



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
CARDIOLOGÍA

STENT LIBERADOR DE ZOTAROLIMUS VERSUS A STENT LIBERADOR DE SIROLIMUS EN
PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SANGRADO.

PRESENTACIÓN DE TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DANIEL FERNANDO ZAZUETA SALIDO

TUTORA
DRA. MARIA ELENA SOTO LÓPEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

COMITÉ TUTOR
DR. GUERING EID LIDT
CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. FÉLIX IGNACIO TÉLLEZ ÁVILA
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

“Stent liberador de zotarolimus versus stent liberador de sirolimus en pacientes con alto riesgo de sangrado”

AUTORIZACIONES

*Dra. María Elena Soto López
Tutor de maestría
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*

*Dra. Gabriela Meléndez Ramírez
Responsable de la Entidad Académica
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*

*Daniel Fernando Zazueta Salido
Aspirante a grado de Maestría en Ciencias Médicas*

Dedicatoria:

Agradezco a mi familia. A mi esposa Cristabel, quien me acompaña día con día en esta aventura que tomamos juntos y me apoya incondicionalmente, a mi hija María Fernanda, mi mayor motivación para continuar preparándome y emprender mi carrera profesional.

Agradezco a mi papá, mi mamá, mi pa y mi ma, a Juven y Esperanza, quienes siempre están pendientes de nosotros e impulsándonos. Al Dr. Claudio Brito, un amigo con el que cualquiera quisiera contar, quien nos apoyó a seguir nuestras carreras al tiempo que formamos un hogar y una familia.

- ...DZ...

INDICE

PORTADA	1
HOJA DE FIRMAS	2
DEDICATORIA	3
INDICE	4
RESUMEN	6
MARCO TEORICO	8
JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
OBJETIVOS	19
HIPOTESIS	20

MATERIAL Y MÉTODOS	20
1. Características del estudio	20
2. Diseño general del estudio	20
3. Universo de Estudio	20
4. Criterios de inclusión	21
5. Criterios de exclusión	22
6. Aleatorización, cegamiento y tamaño de muestra	24
7. Protocolo	25
8. Variables estudiadas	30
9. Plan estadístico	39
10. Cronograma de actividades	39
11. Conflictos de interés	40
10. Aspectos éticos	40
RESULTADOS	41
DISCUSION	54
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57

I. RESUMEN

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La mejoría de los desenlaces en intervención coronaria percutánea en pacientes con alto riesgo de sangrado representa un gran reto. Al reducir la tasa de eventos isquémicos aumenta el riesgo hemorrágico por requerir terapia antiagregante plaquetaria, al reducir esta aumentan los eventos trombóticos. Las plataformas de stent liberador de droga de última generación y los distintos polímeros que utilizan han demostrado seguridad de reducir terapia antiagregante plaquetaria doble, con reducción significativa del sangrado mayor y sangrado clínicamente significativo, con una tasa de eventos isquémicos aceptable. Al reducir la duración de la terapia antiagregante plaquetaria doble al mínimo necesario, los eventos de sangrado lógicamente disminuyen, sin embargo las plataformas estudiadas en este contexto reportan distintas tasas de eventos isquémicos que pudiesen ser significativas. Con reducción de la terapia antiagregante plaquetaria doble a 1 mes posterior a la intervención coronaria percutánea, el stent liberador de zotarolimus con polímero permanente ha demostrado ser no inferior al stent cubierto de urolimus sin polímero a 12 meses en términos de falla de lesión tratada [17.6 vs 17.4%; $p = 0.007$] y el compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y trombosis del stent a 12 meses [17.1 vs 16.9%; $p = 0.01$]. Recientemente, al utilizar stent liberador de sirolimus con polímero bioabsorbible también demostró seguridad al comparar 1 mes de terapia antiagregante plaquetaria doble contra 6 meses de la misma, demostrando una reducción significativa del riesgo de sangrado mayor y clínicamente importante a 12 meses (HR 0.68[0.55-0.84]). Determinar cual es la estrategia con mejores desenlaces en nuestra población con alto riesgo de sangrado debe esclarecerse.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la falla de la lesión objetivo (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio relacionado al vaso tratado y revascularización de la lesión objetivo) en pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a intervención coronaria percutánea con stent liberador de zotarolimus y stent liberador de sirolimus a 12 meses.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, ciego, unicéntrico y de no-inferioridad.

SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes con alto riesgo de sangrado según el ARC-HBR que serán sometidos a angioplastia coronaria electiva en el departamento de cardiología intervencionista del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de noviembre 2021 a julio 2022.

METODOLOGIA

Después de la firma de consentimiento informado, los pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a angioplastia coronaria serán aleatorizados por métodos de bloques balanceados a: 1) intervención coronaria percutánea con implante de stent liberador de zotarolimus, o 2) intervención coronaria percutánea con stent liberador de sirolimus.

