. *Eur Heart J*. 2019;40:221.
 25. Ali ZA, McEntegart M, Hill JM and Spratt JC. Intravascular lithotripsy for treatment of stent underexpansion secondary to severe coronary calcification. *Eur Heart J*. 2018.
 26. Jurado-Roman A, Gonzalez A, Galeote G, Jimenez-Valero S and Moreno R. RotaTripsy: Combination of Rotational Atherectomy and Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Severely Calcified Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:e127-e129.
 27. Choy DS. History of lasers in medicine. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;36 Suppl 2:114-7.
 28. Cook SL, Eigler NL, Shefer A, Goldenberg T, Forrester JS and Litvack F. Percutaneous excimer laser coronary angioplasty of lesions not ideal for balloon angioplasty. *Circulation*. 1991;84:632-43.
 29. Koster R, Kahler J, Brockhoff C, Munzel T and Meinertz T. Laser coronary angioplasty: history, present and future. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2:197-207.
 30. Bittl JA, Sanborn TA, Tchong JE, Siegel RM and Ellis SG. Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. The Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry. *Am J Cardiol*. 1992;70:1533-9.
 31. Geschwind HJ, Dubois-Rande JL, Zelinsky R, Morelle JF and Boussignac G. Percutaneous coronary mid-infra-red laser angioplasty. *Am Heart J*. 1991;122:552-8.
 32. Bittl JA, Ryan TJ, Jr., Keane JF, Jr., Tchong JE, Ellis SG, Isner JM and Sanborn TA. Coronary artery perforation during excimer laser coronary angioplasty. The percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1158-65.
 33. Topaz O. Whose fault is it? Notes on "true" versus "pseudo" laser failure. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;36:1-4.
 34. Rawlins J, Din JN, Talwar S and O'Kane P. Coronary Intervention with the Excimer Laser: Review of the Technology and Outcome Data. *Interv Cardiol*. 2016;11:27-32.



35. Tcheng JE. Saline infusion in excimer laser coronary angioplasty. *Semin Interv Cardiol.* 1996;1:135-41.
36. Topaz O. A new, safer lasing technique for laser-facilitated coronary angioplasty. *J Interv Cardiol.* 1993;6:297-306.
37. Raber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, Radu MD, Joner M, Yu B, Jia H, Meneveau N, de la Torre Hernandez JM, Escaned J, Hill J, Prati F, Colombo A, Di Mario C, Regar E, Capodanno D, Wijns W, Byrne RA and Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2018;14:656-677.
38. Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Park HW, Kang SM, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Mintz GS and Park SJ. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol.* 2014;113:1338-47.
39. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbiocchi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW and Investigators IIO. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2618-2628.
40. Kubo T, Shinke T, Okamura T, Hibi K, Nakazawa G, Morino Y, Shite J, Fusazaki T, Otake H, Kozuma K, Ioji T, Kaneda H, Serikawa T, Kataoka T, Okada H, Akasaka T and Investigators O. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J.* 2017;38:3139-3147.
41. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W and Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
42. Baumbach A, Haase KK, Rose C, Oberhoff M, Hanke H and Karsch KR. Formation of pressure waves during in vitro excimer laser irradiation in whole blood and the effect of dilution with contrast media and saline. *Lasers Surg Med.* 1994;14:3-6.
43. Latib A, Takagi K, Chizzola G, Tobis J, Ambrosini V, Niccoli G, Sardella G, DiSalvo ME, Armigliato P, Valgimigli M, Tarsia G, Gabrielli G, Lazar L, Maffeo D and Colombo A. Excimer Laser LEsion modification to expand non-dilatable stents: the ELLEMENT registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;15:8-12.
44. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, Wijns W, Bezerra HG, Shite J, Genereux P, Nichols M, Jenkins P, Witzensichler B, Mintz GS and Stone GW. Comparison of Stent Expansion Guided by Optical Coherence Tomography Versus Intravascular Ultrasound: The ILUMIEN II Study (Observational Study of Optical Coherence Tomography [OCT] in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve [FFR] and Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1704-14.
45. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences I.* II Edition ed; 1988.
46. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW and Academic Research C. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-51.
47. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESCAAHAWHFTFftUDoMI, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos



- G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S and Guidelines ESCCfP. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-67.
48. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG and White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-47.



