

Investigación traslacional cardiovascular

Modelos animales en el aprendizaje de cardiología intervencionista

Javier Fernández-Portales^{a,*}, Fei Sun^b, Verónica Crisóstomo^b, Claudia Báez^b y Armando Pérez de Prado^c^aHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España^bCentro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España^cHemoLeon, Grupo Cardiovascular de la Fundación Investigación Sanitaria en León, León, España**Palabras clave:**

Formación

Ética

Regulación legal

Modelo animal

RESUMEN

El uso de animales para la experimentación y el aprendizaje de las distintas técnicas quirúrgicas están bien establecidos y regulados desde hace muchos años. La progresión técnica de los simuladores complementa el empleo de modelos animales para el perfeccionamiento de las habilidades necesarias. El uso de modelo vivo para la demostración de ciertas técnicas, equipos o aprendizaje en el campo quirúrgico está aún vigente, teniendo en cuenta las diferentes guías y los requisitos aplicables en cada país. Sin embargo, en el terreno de la cardiología intervencionista, el empleo de modelos animales para la formación es casi anecdótico. Se revisan en este artículo las potenciales aplicaciones de los modelos animales en distintos campos del intervencionismo cardiaco, tanto coronario como estructural, así como las particularidades de cada especie animal en este sentido. Se discuten los aspectos éticos y legales, y se finaliza con una propuesta de integración de este tipo de aprendizaje en el programa de formación de la especialidad.

Animal Models Used for Training in Interventional Cardiology**ABSTRACT**

The use of animal models for experimentation and training in surgical techniques is well-established and has been regulated for many years. Technical advances mean that simulators now complement the use of animal models for acquiring surgical skills. Nevertheless, live animal models are still used for demonstrating the application of particular techniques and devices and for surgical training, necessarily in accordance with the relevant guidelines and regulations of the country concerned. However, the use of animal models for training in interventional cardiology is minimal. This article provides a review of the potential applications of animal models in different areas of interventional cardiology, whether for coronary disease or structural heart disease, and summarizes the distinctive characteristics of each species used. Ethical and legal issues are also discussed. Finally, it is proposed that this kind of training should be integrated into educational programs in the specialty.

Keywords:

Training

Ethics

Legal regulation

Animal model

HISTORIA DE LOS MODELOS ANIMALES EN MEDICINA

El uso de animales para investigación científica se remonta a más de 500 años antes de Cristo, con el uso de la vivisección en la Antigua Grecia. Las técnicas de disección fueron perfeccionadas por Galeno de Pérgamo y hasta el siglo XVIII se las consideró la única alternativa al uso de cadáveres. Con el auge de la cirugía en el s. XX, se impuso el uso de los animales para la experimentación y el aprendizaje de las distintas técnicas. Estas tuvieron un gran desarrollo hasta 1959, cuando se sentaron las bases para el desarrollo de la investigación y el aprendizaje implementando técnicas que evitaran el uso de animales. El uso de modelo vivo para la demostración de técnicas, equipos o aprendizaje de alumnos está vigente aún hoy, teniendo en cuenta las diferentes guías y los requisitos aplicables en cada país.

La constante preocupación por los derechos de los animales ha motivado una legislación muy rica^{1,2}, que tiene en cuenta las diferentes sensibilidades para llegar a un punto en común entre defensores y detractores del uso de animales para aprendizaje.

LAS TRES ERRES QUE GUÍAN EL USO DE ANIMALES COMO MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN (3R)

Las diferentes guías tienen en común las tres erres en el uso de animales para experimentación clínica³⁻⁶:

- Reducción: eliminar experimentos innecesarios; aprovechar al máximo los animales; utilizarlos solo en casos en que se prevean resultados eficientes; elegir tipos de animales apropiados; comité ético supervisor para limitar el uso de animales.
- Reemplazo: usar animales en caso de no encontrar alternativas; intentar el uso de tejidos animales *in vitro*; cambiar animales de escala filogenética superior por los de otra inferior; uso de cadáveres humanos o muestras de anatomía patológica.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología Intervencionista, Hospital San Pedro de Alcántara, Avda. Pablo Naranjo s/n, 10003 Cáceres, España.
Correo electrónico: portales70@secardiologia.es (J. Fernández-Portales).

Abreviaturas

3R: reducción, reemplazo, refinamiento
TAVI: prótesis valvular aórtica percutánea

- Refinamiento: evitar estrés al animal; evitar secuelas permanentes al animal; desechar el estudio si genera sufrimiento posterior al animal.

El uso de animales para el entrenamiento de técnicas intervencionistas es una alternativa en circunstancias en que no se encuentra otra opción útil. Un entrenamiento inapropiado en determinadas técnicas puede tener consecuencias graves en la práctica con humanos, por lo que un aprendizaje tutelado en el modelo animal disminuye el riesgo de complicaciones en una futura aplicación humana. Antes de iniciar un curso de entrenamiento con animales, es conveniente cumplir unas recomendaciones:

- Realizarlos en instituciones con un comité ético animal. Los procedimientos deben ser enviados al comité y aprobados por este antes de iniciar las prácticas.
- El comité debe garantizar que hay personal suficiente para atender las necesidades del animal durante el procedimiento y garantizar su bienestar. Los procedimientos finalizan con la muerte del animal de la manera más humanitaria posible. Solo en casos excepcionales se mantendrá el animal con vida tras el procedimiento, garantizando que no hay un sufrimiento posterior.
- Los participantes deben ser advertidos de su responsabilidad ética y legal en el uso de animales vivos. También se informa del derecho de reportar uso inapropiado de la sesión.
- Se debe programar los cursos de manera que se pueda realizar el máximo de procedimientos posibles en el mismo animal, y reservar para el final los que sean potencialmente peligrosos para el animal.
- Se fomentará el registro audiovisual del procedimiento para poder ilustrar futuras sesiones y minimizar el número de animales utilizados.