RESULTADOS

Se reclutaron 23 pacientes en cada grupo sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos en las características basales. La media de edad en grupo control y experimental fue de 68 ± 11 y 65 ± 14 ($p = 0.28$), el ingreso al protocolo por cumplir al menos 1 criterio mayor fue de 61% y 2 menores 39%, el 76% de los pacientes se presentó en contexto de síndrome isquémico coronario agudo. No hubo diferencia entre grupos en términos del número de vasos enfermos, vasos tratados, duración de procedimiento, cantidad de medio de contraste y número de stents/paciente. El desenlace primario a 6 meses se reportó en 9% en grupo control y 4% en grupo experimental ($p = 0.5$). Se documentaron en total 4 episodios de sangrado, 1 evento de sangrado mayor en cada grupo y 2 de sangrado menor en grupo control.

CONCLUSIONES

El stent liberador de sirolimus ofrece los mismos beneficios que el stent liberador de zotarolimus en términos de falla de la lesión tratada a 6 meses en población con alto riesgo de sangrado.

ABREVIATURAS

ICP – Intervención coronaria percutanea

BMS – stent metálico desnudo (por sus siglas en inglés)

DES – stent liberador de fármaco (por sus siglas en inglés)

DAPT – Terapia antiplaquetaria dual (por sus siglas en inglés)

SICA – Síndrome isquémico coronario agudo

DEB – balón liberador de fármaco (por sus siglas en inglés)

FFR – Reserva de flujo coronario fraccional (por sus siglas en inglés)

iFR – razón instantanea libre de ondas (por sus siglas en inglés)

ARC-HBR – Consorcio académico de investigación para riesgo de sangrado alto (por sus siglas en inglés)

BARC – Consorcio académico de investigación de sangrado (por sus siglas en inglés)

SAPT – terapia antiagregante simple (por sus siglas en inglés)

II. MARCO TEORICO.

ANTECEDENTES

- I. **Introducción**
- II. **Evolución de la angioplastia coronaria**
- III. **Paciente con alto riesgo de sangrado**

I. **Introducción**

La mejoría de los desenlaces en intervención coronaria percutánea en pacientes con alto riesgo de sangrado representa un gran reto. Al reducir la tasa de eventos isquémicos aumenta el riesgo hemorrágico por requerir terapia antiagregante plaquetaria, al reducir esta aumentan los eventos trombóticos. El desarrollo de distintas tecnologías continúa ayudando en diferentes puntos el espectro de la cardiología intervencionista, la intervención coronaria percutánea no es la excepción. Desde los inicios de la angioplastia, contratiempos han acompañado a las distintas terapias desarrolladas.¹

II. **Evolución de la angioplastia coronaria**

Inicialmente la angioplastia con balón se consideraba una opción para los pacientes que presentaban angor pectoris.² La oclusión abrupta del vaso por trombosis, disección o espasmo eran graves complicaciones que llevaban a cirugía de revascularización emergente asociada a mortalidad de 6.9% y casos de infarto miocárdico no fatal perioperatorio en 38%.¹ La mortalidad intrahospitalaria posterior a angioplastia con balón después de infarto del miocardio era de 12.5%, similar a la mortalidad en la mayoría de las unidades de cuidados coronarios en ese entonces.¹ La retracción elástica, el remodelado constrictivo crónico y la hiperplasia neointimal llevaban a reestenosis en 30-40% de los casos en los meses posteriores al procedimiento en múltiples estudios.³⁻⁸

Los stents metálicos desnudos (BMS, por sus siglas en inglés) vinieron a reducir la frecuencia de oclusión abrupta. La implantación de stent demostró ser mejor que la angioplastia con balón, con mayor proporción de éxito clínico y menor tasa de revascularización del vaso tratado. Este beneficio se acompañó de mayores tasas de trombosis (trombosis intrastent hasta en 20%).⁹⁻¹¹ Inicialmente se intentó un régimen de anticoagulación para reducir la trombosis del stent pero este incremento los eventos hemorrágicos y el riesgo de complicaciones. La terapia antiagregante plaquetaria dual (DAPT, por sus siglas en inglés) limitó la necesidad de utilizar anticoagulantes y redujo ambos, eventos de trombosis y riesgo de hemorragia al compararse con anticoagulación.^{10,12} Al adoptar la conducta de indicar DAPT al menos 1 mes posterior al implante de BMS, la incidencia de infarto miocárdico a 10 años causado por trombosis temprana, tardía y muy tardía del stent fue similar a la incidencia de restenosis intrastent (2.0 vs 2.1%, respectivamente), entre pacientes con un solo BMS en lesión de novo de arteria nativa.¹³ A pesar de la reducción de eventos de restenosis, esta aún era un problema de los BMS debido a hiperplasia neointimal. *

