

RESULTADOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO DE RIESGO INTERMEDIO TRATADOS CON ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL VS. TROMBÓLISIS LOCAL ESTÁNDAR DIRIGIDA POR CATÉTER

RESULTS AND CLINICAL EVOLUTION OF PATIENTS WITH ACUTE INTERMEDIATE-RISK PULMONARY THROMBOEMBOLISM TREATED WITH PARENTERAL ANTICOAGULATION VS. STANDARD CATHETER-DIRECTED LOCAL THROMBOLYSIS

MATÍAS MORSONE¹, NICOLÁS ZADERENKO², GUILLERMO PACHECO³

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es común y puede ser mortal; es el tercer síndrome cardiovascular más frecuente en todo el mundo. El tratamiento inicial se centra en la estabilización del paciente y el inicio temprano de la anticoagulación. La estratificación del riesgo es crucial, y en pacientes de riesgo intermedio/alto, se pueden requerir terapias más agresivas, como la trombólisis. Sin embargo, la trombólisis conlleva riesgo de sangrado. El objetivo de este estudio es comparar los resultados clínicos y las complicaciones en pacientes con TEP de riesgo intermedio/alto tratados con trombólisis dirigida por catéter y una dosis mayor de trombolítico.

Se revisaron datos de pacientes con TEP agudo de septiembre de 2020 a julio de 2023 en las dos sedes del Sanatorio Allende, incluyendo información demográfica, clínica y terapias registradas en la historia clínica digital, así como datos de procedimientos obtenidos de informes profesionales. Se evaluaron 58 pacientes tratados con enoxaparina y 18 pacientes con tratamiento de trombólisis dirigida por catéter (TDC) y anticoagulantes continuos, ambos grupos con similares resultados clínicos e imagenológicos. Aunque se registraron episodios de sangrado en ambos grupos, con una tasa ligeramente mayor en el grupo TDC, los grupos no presentaron diferencias significativas en términos de rehospitalización o mortalidad durante el seguimiento a 6 meses.

Este trabajo demuestra que la utilización de una dosis elevada de trombolíticos locales obtiene buenos resultados clínicos sin aumentar el riesgo de complicaciones en el seguimiento.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar, anticoagulantes, trombólisis.

ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) is common and potentially fatal, being the third most frequent cardiovascular syndrome worldwide. Initial treatment focuses on patient stabilization and early initiation of anticoagulation. Risk stratification is crucial, and in high-intermediate risk patients, more aggressive therapies, such as thrombolysis, may be required. However, thrombolysis carries a risk of bleeding. The objective of this study is to compare clinical outcomes and complications in high-intermediate risk PE patients treated with catheter-directed thrombolysis and a higher dose of thrombolytics.

Data from patients with acute PE from September 2020 to July 2023 were reviewed at the two sites of Sanatorio Allende, including demographic, clinical, and therapy information recorded in the digital medical record, as well as procedural data obtained from professional reports. Fifty-eight patients treated with enoxaparin and 18 patients treated with catheter-directed thrombolysis (CDT) and continuous anticoagulants were evaluated; both groups with similar clinical and imaging results. Although bleeding episodes were recorded in both groups, with a slightly higher rate in the CDT group, the groups showed no significant differences in terms of readmission or mortality during the 6-month follow-up. This study demonstrates that the use of a high dose of local thrombolytics achieves good clinical results without increasing the risk of complications during follow-up.

Keywords: pulmonary embolism, anticoagulants, thrombolysis.