MODELOS ANIMALES DISPONIBLES EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA, SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON RESPECTO A LA ANATOMÍA HUMANA

No existe mucha bibliografía que compare las anatomías cardíacas de los distintos animales con la humana; sin embargo, existen algunas diferencias entre especies que es necesario tener en cuenta antes de diseñar un modelo^{7,8}.

Con respecto a la disponibilidad, en nuestro medio el modelo más asequible es el porcino, dado que presenta un crecimiento rápido y llega a un tamaño humano a los 6-8 meses. Su rápido crecimiento se convierte en una desventaja en modelos crónicos de enfermedad, ya que alcanzan un gran tamaño que limita su uso. En modelos de cardiopatía estructural se utiliza la oveja, con un crecimiento más lento que permite valorar la evolución en el tiempo.

Con respecto a la anatomía comparada, la postura cuadrúpeda condiciona una orientación cardíaca distinta de la humana, con menos tendencia a la orientación izquierda, de tal manera que en la anatomía radiológica el corazón aparece vertical.

El animal en la mesa de exploración radiológica se sitúa en decúbito supino, de tal manera que una proyección posteroanterior en cerdo se asemeja a una posición oblicua anterior izquierda en humanos. El ápex, tanto humano como el de estos animales, se compone básicamente de ventrículo izquierdo. El pericardio tiene una estructura similar en todas las variedades animales, aunque llama la atención que el tejido humano es mucho más consistente que el animal,

de tal manera que la punción pericárdica, con su característico tacto, no es tan perceptible en los animales.

En cuanto a la anatomía coronaria del cerdo, tras un abordaje carotídeo o femoral, llama la atención que la aorta ascendente es muy corta, por lo que los catéteres para sondar no son similares a los humanos. Generalmente se puede sondar ambas coronarias con el mismo catéter y, en nuestra experiencia, la curva en palo de *hockey* es la más adecuada, aunque catéteres Amplatz de izquierda cortos proporcionan mejor soporte. Las coronarias nacen de los senos de Val-salva derecho e izquierdo, y se observa dominancia derecha en el 70% de los casos. Los calibres son acordes al peso del animal y permiten utilizar el material utilizado en humanos si se utilizan cerdos de 40-60 kg.

Con respecto a la anatomía estructural, cabe señalar que el septo interauricular está situado más posterior en cerdos y ovejas, pero las referencias anatómicas y radiológicas que utilizamos en humanos (borde posterior de corazón, seno coronario y haz de His, aorta) son similares. La aurícula izquierda y la orejuela son diferentes en oveja y cerdo que en humanos, lo que tiene trascendencia a la hora de evaluar procedimientos de oclusión. Aunque en ambos animales la orejuela es visible con gran cantidad de músculos pectinados, su forma es triangular con base ancha, mientras que en humanos y perros tienen forma de dedo de guante con base estrecha.

UTILIDAD DE LOS MODELOS PARA SUPERAR LA CURVA DE APRENDIZAJE

Un modelo de aprendizaje debería incluir idealmente procedimientos similares en animal/humano para que la experiencia adquirida se traslade inmediatamente a la práctica médica. La curva de aprendizaje en cardiología intervencionista tiene tres perfiles, que arbitrariamente definimos como:

1. Aprendizaje básico: el perfil es el residente de cardiología que nunca ha manejado un catéter dentro del cuerpo humano. Sus principales limitaciones son la orientación espacial y el manejo de los catéteres de acuerdo con la imagen que se visualiza en el aparato de radioscopia. En esta fase, el aprendizaje en modelos virtuales parece lo más adecuado, y puede conseguirse en las diferentes aulas desarrolladas en los congresos y talleres prácticos (*workshops*) al efecto. Más allá de los simuladores virtuales, el desarrollo de talleres de competencia básica puede complementar las experiencias obtenidas en aquellos. La necropsia que se realiza tras los experimentos complementa de forma muy eficaz el proceso de aprendizaje.

2. Aprendizaje intermedio: se trataría de los últimos meses de residencia o inicio de formación especializada (*fellowship*) en cardiología intervencionista. En estos momentos los retos son procedimientos de angioplastia o intervencionismo más avanzados, que incluirían técnicas de manejo de catéteres avanzados (manejar catéteres coaxiales con guías cortas, intercambio de catéteres), distintas técnicas de bifurcación en intervencionismo coronario o liberación de cestas rescatadoras de trombos.

3. Aprendizaje avanzado: en este caso se realizarían cursos monográficos para uso de material específico tipo ablación rotacional, rescate de material embolizado, embolizaciones de perforaciones, *stents* dedicados para bifurcaciones, técnicas de cardiopatía estructural, etc.

En un mismo curso pueden combinarse todos los perfiles, de tal manera que nos adaptemos a las necesidades individuales de los alumnos, teniendo en cuenta que las condiciones deben ser similares a las de su laboratorio. En situaciones en las que sea necesario el curso de enfermería especializada, esta deberá ser incluida en el aprendizaje para garantizar su utilidad práctica.