En mira de reducir estos eventos adversos se desarrollaron los stents liberadores de droga (DES, por sus siglas en inglés).¹⁴ Los DES tuvieron una reducción significativa de la restenosis intrastent a expensas de tasas mayores de trombosis del stent tardías y muy tardías, sin embargo, el balance riesgo beneficio del DES frente al BMS favoreció al DES, que posteriormente demostró tasas menores de revascularización del vaso tratado. En estudios observacionales se reportó una reducción significativa en mortalidad e infarto del miocardio con el uso de DES.^{11,15,16}

En un esfuerzo por minimizar el riesgo cardiovascular asociado a intervención coronaria, la DAPT posterior a intervención coronaria percutánea con DES se considera obligatoria.¹⁷⁻²⁰ Se recomienda que los pacientes permanezcan con DAPT por al menos 1 año después de la implantación de un DES en contexto de un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) y al menos 6 meses después de la implantación de un DES en contexto de enfermedad arterial

coronaria estable, reduciendo así el riesgo de trombosis del stent tardía y muy tardía a expensas de incremento en el riesgo de hemorragia.^{17-19,21-23} Al fin y al cabo, al liberarse la droga, los pacientes permanecen con un BMS dentro del vaso y el riesgo de trombosis tardía y muy tardía del stent sin terapia antiagregante es alto, pero prolongar dicha terapia en pacientes con alto riesgo de sangrado también aumenta la tasa de eventos hemorrágicos.

Los balones liberadores de droga (DEB, por sus siglas en inglés) han demostrado no inferioridad frente a los DES al tratar restenosis intrastent, reteniendo la necesidad de implantar stents adicionales y aumentar las capas de metal dentro del vaso.²⁴ Los DEB también han demostrado ser seguros y una estrategia factible en enfermedad de pequeño y mediano vaso,^{25,26} así como en contexto de eventos agudos²⁷ y para el tratamiento de lesiones en bifurcación²⁸.

El estado del arte del DEB^{29,30} establece el principio general para la estrategia “solo DEB”, esta requiere una adecuada preparación de la lesión a tratar con DEB. En el tercer reporte del grupo internacional consensuado de DEB³¹ se establece que para la preparación óptima de la lesión se debe realizar pre-dilatación de la misma con balón semi complaciente o balones especializados (balón de corte o no complaciente), pudiendo ameritar múltiples dispositivos hasta alcanzar una relación balón-vaso mínimo de 0.8:1, pero idealmente 1:1, siendo opcional el uso de rotablación, litotripsia, FFR/iFR e imagen intravascular. Posterior a la preparación de la lesión se debe valorar el resultado angiográfico, considerado aceptable para DEB si la estenosis residual es $\leq 30\%$, no existen disecciones con limitación del flujo y el FFR es > 0.80 . De presentar un resultado subóptimo (que no cumpla con alguno de los parámetros previos) se debe favorecer la colocación de DES.

III. **Paciente con alto riesgo de sangrado**

Un año de DAPT posterior a la implantación de DES se considera seguro en la mayoría de los pacientes, inclusive se han desarrollado escalas para prolongar de manera segura la

DAPT en cierto grupo de pacientes, pero también existe un grupo con alto riesgo de sangrado en el que reducir el tiempo de DAPT debe de ser considerado y por lo tanto, también se han desarrollado escalas para reducir el tiempo de DAPT basado en predicción del riesgo de sangrado.³²⁻³⁴

La mejor opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de sangrado aun es una incógnita, ya que no hay suficiente evidencia que se incline hacia una terapéutica u otra, además de la falta de estandarización de criterios que definan esta población, que a su vez limita el diseño de ensayo clínicos, interpretación de datos y la toma de decisiones clínicas. Por esta razón se diseñó el Consorcio de Investigación Académica para definir el riesgo alto de sangrado en el paciente sometido a intervención coronaria percutánea (ARC-HBR, por sus siglas en inglés)³⁵.