REVISTA CONAREC 2024;40(176):234-238 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2024176/0234-0238](https://doi.org/10.32407/RCON/2024176/0234-0238)

1. Residente de Cardiología. Sanatorio Allende. Córdoba.
2. Staff del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Sanatorio Allende. Córdoba.
3. Jefe de Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

✉ **Correspondencia:** Matías Morzone. Sanatorio Allende, Obispo Oro 42, X5000BFB Córdoba Capital, Argentina. Tel.: 3564611173. matiasmorzone@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/10/2024 | Aceptado: 16/10/2024

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TV) es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio, y se suele presentar clínicamente como trombo-sis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP). La presentación clínica del TEP agudo suele ser variable, y en algunas ocasiones puede ser mortal. A nivel mundial es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV)¹. Por lo tanto, una vez diagnosticado es sumamente importante realizar una correcta evaluación del estado clínico del paciente para determinar su pronóstico e implementar una estrategia terapéutica correcta lo antes posible para evitar posibles com-

Early mortality risk	Indicator of risk			
	Haemodynamic instability	Clinical parameters of PE severity and/ or comorbidity: PESI class III–V or sPESI ≥ 1	RV dysfunction on TTE or CTPA	Elevated cardiac troponin levels
High	+	(+)	+	(+)
Intermediate — Intermediate-high	-	+	+	+
Intermediate — Intermediate-low	-	+	One (or none) positive	
Low	-	-	-	Assessment optional; if assessed, negative

Figura 1. Estratificación de riesgo de la ESC. Extraído de Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731.

plicaciones y reducir su morbimortalidad. El enfoque inicial de los pacientes con sospecha de TEP debe centrarse en estabilizar al paciente mientras se realiza la evaluación clínica y las pruebas diagnósticas definitivas. En estos pacientes el tratamiento anticoagulante debe iniciarse lo antes posible. Una vez que se confirma el diagnóstico, la estratificación del riesgo es crucial³. En base a los criterios clínicos y métodos complementarios, los pacientes son clasificados como: riesgo bajo, intermedio bajo o alto y alto riesgo¹. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, muchas veces el tratamiento anticoagulante no es suficiente y se deben implementar estrategias más agresivas como las terapias de reperfusión con trombolíticos sistémicos o locales. El estudio *Pulmonary Embolism International Thrombolysis* (PEITHO)³ mostró que el 5,0% de los pacientes inicialmente anticoagulados sufrieron descompensación hemodinámica y/o fallecieron, en su mayoría dentro de las primeras 72 horas posteriores a su ingreso. Como es sabido, el tratamiento trombolítico asociado al tratamiento anticoagulante incrementa el riesgo de sangrado, y dentro de las complicaciones más temidas se encuentra el ACV hemorrágico, que muchas veces suele ser mortal. Con el objetivo de reducir las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento trombolítico se han evaluado distintas estrategias de reperfusión, y en este aspecto la trombólisis dirigida por catéter (TDC) ha despertado gran interés con el objetivo de reducir la carga trombotica y sobrecarga de cavidades derechas, con la utilización de menores dosis de trombolíticos. Las TDC son procedimientos invasivos que se realizan por vía percutánea, y consisten fundamentalmente en introducir catéteres o dispositivos dedicados para la fragmentación de trombos e infusión local de trombolíticos con el fin de reducir la carga trombotica y mejorar el estado hemodinámico del paciente. En los últimos años se ha comparado TDC estándar con diferentes dispositivos dedicados, y dosis de trombolíticos, pero ninguna estrategia ha demostrado ser más eficaz que la trombólisis local estándar dirigida por catéter⁴. En nuestra institución hace ya algunos años que en los pacientes con indicación clínica de trombólisis se utiliza la TDC estándar con un protocolo de dosis de trombolíticos tomado del estudio MOPETT: *Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis*⁵, que a diferencia de los protocolos utilizados en otros estudios, requiere la infusión local de una dosis mayor de trombolítico (50 mg), en menor tiempo.