Siempre que pensemos en un modelo animal de aprendizaje y en las instalaciones disponibles, es útil plantearnos las siguientes cuestiones:

- ¿Cuáles son los beneficios para mí de la sesión de entrenamiento?
- ¿Está justificado el uso de animales?
- ¿Se ha agotado la posibilidad de aprendizaje con alternativas diferentes del modelo animal?
- ¿El uso del animal me garantiza un aprendizaje similar que con el modelo humano?
- ¿Voy a poder utilizar lo aprendido en mi práctica diaria?
- ¿El número de animales para utilizar está justificado? ¿Puedo utilizar el animal para distintas experiencias en la misma sesión?
- ¿Estoy seguro de que el animal no va a sufrir estrés y que está adecuadamente sedado y cómodo?

Una vez que comprobemos esta lista, podemos iniciar una experiencia docente que permitirá mejorar nuestra atención a los pacientes y disminuir nuestro estrés ante una nueva técnica o complicación no prevista, sin disminuir los derechos del animal que como ser vivo tiene reconocidos.

EJEMPLO DE MODELOS DOCENTES DESARROLLADOS EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA CORONARIA, PERIFÉRICA ESTRUCTURAL Y ARRITMOLOGÍA

Los cursos o talleres *Hands On* se han popularizado en los últimos años como complemento a la enseñanza puramente teórica y sesiones in vivo de procedimientos clínicos humanos, que han sido la vía clásica de aprendizaje de la cardiología intervencionista. Desde un punto de vista práctico permite, de una manera menos estresante, la instrucción de un alumno en técnicas avanzadas, que deben estar modelizadas de manera adecuada para transmitir las mismas sensaciones que en la práctica diaria. En nuestra experiencia es fundamental crear un entorno relajado en el que el instructor comente la técnica con el alumno inicialmente en una sala, se describa el material a utilizar, las diferencias con el modelo humano y las diferentes alternativas a utilizar.

En las primeras fases del diseño de muchos de los materiales empleados en cardiología intervencionista, los ingenieros se valen de

la experiencia de muchos compañeros utilizando un modelo particular para comprobar distintas características de los *stents*: la generación de tortuosidad artificial en las arterias carótidas porcinas. Estas se exponen y se colocan distintos elementos metálicos (a modo de «puertas de eslalon» de esquí) para generar distintos grados de dificultad a la navegación. Hemos comprobado que un modelo de «tortuosidad rígida» (fig. 1) puede ser más eficaz para valorar navegabilidad, empuje, seguimiento de guía de los *stents*, etc. Para ello se implantan secuencialmente *stents* (desde proximal a distal) en ramas laterales del territorio subclavio (o carótideo externo) y se procede al avance de *stents* más distales. Tras el implante de *stents* ≥ 70 mm, la complejidad aumenta sustancialmente.

En cardiología intervencionista los principales retos suelen estar en las lesiones calcificadas, con estenosis importantes y en bifurcaciones o curvas extremas. El modelo animal que se aproxima a esta situación se crea con la implantación de un *stent* coronario o periférico en una arteria sana que incluya una bifurcación. Se elige la arteria iliaca común en su bifurcación con la iliaca interna o la arteria renal y finalmente la arteria coronaria descendente anterior proximal en bifurcación con la primera rama diagonal. Este modelo crea una obstrucción, si bien no suele ser angiográficamente relevante, ya que el *ostium* de la bifurcación no está enfermo, si se trata de un modelo realista en el que hay que utilizar técnicas avanzadas de intervencionismo coronario como ablación rotacional (Rotablator®), empleo de balones coaxiales y técnicas de implante de *stent* en bifurcaciones. Se utilizan *stents* de malla cerrada para conseguir que la rama lateral quede enjaulada, y en ese momento se trabaja con distintas técnicas para conseguir remodelar el *stent*. Este modelo es particularmente útil para el uso del Rotablator®, que tiene que limar las celdas para conseguir pasar entre los *struts* del *stent* (fig. 2).

Para la visualización de los resultados, es muy interesante contar con técnicas de imagen intracoronaria como la ecografía intravascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permiten interpretar los resultados de una manera más precisa. Otras técnicas modelizadas se basan en el rescate de material y uso de distintos modelos de lazos para capturar guías y *stents* y la simulación de fugas perivalvulares. También es útil acercar a los cardiólogos distintas téc-