El alto riesgo de sangrado según el ARC-HBR, se define como riesgo de sangrado BARC 3 o BARC 5 \geq 4% a 1 año o riesgo de hemorragia intracraneal \geq 1% a 1 año. Por ende, en la definición de criterios se consideran mayores los que por si mismos se asocian a estos porcentajes y menores los de manera aislada aumenten el riesgo de sangrado sin alcanzar estos porcentajes.³⁵

En un intento de definir la mejor terapéutica se han realizado modificaciones al tratamiento, sin embargo, los distintos estudios no utilizan criterios de inclusión unificados recomendados. Se han comparado stents con menor grosor de struts, stents con polímero biodegradable, stents sin polímero, stents metálicos desnudos y el balón liberador de fármaco, así como modificaciones al tiempo de doble terapia antiagregante plaquetaria en cada uno de estos dispositivos.^{32,36-40}

En el estudio SENIOR,³⁶ pacientes con edad mínima de 75 años se aleatorizaron a recibir DES (Synergy; Boston Scientific. Marlborough, MA, USA) o un BMS similar con struts delgados (Omega o Rebel; Boston Scientific) con DAPT durante 1 mes en presentación

estable y 6 meses en presentación inestable. El DES con tiempo de DAPT reducido fue significativamente mejor al comparar con DAPT por 1 año respecto a mortalidad por cualquier causa, infarto del miocardio, evento vascular cerebral o revascularización del vaso tratado guiado por isquemia [RR 0.71 (0.52-0.96; p = 0.02), principalmente impulsado por reducción de revascularización del vaso tratado guiado por isquemia.

En el estudio DEBUT,³⁷ población de alto riesgo de sangrado se aleatorizó para recibir intervención coronaria percutánea (ICP) con BMS o DEB con la opción de rescatar el vaso con BMS en caso de requerirlo. La población incluida tenía al menos 1 factor de riesgo para sangrado

y evento isquémico documentado en lesiones de novo en arteria coronaria nativa o puente coronario con diámetros de 2.5 a 4 mm del vaso de referencia. La duración de DAPT fue de 1 mes en ambos, pacientes con enfermedad estable y pacientes con SICA. La duración de terapia antiagregante plaquetaria sencilla (SAPT, por sus siglas en inglés), en pacientes que ameritaban anticoagulación oral posterior a SICA fue de 6 meses, durante los cuales se indicó ácido acetilsalicílico. El DEB fue superior a BMS a 9 meses en términos de revascularización de la lesión [0 vs 6%; p = 0.015] e infarto del miocardio no fatal [0 vs 6%; p = 0.015], también demostró no inferioridad a 9 meses en términos de muerte cardiovascular [1% vs 6%; p = 0.00085]. En el análisis post-hoc con seguimiento a 1 año, la tasa de eventos cardiovasculares mayores definido como el compuesto de revascularización de la lesión tratada, muerte cardiovascular e infarto no fatal fue de 4% contra 14% en el grupo de stent metálico desnudo.

En el estudio LEADERS-FREE,³⁹ población con alto riesgo de sangrado se reclutó para recibir DAPT por solo 1 mes posterior al implante de DES sin polímero liberador de umirolimus (BioFreedom; BiosensorsEurope) o BMS de características similares (Gazelle; BiosensorsInterventional Technologies, Singapore). El DES demostró superioridad sobre el BMS.

En un análisis exploratorio post hoc del estudio BIO-RESORT,⁴⁰ se incluyeron los pacientes que cumplían con alto riesgo de sangrado basado en los criterios e inclusión del estudio LEADERS-FREE³⁹ para comparar 1:1:1 stents de struts delgados y stents de struts muy delgados. El uso de DES con struts muy delgados y polímero biodegradable, liberador de everolimus (Synergy; Boston Scientific, Natick, MA, USA) y liberador de sirolimus (Orsiro; Biotronik AG, Bülach, Switzerland) no demostró diferencia estadísticamente significativa en términos de falla del vaso tratado, falla de la lesión tratada, infarto del miocardio o mortalidad frente al DES de struts delgados y polímero biodegradable liberador de zotarolimus (Resolute Integrity; Medtronic, Santa Rosa, CA, USA). La duración de DAPT fue de 6 a 12 meses.

En el estudio ONYX ONE,³⁸ pacientes con alto riesgo de sangrado se aleatorizaron para recibir DES con polímero permanente con una distribución más fisiológica que permite la liberación de zotarolimus y endotelización temprana del dispositivo (Resolute Onyx, Medtronic Santa Rosa, CA, USA) o DES sin polímero liberador de umirolimus, ambos con DAPT por 1 mes posterior a la implantación del stent. Si bien, se demostró no inferioridad en términos de seguridad y efectividad, las tasas de falla de la lesión tratada y falla del vaso tratado fueron altas, con más de 17% de eventos en ambos grupos. Los pacientes con alto riesgo de sangrado aún presentan tasas 4 a 7% de hemorragia tipo BARC 3-5 en diferentes estudios, a pesar de las distintas estrategias utilizadas.^{36,38,39}