OBJETIVOS

Comparar los resultados clínicos y la tasa de complicaciones relacionadas con el tratamiento implementado en los pacientes con TEP agudo de riesgo intermedio/alto ingresados en nuestra institución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos revisado retrospectivamente los datos de pacientes consecutivos con TEP agudo recopilados desde septiembre de 2020 hasta julio de 2023 en la Historia Clínica digital de la Unidad Coronaria de ambas sedes del Sanatorio Allende. Se registraron los datos demográficos, clínicos y de terapias realizados durante la internación en nuestra institución. Los datos del procedimiento se tomaron de los informes realizados por los profesionales intervinientes. La información fue analizada mediante el programa de análisis estadístico IBM SPSS™.

Objetivo primario: evaluar mortalidad, tasas de sangrado, y complicaciones relacionadas al procedimiento realizado.

Objetivos secundarios: evaluar los resultados y evolución clínica de los pacientes con TEP de riesgo intermedio/alto intervenidos con TDC estándar vs tratamiento anticoagulante parenteral, y si existe relación con la incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica residual.

Criterios de inclusión: pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de TEP intermedio/alto riesgo.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años o con contraindicación para anticoagulación.

Criterios de riesgo intermedio/alto

Se utilizó la clasificación propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de recomendaciones clínicas del año 2022¹.

Se consideran los siguientes ítems:

- Estabilidad hemodinámica.
- Parámetros clínicos.
- Disfunción del ventrículo derecho (VD) en ecocardiografía transtorácica (ETT) o angiotomografía computarizada (angio-TC).
- Elevación de biomarcadores (NT-ProBNP o troponinas ultrasensibles [TUS]).

El detalle de cada una de las categorías se detalla en la **Figura 1**.

Clasificación del sangrado: se utilizaron los criterios BARC⁶ (*Bleeding Academic Research Consortium*) para clasificarlos en Tipo I-V (**Tabla 1**).

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 76 pacientes con TEP ingresados a la Unidad Coronaria de nuestra institución, de los cuales 58 (76,3%) recibieron tratamiento anticoagulante con enoxaparina (ACO), y 18 (23,7%) reci-

Tabla 1. Clasificación del sangrado BARC.

Clasificación del sangrado BARC	
Tipo 1	Sangrado que no es procesable y no hace que el paciente busque la realización de estudios, hospitalización o tratamiento no programado por un profesional de la salud; puede incluir episodios que lleven a la interrupción voluntaria de la terapia médica por parte del paciente sin consultar a un profesional de la salud.
Tipo 2	Cualquier signo evidente y procesable de hemorragia (p. ej., más sangrado del que se esperaría para una circunstancia clínica, incluido el sangrado encontrado solo por imágenes) que no cumple con los criterios para el tipo 3, tipo 4 o tipo 5, pero cumple al menos uno de los siguientes criterios: - requiere intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de la salud; - lleva a la hospitalización o a un mayor nivel de atención; - incita a la evaluación.
Tipo 3a	Sangrado evidente más una caída de hemoglobina de 3 a 5 g/dl (siempre que la caída de hemoglobina esté relacionada con el sangrado); cualquier transfusión con sangrado manifiesto.
Tipo 3b	Sangrado evidente más una caída de hemoglobina de 5 g/dl (siempre que la caída de hemoglobina esté relacionada con el sangrado); taponamiento cardíaco; sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control (excluyendo dental, nasal, piel y hemorroides); sangrado que requiere agentes vasoactivos intravenosos.
Tipo 3c	Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias ni transformación hemorrágica, sí incluye intraespinal); subcategorías confirmadas por autopsia o imagen, o punción lumbar; sangrado intraocular que compromete la visión.
Tipo 4	Sangrado relacionado con el injerto de derivación de la arteria coronaria; sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas; reoperación después del cierre de la esternotomía con el fin de controlar el sangrado; transfusión de 5 unidades de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos en un período de 48 horas; débito del tubo torácico de 2 litros en un período de 24 horas.
Tipo 5a	Sangrado fatal probable; sin autopsia o confirmación por imágenes, pero clínicamente sospechoso.
Tipo 5b	Sangrado fatal definitivo; sangrado evidente o autopsia, o confirmación por imágenes.