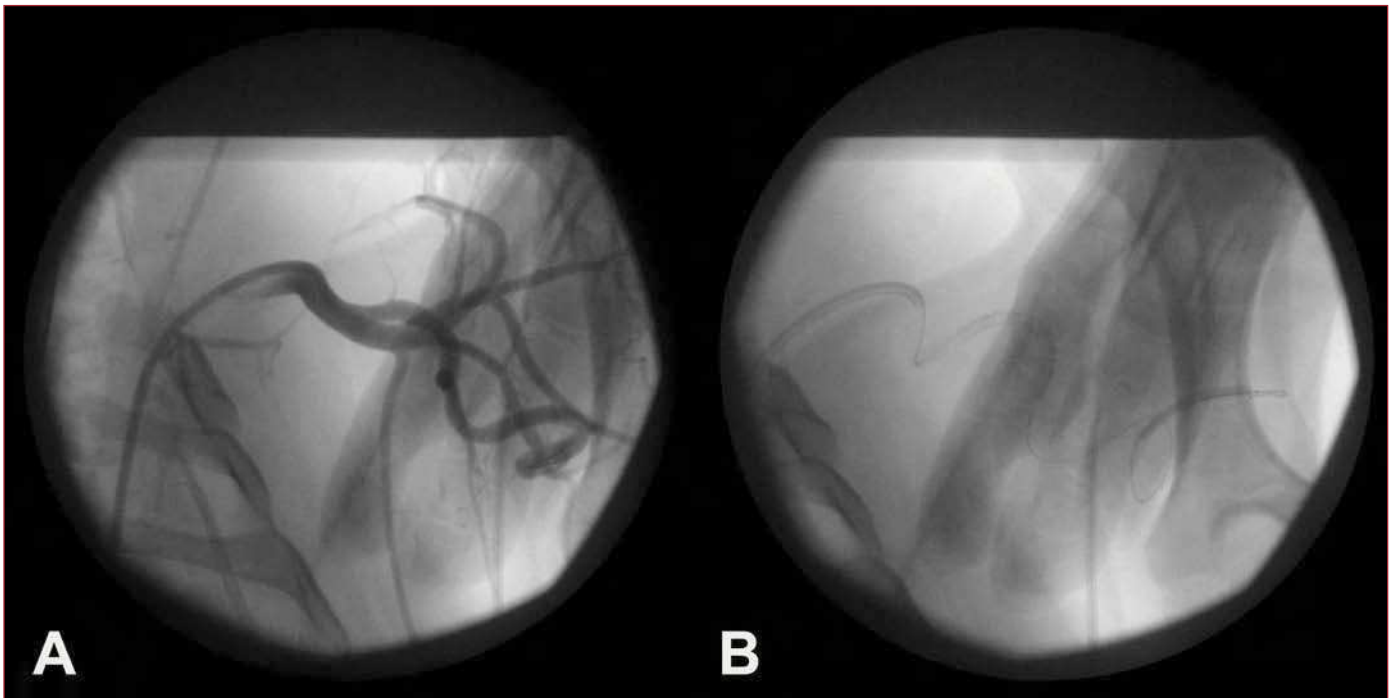


Figura 1. Modelo de «tortuosidad rígida». La implantación secuencial de *stents* en un territorio tortuoso es un buen modelo de dificultad creciente para el cruce de nuevos dispositivos.