Recientemente se reportó seguridad en otro dispositivo en el estudio MASTER-DAPT.⁴⁰ La población con alto riesgo de sangrado que fue sometida a angioplastia coronaria percutánea con stent de celda abierta, aleación cromo-cobalto L605, con grosor de struts de 80 mcm, liberador de 3.9 mcg de sirolimus por mm de longitud, con copolímero de caprolactona de ácido poliláctico bioabsorbible con degradación en 3-4 meses con cubierta abluminal-gradiente y endotelización en alrededor de 4 semanas (Ultimaster, Terumo; Tokio, Japan), tras un mes de recibir DAPT, se aleatorizó a suspender DAPT o continuar hasta completar 6 meses y se evaluaron desenlaces cardiovasculares y cerebrales mayores,

desenlaces de sangrado mayor o clínicamente relevante y el beneficio neto, siendo los 3 outcomes primarios y con muestra suficiente para mantener poder de 80-90%. Se demostró disminución en la tasa de eventos de sangrado a 1 año (6.5% 1 mes vs 9.4% 6 meses, con diferencia de riesgo de -2.82 (IC 95%, -4.4 a -1.24) y no inferioridad en eventos cardiovasculares y beneficio neto.

Tras realizar un protocolo en nuestra institución para evaluar la eficacia y seguridad del DEB frente a DES (DEBORA, INCar 21-1223), con criterios de exclusión estrictos para garantizar la seguridad del procedimiento sin stent, se determinó no factible tras 6 meses de reclutamiento, durante los cuales se obtuvieron 5 muestras, 4 para el grupo control y 1 para grupo experimental, con una inclusión de 45 pacientes y exclusión de 40 pacientes por lo ya comentado, motivo por el que se canceló dicho protocolo. Sin embargo, se identificó una cantidad de población considerable que puede recibir tratamiento intervencionista con stent y beneficiarse de una reducción de DAPT a 1 mes, por lo que evaluar la plataforma ideal en este grupo de pacientes era un estudio a realizar y analizar pertinente.

III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

Ambos, infarto del miocardio y hemorragia, están asociados a tasas significativamente mayores de mortalidad cuando ocurren en el primer mes o entre el primer mes y el primer año posterior a la implantación de un stent.

La prevalencia global de eventos vasculares cerebrales (EVC) en 2017 fue de 104.2 millones, 27.2 millones de estos fueron hemorrágicos.⁴² En la práctica clínica nos vemos obligados a suspender la DAPT y anticoagulación en pacientes que presentan hemorragia intracraneal, por lo que posterior a un EVC hemorrágico el 62% de las recurrencias son isquémicas. La tasa de recurrencia posterior al primer EVC a 1 año, 5 años y 10 años es de 6%, 16% y 25%, respectivamente.

En efecto, la presencia de hemorragia y modificaciones de DAPT, incrementan el riesgo de infarto del miocardio no fatal a 1 año de manera significativa y el riesgo de mortalidad a 1 año hasta 7 veces,⁴³ por lo que una estrategia para reducir presencia de ambos eventos, isquémicos y hemorrágicos, debe estar bien establecida y siempre buscar mejorarse.

La proporción de eventos vasculares cerebrales isquémicos frente a hemorrágicos en general es casi 4:1,⁴² sin embargo, se reporta que los Mexico-americanos tienen mayor EVC ajustado por edad en relación a blancos. En el Registro Nacional Mexicano, RENAMEVASC,⁴⁴ se reporta una proporción menor de eventos isquémicos frente a hemorrágicos, siendo esta casi de 3:2 en los centros de referencia, con 63% de eventos isquémicos y 37% de eventos hemorrágicos.

Se estima que el costo promedio en cuidados de salud por paciente con EVC a 1 año y 5 años son de 13,452 euros y 17,963 euros, respectivamente. En caso de eventos vasculares isquémicos la estimación promedio en cuidados de salud y costos sociales por paciente aumentan a 20,121 euros a 1 año y 41,432 euros a 5 años. Si bien la proporción de eventos

hemorrágicos es menor, la misma estimación a un año aumenta a 24,297 euros y a 5 años a 52,726 euros.⁴⁵

Por todo lo anterior se puede apreciar un problema aun no resuelto integralmente en la clínica, tanto en cuestión de presupuesto en salud pública y privada como en lo que implica como desenlace en estos pacientes

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se estableció previamente, el sangrado mayor es una complicación que magnifica el riesgo de muerte e infarto no fatal, por lo que estrategias para reducir el riesgo deben aclararse.

A la fecha, 2 ensayos clínicos con las nuevas plataformas de stent que demostraron seguridad y eficacia para tratamiento de la enfermedad arterial coronaria con reducción de la DAPT a 1 mes en pacientes con alto riesgo de sangrado y distintos escenarios clínicos. En nuestra institución se cuenta con ambos stents, mismos que se utilizan de manera rutinaria, sin embargo, estos no han sido comparados frente a frente.