Extraído de Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.

Tabla 3. Hallazgos en la angiogramografía con protocolo para tomboembolismo pulmonar.

	Grupo TDC		Grupo ACO		p
	N	%	N	%	
Distribución trombo TAC					
Central	18	100,0%	55	94,8%	0,33
Periférico	15	83,3%	49	84,5%	0,9
Central + periférico	15	83,3%	45	77,6%	0,6
Compromiso de ambos ramos	18	100%	27	46,6%	0,0001

- ACO: anticoagulantes.
- TDC: trombólisis dirigida por catéter.
- TAC: tomografía axial computada.

bieron TDC y continuaron con anticoagulantes en el seguimiento. Las características de los pacientes se detallan en la **Tabla 2**.

En lo que respecta a la clasificación de riesgo, todos los pacientes (100%) del grupo TDC se clasificaron como TEP de riesgo intermedio/alto mientras que en el grupo de ACO solo el 37,9% (**Figura 1**). La media de edad fue mayor en los pacientes que recibieron ACO únicamente (62,8±18 vs. 54±14,5), mientras que el índice de masa corporal (IMC) fue levemente menor (27,7±5,8 vs. 30,4±5,2).

Tabla 2. Características de los pacientes.

	Grupo TDC		Grupo ACO	
	N	%	N	%
Sexo				
Masculino	6	33,3%	30	51,70%
Femenino	12	66,7%	28	48,30%
Edad ^a	54	± 14,5	62,8	± 18,7
IMC ^a	30,4	± 5,2	27,7	± 5,8
Diabetes	2	11,1%	8	13,80%
Hipertensión pulmonar	0	0,0%	2	3,40%
Hipertensión arterial	9	50,0%	28	48,30%
Dislipemia	6	33,0%	14	24,10%
Tabaquismo				
Activo	2	11,1%	10	17,20%
Extabaquista	3	16,7%	18	31,00%
Niega	13	72,2%	30	51,70%
Antecedentes familiares CV	8	44,4%	19	32,80%
Enfermedad coronaria	1	5,6%	4	6,90%
Fibrilación auricular	0	0,0%	5	8,60%
EPOC	0	0,0%	5	8,60%
ACV	0	0,0%	5	8,60%
TEP previo	2	11,1%	6	10,30%
TVP previa	4	22,2%	11	19,00%
TVP actual	13	72,2%	39	67,20%
Neoplasia	1	5,6%	17	29,30%
Neoplasia activa	1	5,6%	9	15,50%
Trastorno de coagulación	1	5,6%	2	3,40%
Enfermedad renal crónica	2	11,1%	3	5,20%
Alto riesgo hemorrágico	1	5,6%	14	24,00%
Enfermedad autoinmune	1	5,6%	5	8,60%
Cirugía reciente	1	5,6%	9	15,50%
COVID + reciente	2	11,1%	2	3,40%
Anticonceptivos orales	2	11,1%	5	8,60%
Movilidad reducida	3	16,7%	23	39,70%

^a valores expresados en media ± DE

- ACO: anticoagulantes.

- TDC: trombólisis dirigida por catéter.

- IMC: índice de masa corporal.

- CV: cardiovascular.

- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- ACV: accidente cerebrovascular.

- TEP: tromboembolismo pulmonar.

- TVP: trombosis venosa profunda.

En cuanto a los métodos de imagen realizados (angio-TC) se observó un mayor compromiso del árbol vascular pulmonar en los pacientes que fueron intervenidos con TDC que los que recibieron tratamiento médico. (**Tabla 3**)

Se observaron 2 (3,44%) episodios de sangrados en el grupo ACO, de los que 1 fue mayor (3a según la clasificación BARC) y uno menor (1 según BARC); mientras que en el grupo TDC ocurrieron 4 (22,3%), 2 mayores (3a según BARC) y 2 menores (2 según BARC). Las complicaciones en la internación se detallan en la **Tabla 4**. Se constataron dos óbitos (3,4% p=0,19) en el grupo de ACO y ninguno en el grupo de TDC.