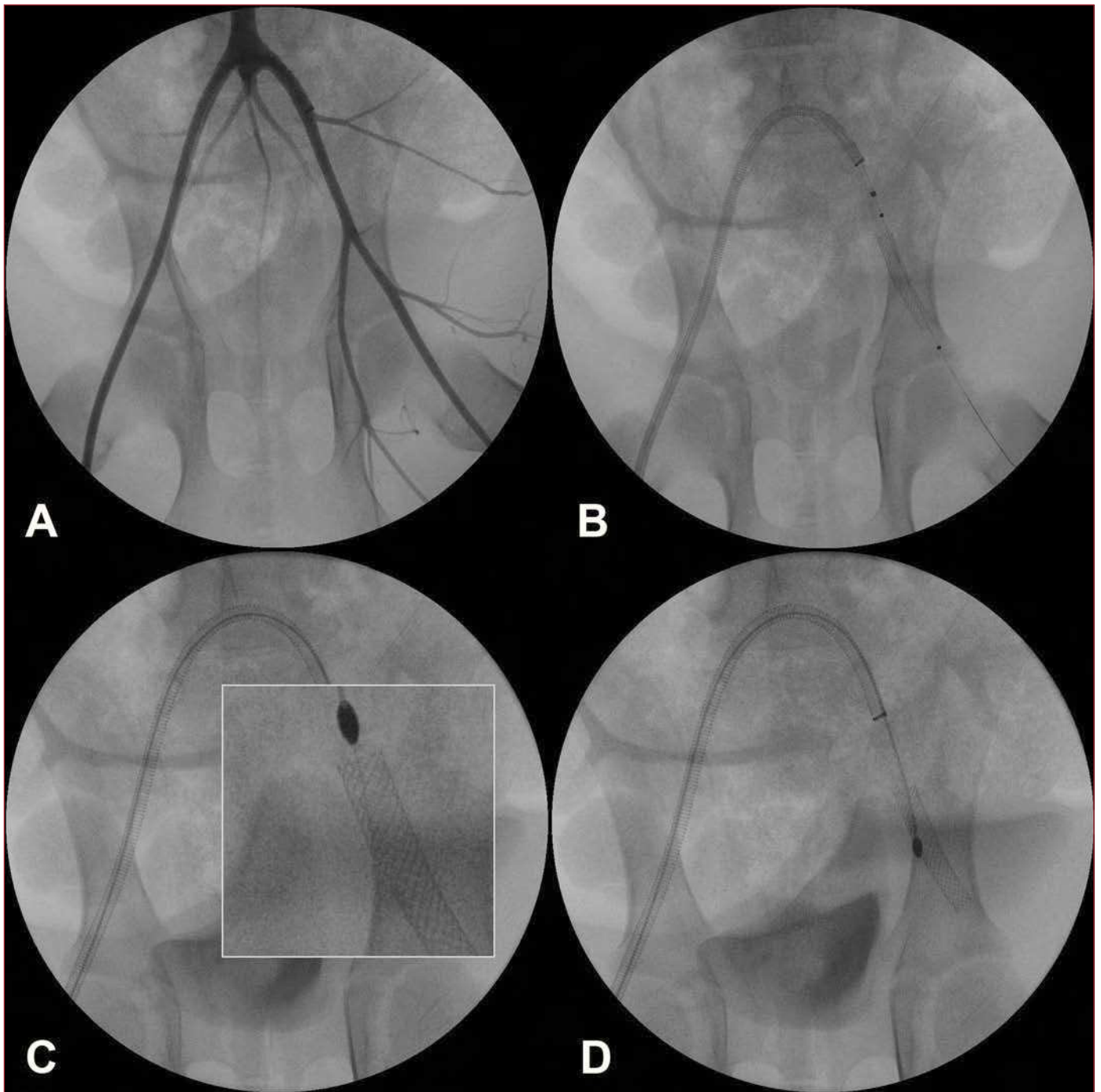


Figura 2. Modelo de empleo de ablación rotacional (Rotablator®) en arteria iliaca. A: por abordaje contralateral, se accede a la arteria iliaca común izquierda, que se bifurca en ramas interna y externa como en la anatomía humana. B: se implanta *stent* autoexpandible en la bifurcación, hacia iliaca externa. C: a través de la malla del *stent* (habitualmente de celda muy cerrada), se cruza guía Rotawire® hacia arteria iliaca interna y se avanza la oliva del sistema de ablación. D: se cruza la malla del *stent* realizando progresivamente la ablación de la propia estructura metálica del *stent*, cuidando de no dejar atrapada la oliva tras el paso del *stent*.

nicas básicas de radiología intervencionista, como la implantación de *coils* para cerrar comunicaciones arteriovenosas o tributarias de la arteria mamaria que causen robo. En el capítulo de las complicaciones, las embolizaciones con partículas (fig. 3) para cerrar microperforaciones con guías o *stents* periféricos cubiertos para poder sellar perforaciones iliacas causadas por una punción alta no comprimible o por el material de sustitución valvular aórtica percutánea (TAVI), son parte de las experiencias modelizadas.

Con respecto a la cardiopatía estructural, tanto el modelo ovino como el porcino son apropiados para la implantación de válvulas aór-

ticas, aunque presentan limitaciones en el calibre del acceso arterial en animales de peso bajo. El cierre de comunicaciones interauriculares (CIA) y foramen oval permeable (FOP) se puede modelizar *in situ* en el modelo porcino tras la punción transeptal, incluso se puede ampliar con la dilatación de un balón o implante de *stent*. Este modelo es muy útil también para la docencia de los distintos sistemas de visualización intracardiaca y el apoyo a la cardiología intervencionista estructural (fig. 4). En estos talleres también se desarrollan técnicas avanzadas en intervencionismo valvular empleando el modelo porcino para el implante de TAVI en todas sus variantes. Tanto su correcta

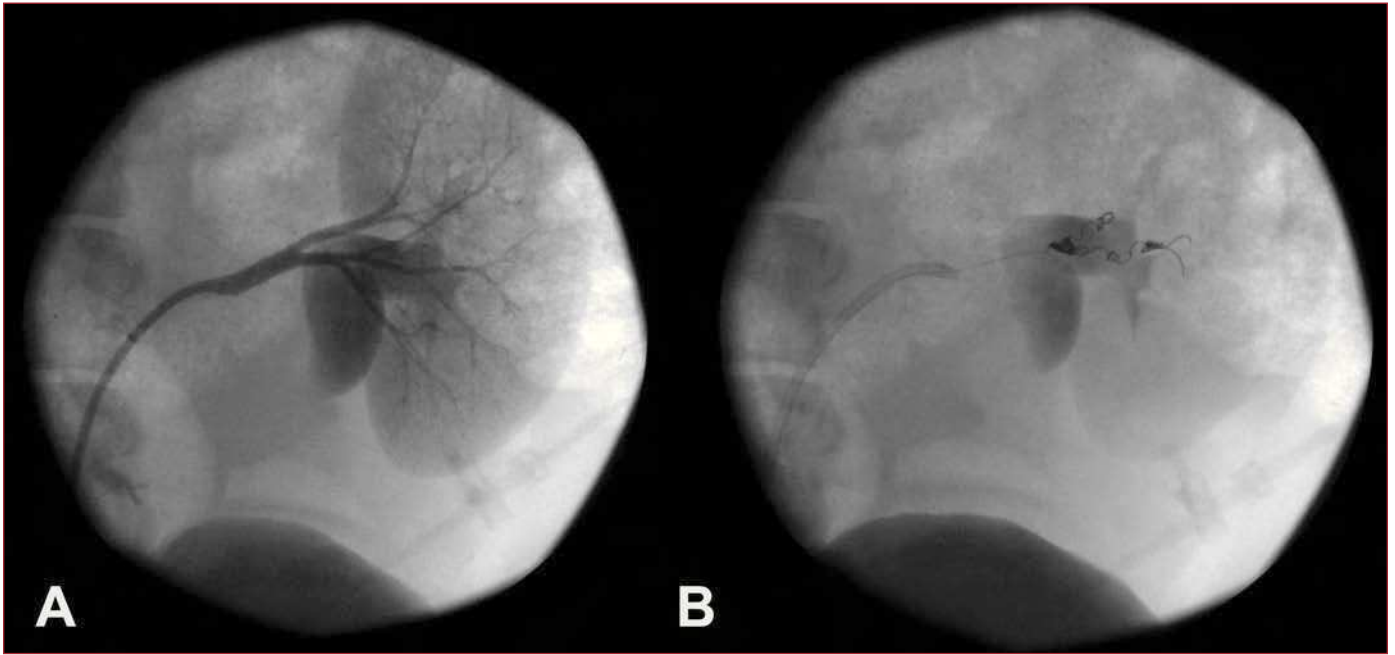


Figura 3. Modelo de embolización de ramas de la arteria renal. Tras inducir perforación en el árbol arterial nativo (panel A), la distribución de las arterias renales permite realizar técnicas de embolización con microesferas u otro material, como los coils de embolización (panel B).