El stent liberador de zotarolimus fue comparado con stent cubierto de urolimus, contra el que demostró tener un espacio en este contexto, sin embargo, los resultados con el stent liberador de sirolimus con 1 mes de DAPT fueron mas prometedores en otro estudio. En nuestra institución el costo del stent liberador de sirolimus es considerablemente menor (-42%).

De demostrar eficacia y seguridad del stent liberador de sirolimus frente al stent liberador de zotarolimus en nuestra población con alto riesgo de sangrado, esta pudiese tomarse como manejo de elección en este grupo de pacientes, reduciendo así el impacto de las complicaciones hemorrágicas en la sobrevida, calidad de vida y economía del paciente.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El stent liberador de sirolimus será no inferior a stent liberador de zotarolimus en cuanto al desenlace compuesto de falla de la lesión tratada a 6 meses en pacientes con alto riesgo de sangrado que acudan al departamento de cardiología intervencionista en el Instituto Nacional de Cardiología de noviembre 2021 a julio 2022 para angioplastia coronaria?

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

Primario:

Comparar la falla de la lesión tratada (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio relacionado al vaso tratado y revascularización de la lesión objetivo) en pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a intervención percutánea con stent liberador de zotarolimus y stent liberador de sirolimus a 6 meses.

Secundarios:

1. Comparar la falla de la lesión objetivo (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio relacionado al vaso tratado y revascularización de la lesión objetivo) en pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a intervención coronaria percutánea con stent liberador de zotarolimus y stent liberador de sirolimus a 1, 3, 9 y 12 meses.
2. Comparar muerte cardiovascular en ambos grupos a en ambos grupos.
3. Comparar infarto de miocardio relacionado al vaso tratado en ambos grupos.
4. Comparar cualquier infarto de miocardio entre ambos grupos.
5. Comparar la revascularización de la lesión objetivo entre ambos grupos.
6. Comparar la revascularización del vaso objetivo entre ambos grupos.
7. Comparar cualquier revascularización entre ambos grupos.
8. Comparar la oclusión abrupta del vaso tratado entre ambos grupos.
9. Comparar la muerte por cualquier causa entre ambos grupos.
10. Comparar eventos de sangrado entre ambos grupos.
11. Comparar la tasa de evento vascular cerebral entre ambos grupos.
12. Comparar el éxito técnico del procedimiento entre ambos grupos.
13. Comparar tasa de eventos isquémicos en subgrupos (presentación clínica, diabetes, diámetro del vaso tratado, lesiones en bifurcación) entre ambos grupos.
14. Comparar tasa de eventos hemorrágicos en subgrupos (riesgo alto de sangrado por criterio de inclusión y por escalas: Puntaje PRECISE-DAPT ≥ 25 , Puntaje CRUSADE ≥ 40 , Puntaje PARIS de Hemorragia ≥ 8 , Puntaje BleeMACS ≥ 26).

VII. HIPÓTESIS

El stent liberador de sirolimus es no inferior al stent liberador de zotarolimus para reducción de falla de la lesión tratada a 6 meses en pacientes con alto riesgo de sangrado que ameritan angioplastia coronaria.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego, unicéntrico y de no inferioridad.

Descripción de la población de estudio

Población Objetivo

Pacientes con alto riesgo de sangrado según el ARC-HBR que serán sometidos a angioplastia coronaria electiva en el departamento de cardiología intervencionista del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de noviembre 2021 a diciembre 2023.

Población Elegible

Pacientes con alto riesgo de sangrado según el ARC-HBR referidos al departamento de cardiología intervencionista por su médico tratante para angioplastia coronaria electiva, con autorización previa para realizar el procedimiento por el departamento de trabajo social del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años con lesión isquémica en arteria nativa o injerto coronario, que presente síndrome isquémico coronario agudo y será sometido a angioplastia o síndrome coronario crónico con evidencia de isquemia por estudio no invasivo o guía de presión, que pueda ser tratado con DES y cuente con 1 criterio de sangrado mayor o 2 menores según el *Consortio de Investigación Académica para Riesgo de Sangrado Alto (ARC-HBR, por sus siglas en inglés)*³⁵:

- Criterios Mayores:
 - Uso de anticoagulación oral anticipado
 - Enfermedad Renal Crónica grave (TFG estimada <30 mL/min)
 - Hemoglobina <11 g/dL
 - Sangrado espontáneo que requiere hospitalización o transfusión en los últimos 6 meses o cualquier tiempo si es recurrente.
 - Trombocitopenia moderada o grave (Recuento plaquetario <100x10⁹ cel/L)
 - Diátesis hemorrágica crónica
 - Cirrosis hepática con hipertensión portal.
 - Malignidad activa (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en los últimos 12 meses.
 - Hemorragia intracraneal previa
 - Hemorragia intracraneal traumática en los últimos 12 meses
 - Malformación arteriovenosa cerebral
 - Evento Vascular Cerebral moderado o grave (NIHSS ≥ 5) en los últimos 6 meses
 - Cirugía mayor no diferible durante la DAPT
 - Cirugía mayor reciente o trauma mayor en los 30 días previos a la intervención coronaria percutánea.