Los pacientes del grupo TDC presentaron una tendencia a continuar con hipertensión pulmonar en el seguimiento. En el grupo de pacientes ACO, 2 (3,4%) pacientes presentaron enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC) al momento de su control, 2 (3,6%) requirieron internación y hubo 3 (5,4%) óbitos, en uno de los cuales

Tabla 4. Complicaciones en la internación.

	Grupo TDC		Grupo ACO		p
	N	%	N	%	
Sangrado					
No	14	77,7%	56	96,5%	
Si	4	22,3%	2	3,44%	0,009
Mayor	2	50%	1	50%	
Menor	2	50%	1	50%	
ACV hemorrágico	0	0%	0	0%	
Arritmias	0	0%	3	5,2%	0,32
Óbito	0	0%	2	3,4%	0,19
Días de internación ^a	8	±9,1	6,4	±4	

^a valores expresados en media ± DE
 - ACO: Anticoagulantes.
 - TDC: Trombólisis dirigida por catéter.
 - ACV: Accidente cerebrovascular.

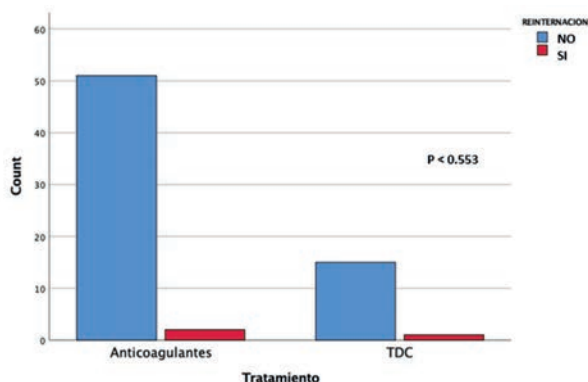


Figura 3. Comparación de la necesidad de reinternación entre grupo ACO vs. TDC. ACO: anticoagulantes. TDC: trombólisis dirigida por catéter.

su causa fue sangrado masivo (5a según BARC). Cuando se analizó el grupo de TDC, se observó que el 100% de estos presentaba una relación VD/ventrículo izquierdo (VI) alterada previa al tratamiento y, de estos, el 94,4% presentó una mejoría de la misma en las 24 hs posteriores (Figura 2).

A los 6 meses, en el grupo TDC, 3 (16,7%) presentaron hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) al momento del control y solo 1 paciente (5,7%) requirió reinternación, mientras que en el grupo ACO solo 2 (4%) pacientes presentaron EPTEC y hubo 2 (4%) reinternaciones. Durante el seguimiento, los pacientes no presentaron diferencias significativas en cuanto a necesidades de reinternación o muerte (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio/alto continúa siendo un gran desafío por su riesgo de inestabilidad hemodinámica y muerte inminente. Por tal motivo, hace algunos años surgió el concepto de los equipos de respuesta en tromboembolismo (PERT, por sus siglas en inglés)⁷. Y cuando estos pacien-

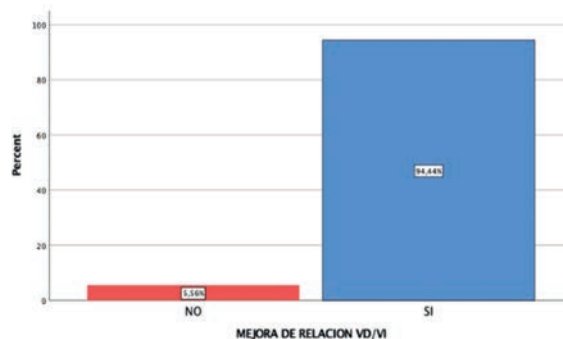


Figura 2. Mejoría de relación VD/VI 24 horas post procedimiento. Solo se expresan los pacientes sometidos a TDC. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. TDC: trombólisis dirigida por catéter