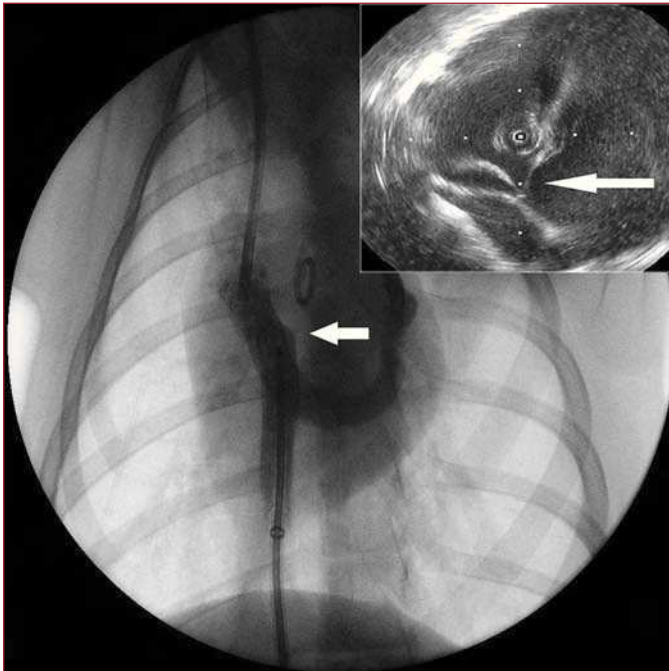


Figura 4. Referencias anatómicas para la punción transeptal en modelo porcino: al igual que en el humano, la válvula aórtica y el seno coronario limitan los bordes anterior y superior de la punción transeptal. En el modelo porcino, el seno coronario es realmente una vena cava izquierda persistente, por lo que es sencillo de canalizar. Se aprecia el *tenting* angiográfico de la fosa oval (flecha). Cuadro superior: referencia con ecografía intracardiaca. El apoyo del transductor ecográfico causa el *tenting* en la fosa oval (flecha).

colocación como las posteriores maniobras de recolocación o recuperación son factibles en este modelo, con la posibilidad de repetir tantas veces como sea necesario (fig. 5).

La combinación de modelos de enfermedad creados para proyectos científicos con una utilidad independiente de la docencia y la utilización de estos mismos animales para enseñar una determinada técnica relacionada con la enfermedad es la simbiosis perfecta entre

docencia, investigación y uso eficiente de los animales de experimentación. Como ejemplo, tenemos los modelos de infarto de miocardio crónico y la ablación de taquicardias ventriculares tras el estudio del sustrato con técnicas de imagen (RM-Cardio).

PERSPECTIVAS FUTURAS EN LA FORMACIÓN EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Como se ha descrito, el empleo de modelos animales es muy frecuente tanto en el aspecto docente como en el de investigación. En investigación, la necesidad de modelos preclínicos está más que documentada. Valga de ejemplo que las agencias reguladoras, tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como la *European Medicines Agency* (EMA), publican sus requisitos para la consideración de nuevos dispositivos de tratamiento intracoronario^{9,10}. Y las directrices marcadas se discuten, se aceptan y se detallan en grupos de expertos que regularmente publican estos documentos de consenso^{11,12}. En el terreno de la cardiopatía estructural, las directrices están menos especificadas, pero empiezan a comunicarse recomendaciones al respecto^{7,13,14}. Los modelos animales han sido de vital importancia en el avance del conocimiento de la enfermedad isquémica cardiaca y definir la fisiopatología general de la isquemia y la necrosis miocárdicas y los conceptos críticos como la hibernación o el preconditionamiento^{15,16}. Sin embargo, no todos los hallazgos que se observan en los modelos preclínicos se reproducen en la clínica humana, lo que provoca un llamamiento de grupo hacia mejores modelos¹⁷. En este sentido, también se han alzado voces en el campo de la terapia regenerativa que reclaman más amplias investigaciones en modelos animales (mejorables, como en los casos previos) antes de dar el salto a la aplicación clínica¹⁸.

Son muchas las especialidades médicas que reconocen la utilidad de la enseñanza sobre modelos animales: traumatología¹⁹, cirugía torácica^{20,21}, cirugía general^{22,23}, etc. En particular, el modelo animal se demuestra eficiente en la formación del cirujano cardiaco²⁴⁻³⁴, tanto en los aspectos más técnicos (suturas en anastomosis coronarias con y sin bomba, manejo de la circulación extracorpórea, asistencia ecocardiográfica) como en el diseño de modelos más complejos (reparación mitral, intervenciones sobre cardiopatías congénitas como defectos ventriculares o la hipoplasia del corazón izquierdo). Sin