- Criterios menores:
 - Edad \geq 75 años
 - Enfermedad Renal Crónica moderada (TFG estimada 30-59 mL/min)
 - Hemoglobina en hombres 11-12.9 g/dL y mujeres 11-11.9 g/dL
 - Sangrado espontaneo que requiera hospitalización o transfusión en los últimos 12 meses y que no cumpla definición criterio mayor.
 - Uso de AINEs o esteroide crónico.
 - Cualquier evento vascular cerebral isquémico que no cumpla definición de criterio mayor.

Criterios de Exclusión

Síndrome isquémico coronario agudo que amerite angioplastia primaria, choque cardiogénico o resucitación, diámetro de referencia menor o mayor a los diámetros de stent, angioplastia de trombosis o restenosis intrastent en procedimiento índice o últimos 6 meses, angioplastia con stent distinto al de la maniobra en últimos 6 meses, falta de material necesario para el manejo según protocolo, pronóstico de vida < de 1 año, incapacidad para dar consentimiento por escrito.

Criterios de Eliminación

Perdida del seguimiento, datos incompletos, angioplastia con stent distinto a los del protocolo en lesiones pendientes, retiro del consentimiento informado.

Aleatorización

Método de bloques balanceados.

Cegamiento

Los pacientes y el analista de datos estarán cegados a la maniobra asignada.

Tamaño de muestra

Basado en la tasa de falla de la lesión tratada en el grupo DES con polímero permanente en ONYX-ONE (17.6% con 1 mes de DAPT) y un aproximado de falla de la lesión tratada en el grupo de 1 mes DAPT en los pacientes tratados con DES con polímero reabsorbible en el estudio MASTER-DAPT (6%) se estima una diferencia en la tasa de eventos del objetivo primario en ambos grupos de 11% a favor del grupo experimental. Se aplicó la regla de los 50% para el cálculo de la muestra tomando en cuenta el peor escenario (17.6%). Basado en esto se eligió un margen de no inferioridad de 8.8 puntos porcentuales. En base a la prueba de Farrington-Manning con error tipo I unilateral de 0.05 (10% bilateral), se calculó una muestra de 88 pacientes para proveer al estudio con poder de 90% para demostrar no inferioridad. En la suposición de que 20% de los pacientes se perderán en el seguimiento, un total de 110 pacientes se consideró suficiente para evaluar el objetivo primario. Para propósito de tesis, se realizará muestreo a conveniencia, reclutando el máximo número de participantes posible en el periodo de tiempo estipulado, pues se requeriría de un estudio multicéntrico para lograr en menor tiempo la totalidad de la muestra requerida.

Método de recolección de datos:

La información obtenida se ordenó en base de datos utilizando hoja de Excel[®] (Microsoft Office, USA) en formato largo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA Statistics and Data Science 17.0 MP-Parallel Edition (StataCorp, USA) para Mac.

Protocolo

Angioplastia coronaria

A través del acceso vascular radial, radial distal o cubital (derecho o izquierdo, a discreción del operador) o en última instancia (en caso de imposibilidad para obtener acceso o ante vasoespasmos graves u otra complicación en las arterias de extremidades superiores que dificulte el avance de dispositivos) acceso femoral, se realizará angiografía diagnóstica mediante catéteres diagnósticos de elección del operador. Se identificarán las lesiones angiográficamente significativas a tratar definidas como sitio de estenosis $\geq 50\%$ en segmentos proximales y $\geq 70\%$ en segmentos proximales, medios y distales, con evidencia invasiva o no invasiva, de repercusión hemodinámica e isquemia miocárdica.

Una vez se tenga la indicación de angioplastia se procederá a realizar la angioplastia con catéter guía, filamento guía y dispositivos adicionales de elección por el operador, se avanzará balón semi-complaciente, no complaciente o balón de corte al sitio de lesión y se predilatara la lesión con medidas de balón 0.8-1:1 al diámetro nominal del vaso de referencia. El uso de dispositivos de imagen intravascular o fisiología coronaria queda a discreción del operador. Después de una predilatación exitosa los pacientes recibirán el dispositivo de la maniobra para la que se aleatorizaron. A partir de la aleatorización, todas las lesiones en el mismo individuo que cumpla criterios de inclusión y vayan a ser tratadas en el mismo procedimiento deberán ser manejadas con el dispositivo aleatorizado. La revascularización de lesiones pendientes deberá realizarse en los siguientes 30 días y preferentemente con el mismo dispositivo.