APÉNDICE A: DEFINICIONES DE EVENTOS CLÍNICOS

- Porcentaje de Expansión del stent: se define como el cociente entre el área luminal mínima del stent dividido entre la media de las áreas lumenales mínimas del vaso de referencia proximal y distal.
- Éxito angiográfico: implante y expansión adecuada del stent con una estenosis residual <20% y flujo TIMI 3 sin crossover a otra técnica de preparación de placa.
- Muerte de origen cardiovascular: Según definiciones ARC (Academic Research Consortium)⁴⁶: cualquier muerte debida a causa cardíaca conocida como IAM, Arritmia o Insuficiencia Cardíaca, muerte inesperada o muerte de causa desconocida. Se incluye muerte relacionada con procedimientos y la relacionada con tratamientos de patología cardíaca. Se incluye también la muerte de causa vascular no debida a enfermedad coronaria como Ictus, Disección de Aorta, Embolia Pulmonar o enfermedad vascular.
- IAM no fatal: Según la tercera definición universal de IAM, con o sin elevación del segmento ST⁴⁷. Se incluirán las relacionadas con el procedimiento: elevación de Troponina 5 veces superior al límite normal si los valores eran normales basalmente o cambios en ECG o datos de nueva necrosis por técnicas de imagen y elevación de Troponina $\geq 20\%$ del valor previo si los niveles eran estables o estaban en descenso.
- Trombosis de stent según ARC⁴⁶:
 - Definitiva: Confirmada angiográficamente (TIMI 0 o imagen de trombo) + pruebas de isquemia aguda clínicas, eléctricas o biológicas (elevación enzimática) o trombosis demostrada por anatomía patológica.
 - Probable: Muerte no explicada en los primeros 30 días de seguimiento o IAM en territorio de stent implantado.
 - Posible: Muerte inexplicada pasados 30 días del implante del stent.
- Ictus: Nuevo déficit neurológico focal valorado mediante diagnóstico por imagen y confirmado por neurología.
- Revascularización de lesión diana (TLR)⁴⁶: La previamente tratada con el stent incluidos 5 mm proximal y distal al mismo. Por definición, debe reportarse también como revascularización de vaso diana.
- Revascularización en vaso diana (TVR)⁴⁶: Nueva lesión en el vaso tratado durante el evento índice, no relacionada con lesión previamente tratada o relacionada con ella.
- Lesión moderadamente calcificada: radiopacidades visibles solo durante el ciclo cardíaco y



típicamente solo en un lado de la pared vascular.

- Lesión severamente calcificada¹:

- Angiográficamente: radiopacidades visibles sin el movimiento cardiaco antes de inyectar contraste y generalmente afectan a ambos lados del vaso
- Imagen intracoronaria: >180° de arco de calcio o placas de calcio con profundidad >5 mm.

- Hemorragias BARC (Bleeding Academic Research Consortium)⁴⁸:

0) Tipo 0: no sangrado.

1) Tipo 1: sangrado sin repercusión práctica que no precisa de estudios, hospitalización o tratamientos no programados; puede incluir episodios que provocan la discontinuación del tratamiento médico por parte del paciente sin consulta a profesionales sanitarios.

2) Tipo 2: cualquier signo de hemorragia relevante (más sangrado que el esperable por su cuadro clínico; incluyendo sangrado sin clínica, sólo detectables por técnicas de imagen) que no cuadra en las categorías superiores PERO que cumple alguno de los siguientes criterios:

- Necesidad de intervención médica, no quirúrgica
- Necesidad de hospitalización o aumento del nivel de cuidados
- Necesidad de más evaluación.

3) Tipo 3

a) Tipo 3a

- Sangrado evidente con caída de hemoglobina de 3 a 5 g/dL

b) Tipo 3b

- Sangrado evidente con caída de hemoglobina de ≥ 5 g/dL
- Taponamiento cardíaco
- Sangrado que precisa intervención quirúrgica para su control (excluyendo dental / nasal / cutáneo / hemorroides)
- Sangrado que requiere infusión intravenosa de agentes vasoactivos.

c) Tipo 3c

- Hemorragia intracraneal (incluye intraespinal, no incluye microsangrados o transformación hemorrágica)
- Subcategorías confirmadas por necropsia, técnica de imagen o punción lumbar
- Sangrado intraocular que compromete la visión

4) Tipo 4: Sangrado relacionado con cirugía coronaria

- Hemorragia intracraneal perioperatoria (en las primeras 48 horas)
- Reoperación tras cierre de la esternotomía para control de sangrado
- Transfusión de ≥ 5 Unidades de sangre o hematíes en un periodo de 48 horas
- Recolección de ≥ 2 L por drenaje torácico en un periodo de 24 horas

5) Tipo 5: Sangrado fatal

a) Tipo 5a: Muerte de probable origen hemorrágico por o Sospecha clínica, sin confirmación necrósica ni por prueba de imagen

b) Tipo 5b: Muerte de origen definitivamente hemorrágico, con sangrado evidente o confirmación necrósica o por prueba de imagen