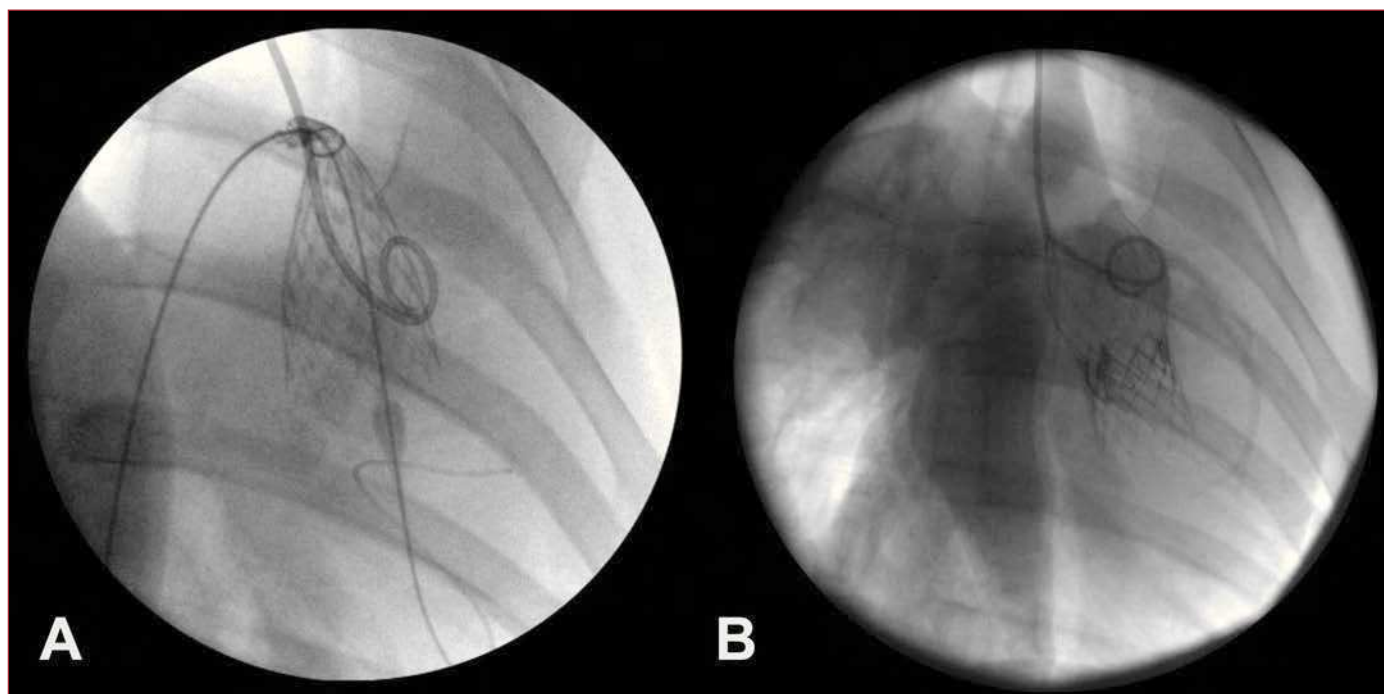


Figura 5. Modelo porcino para el implante de válvula percutánea (TAVI). A: se aprecia TAVI modelo CoreValve® en la fase inmediatamente anterior a su liberación, colocada en posición aórtica. B: imagen de colocación de TAVI modelo Edwards® en el interior de TAVI modelo CoreValve® (*valve in valve*).

embargo, las guías de formación y competencia clínica en cardiología intervencionista estadounidenses³⁵, europeas³⁶ y canadienses³⁷ no mencionan la utilidad práctica que este tipo de enseñanza puede tener. Parece que hay un marcado retraso en la adopción de ciertos estándares en la formación del cardiólogo intervencionista: mientras en el campo de la formación quirúrgica se lleva discutiendo las ventajas y los inconvenientes de los distintos métodos de enseñanza³⁸, en las guías citadas^{35,36} no se menciona la posibilidad de formación con modelos animales y solo marginalmente el empleo de simuladores, método de reconocida utilidad en la enseñanza quirúrgica. Ninguno de estos aspectos se detalla en el documento de acreditación específico para el ejercicio y la enseñanza promovido por la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología³⁹. Probablemente este sea el momento de reivindicar lo que consideramos una herramienta formativa interesante. Uno de los medios de hacerlo es solicitando a los organismos adecuados (Sociedad Española de Cardiología, universidades, Sistema Nacional de Salud) la acreditación de los cursos que actualmente se imparten. El valor de estos créditos formativos en nuestro sistema nacional y europeo aún está por definir, pero es importante cumplir con los trámites que actualmente se solicitan para formalizar estos cursos y la formación que en ellos se ofrece. Aunque solo sea por lo que en su día pudiera ser de valor.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. Diario Oficial de la Unión Europea, 2010;276:33-79. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=DOUE-L-2010-81868
2. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Boletín Oficial del Estado, 2013;34:11370-421. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-1337
3. Hassan AZ, Kadima KB, Remi-adewumi BD, Awasum CA, Abubakar MT. Animal models in surgical training: Choice and ethics. Niger J Surg Res. 2005;7:260-7.
4. Guidelines for training in surgical research with animals. Academy of Surgical Research. J Invest Surg. 2009;22:218-25.
5. Guidelines on the use of animals for training interventional medical practitioners and demonstrating new interventional medical equipment and techniques. NHMRC publications, 2009. Disponible en: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/health_ethics/animal/ea26_use_of_animals_for_training.pdf
6. Guidelines on the use of animals for training interventional medical practitioners and demonstrating medical equipment and techniques. NHMRC publications, 2009. Disponible en: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/consult/consultations/EA22_guidelines_animals_training.pdf
7. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The pre-clinical animal model in the translational research of interventional cardiology. J Am Coll Cardiol Interv. 2009;2:373-83.
8. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The representative porcine model for human cardiovascular disease. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:195483.
9. Draft guidance for industry: coronary drug-eluting stents—nonclinical and clinical studies, 2008 [internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072196.pdf>
10. Guideline on the development of medicinal substances contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents, 2008 [internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003275.pdf
11. Schwartz RS, Edelman E, Virmani R, Carter A, Granada JF, Kaluza GL, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: updated consensus recommendations for preclinical evaluation. Circ Cardiovasc Interv. 2008;1:143-53.
12. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. Circulation. 2002;106:1867-73.
13. Guerry M, Mohler ER III. Models of aortic valve calcification. J Invest Med. 2007;55:278-83.
14. Gallegos RP, Nockel PJ, Rivard AL, Bianco RW. The current state of in-vivo pre-clinical animal models for heart valve evaluation. J Heart Valve Dis. 2005;14:423-32.
15. Verdouw PD, Van den Doel MA, De Zeeuw S, Duncker DJ. Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. Cardiovasc Res. 1998;39:121-35.
16. Abarbanell AM, Herrmann JL, Weil BR, Wang Y, Tan J, Moberly SP, et al. Animal models of myocardial and vascular injury. J Surg Res. 2010;162:239-49.
17. Bolli R, Becker L, Gross G, Mentzer R Jr, Balshaw D, Lathrop DA. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. Circ Res. 2004;95:125-34.
18. Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. Es urgente basar los ensayos clínicos sobre terapia celular en datos sólidos obtenidos en animales experimentales relevantes para los humanos. Rev Esp Cardiol. 2006;59:1175-89.