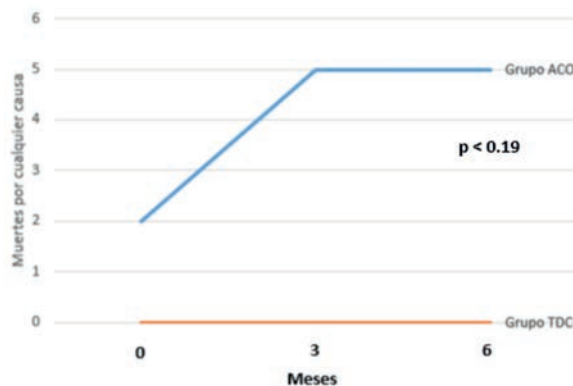


Figura 4. Mortalidad por cualquier causa a los 3 y 6 meses. ACO anticoagulantes. TDC: trombólisis dirigida por catéter.

tes presentan inestabilidad hemodinámica o criterios de mal pronóstico, diversos estudios han demostrado el beneficio del tratamiento con trombolíticos parenterales^{3,4}. El problema principal del tratamiento con trombolíticos radica en el incremento del riesgo de sangrado grave, como lo demostró el estudio PEITHO³, en el que se observó un considerable aumento del sangrado en estos pacientes. Por tal motivo surgió el estudio MOPETT⁵, el cual demostró que una dosis reducida de trombolíticos por vía parenteral es igual de eficaz, sobre todo en pacientes con alto riesgo de sangrado. Por otro lado, hace ya algunos años que se están utilizando las terapias trombolíticas dirigidas por catéter, con el objetivo de reducir la dosis de trombolíticos infundidos y por ende el riesgo de sangrado. Al respecto, se han realizado múltiples estudios y aparecido diversos dispositivos en el mercado para tal fin, pero ninguno ha demostrado superioridad frente al tratamiento trombolítico local estándar guiado por catéter, como lo demostró el registro PERFECT⁷. También se ha intentado demos-

trar cuál es la dosis recomendada de infusión de trombolíticos locales como en el estudio Optalyse⁸, en el que se probaron diferentes dosis y tiempos de infusión, y lo que se observó es que a mayor dosis de trombolíticos hubo una mayor reducción de la carga trombótica, y esto llevó a que se recomendaran dosis máximas de 24 mg de activador tisular de plasminógeno (rtPA) en infusión local.

Basados en las evidencias citadas, en nuestra institución se realiza desde hace algunos años el tratamiento TDC con infusión local de 10 mg en bolo y posteriormente 40 mg a pasar en 2 horas, al igual que el estudio MOPETT⁵ lo recomienda por vía periférica. Y lo que hemos observado es que, como se estudió en otros trabajos, en los pacientes que presentaban alteración de la relación VD/VI hubo una franca mejoría de la misma a las 24 horas del tratamiento, y que dicha dosis no presentó complicaciones significativas, como muerte o sangrados graves que pongan en riesgo la vida del paciente. Por otro lado, es llamativo que

un número no despreciable de pacientes hayan permanecido con hipertensión pulmonar en el seguimiento a 3 y 6 meses, y esto debería ser evaluado con estudios de mayor número de pacientes.

LIMITACIONES

Las principales debilidades de este estudio son, su diseño retrospectivo y el bajo número de pacientes en el grupo de TDC para poder evaluar seguridad y eficacia de los procedimientos realizados.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los pacientes con TEP de riesgo intermedio/alto con TDC y las dosis de trombolíticos utilizadas en nuestra institución parecería ser un tratamiento eficaz, con baja tasa de complicaciones graves relacionadas al procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731.
- Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate*. 2018;11:1-22.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411.
- Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(4):530-540.
- Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. MOPETT: Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-277.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.
- Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148(3):667-673.
- Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(14):1401-1410.