19. Gaarder C, Naess PA, Buanes T, Pillgram-Larsen J. Advanced surgical trauma care training with a live porcine model. *Injury*. 2005;36:718-24.
20. Sanchez-Margallo FM, Diaz-Guemes I, Perez FJ, Sanchez MA, Loscertales B, Uson J. Preliminary results with a training program for thoracoscopic atrial fibrillation therapy. *Surg Endosc*. 2009;23:1882-6.
21. Iwasaki A, Okabayashi K, Shirakusa T. A model to assist training in thoracoscopic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2:697-701.
22. Bashankaev B, Baido S, Wexner SD. Review of available methods of simulation training to facilitate surgical education. *Surg Endosc*. 2011;25:28-35.
23. Andreatta PB, Hillard M, Krain LP. The impact of stress factors in simulation-based laparoscopic training. *Surgery*. 2010;147:631-9.
24. Price J, Naik V, Boodhwani M, Brandys T, Hendry P, Lam BK. A randomized evaluation of simulation training on performance of vascular anastomosis on a high-fidelity in vivo model: the role of deliberate practice. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:496-503.
25. Martin JT, Reda H, Dority JS, Zwischenberger JB, Hassan ZU. Surgical resident training using real-time simulation of cardiopulmonary bypass physiology with echocardiography. *J Surg Educ*. 2011;68:542-6.
26. Joyce DL, Dhillon TS, Caffarelli AD, Joyce DD, Tsigirigotis DN, Burdon TA, et al. Simulation and skills training in mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:107-12.
27. Fann JJ, Feins RH, Hicks GL Jr, Nesbitt JC, Hammon JW, Crawford FA Jr. Evaluation of simulation training in cardiothoracic surgery: The Senior Tour perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:264-72.
28. Cristancho S, Moussa F, Monclou A, Moncayo C, Rueda C, Dubrowski A. Progressive simulation-based program for training cardiac surgery-related skills. *Stud Health Technol Inform*. 2011;163:150-5.
29. Fann JJ, Calhoon JH, Carpenter AJ, Merrill WH, Brown JW, Poston RS, et al. Simulation in coronary artery anastomosis early in cardiothoracic surgical residency training: the Boot Camp experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1275-81.
30. Bruppacher HR, Alam SK, LeBlanc VR, Latter D, Naik VN, Savoldelli GL, et al. Simulation-based training improves physicians' performance in patient care in high-stakes clinical setting of cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2010;112:985-92.
31. Phillips AB, Green J, Bergdall V, Yu J, Monreal G, Gerhardt M, et al. Teaching the "hybrid approach": a novel swine model of muscular ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:114-8.
32. Holzer RJ, Green J, Bergdall V, Chisolm JL, Hill SL, Galantowicz M, et al. An animal model for hybrid stage I palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:922-7.
33. Reuthebuch O, Schmidt D, Lang A, Groscurth P, Turina M. [Totally artificial training model for coronary heart surgery: the renunciation of animal experiments?]. *ALTEX*. 2003;20:17-20.
34. Zenati MA, Bonanomi G, Kostov D, Svanidze O. A new live animal training model for off-pump coronary bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2002;5:150-1.
35. King SB 3rd, Aversano T, Ballard WL, Beekman RH 3rd, Cowley MJ, Ellis SG, et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 update of the clinical competence statement on cardiac interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Update the 1998 clinical competence statement on recommendations for the assessment and maintenance of proficiency in coronary interventional procedures). *Circulation*. 2007;116:98-124.
36. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL, Michels R, Mills P. Curriculum and syllabus for Interventional Cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention*. 2006;2:31-6.
37. Palisaitis D, Love M, Zimmerman R, Radhakrishnan S, Welsh R, Saw J, et al. 2010 canadian cardiovascular society/canadian association of interventional cardiologists guidelines for training and maintenance of competency in adult interventional cardiology. *Can J Cardiol*. 2011;27:865-7.
38. Reznick RK, MacRae H. Teaching surgical skills—changes in the wind. *N Engl J Med*. 2006;355:2664-9.
39. Fernandez-Aviles F, Alonso Martin J, Auge Sanpera JM, Garcia Fernandez E, Macaya de Miguel C, Melgares Moreno R, et al. Práctica continuada y enseñanza avanzada en cardiología intervencionista. Recomendaciones de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología para la capacitación y recapacitación de cardiólogos intervencionistas y unidades de formación. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1613-25.