Maniobras

Maniobra control: Stent liberador de Zotarolimus (Resolute Onyx)

Se avanzará el dispositivo a través del filamento guía hasta el sitio de lesión. Una vez colocado en la posición adecuada se entregará el stent inflando el balón del dispositivo a presión nominal durante 45 segundos (o lo que el paciente tolere). Posteriormente se realizará angiografía de control para evaluar adecuada expansión y aposición del stent, así como posibles complicaciones vasculares. En stents con longitud de <20 mm, quedará a discreción del operador la necesidad o no de postdilatación en algún segmento del stent, buscando la adecuada expansión y aposición de este. En stents con longitud >20 mm la postdilatación será obligatoria. Para considerar una ICP como exitosa la estenosis residual deberá ser menor o igual a 30% mediante angiografía al término del procedimiento, incluyendo la ausencia de disección coronaria que comprometa el flujo distal o ausencia de gradiente de presión hemodinámicamente significativo a través de la lesión. Las complicaciones angiográficas se definirán según la ARC-2.

Una vez finalizada la angioplastia y sin otras lesiones pendientes de tratar en el mismo procedimiento se procederá a sustraer el material empleado con previa toma de muestra para medición de tiempo de coagulación activado (TCA). Posteriormente se retirará el introductor arterial y se colocará un dispositivo de compresión mecánica en sitio de punción con técnica de hemostasia patente en extremidad torácica superior o se fijará el introductor para retiro del mismo y compresión manual una vez considerado seguro. Una vez se tenga el valor de TCA se administrará dosis adicional de heparina no fraccionada vía intravenosa con el objetivo de alcanzar un valor 300-350 segundos o 200-250 segundos en el caso de uso de inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.

En caso de existir más lesiones coronarias con enfermedad multivaso, la revascularización podrá realizarse de manera gradual durante los siguientes 30 días; deberá ser con el mismo dispositivo.

Todos los pacientes tendrán indicación de doble terapia antiplaquetaria y deberá cumplirse acorde a lo siguiente:

Aspirina 100 mg al día e inhibidor de P2Y12 durante 1 mes. El inhibidor P2Y12 preferente a utilizar es clopidogrel 75 mg al día, posterior a una dosis de carga adecuada (Clopidogrel 600 mg o >5 días con dosis de mantenimiento), pero se podrán utilizar otros. En ambos casos, SICA y SCC, se mantendrá DAPT durante 1 meses y hasta 3 meses en caso de alto riesgo de trombosis según el criterio del operador. Al finalizar DAPT, se continuará SAPT con antiagregante plaquetario de libre elección hasta completar seguimiento.

Los pacientes con indicación de anticoagulación crónica se mantendrán anticoagulados con heparina y antiagregados con DAPT durante la hospitalización. Al egreso se indicará antitocagulación oral y SAPT únicamente con inhibidor de P2Y12, de preferencia clopidogrel 75 mg cada 24 horas con duración de 1 mes o 3 meses como se estipuló previamente. Se favorecerá el uso de anticoagulantes orales directos. Las dosis utilizadas serán apixaban 5 mg cada 12 horas, rivaroxabán 15 mg al día y dabigatran 110 mg cada 12 horas. En caso de apixaban se reducirá la dosis a 2.5 mg cuando se cuente con 2 de 3 factores: peso ≤ 60 Kg, edad ≥ 80 años y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL. Los AVK se ajustarán para alcanzar INR meta entre 2.0 y 2.5.

Se indicará inhibidor de bomba de protones a los pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal durante el estudio.

Maniobra experimental: Stent liberador de Sirolimus (Ultimaster)

Se avanzará el dispositivo a través del filamento guía hasta el sitio de lesión. Una vez colocado en la posición adecuada se entregará el stent inflando el balón del dispositivo a presión nominal durante 45 segundos (o lo que el paciente tolere). Posteriormente se realizará angiografía de control para evaluar adecuada expansión y aposición del stent, así como posibles complicaciones vasculares. En stents con longitud de <20 mm, quedará a discreción del operador la necesidad o no de postdilatación en algún segmento del stent, buscando la adecuada expansión y aposición de este. En stents con longitud >20 mm la postdilatación será obligatoria. Para considerar una ICP como exitosa la estenosis residual deberá ser menor o igual a 30% mediante angiografía al término del procedimiento, incluyendo la ausencia de disección coronaria que comprometa el flujo distal o ausencia de gradiente de presión hemodinámicamente significativo a través de la lesión. Las complicaciones angiográficas se definirán según la ARC-2.

Una vez finalizada la angioplastia y sin otras lesiones pendientes de tratar en el mismo procedimiento se procederá a sustraer el material empleado con previa toma de muestra para medición de tiempo de coagulación activado (TCA). Posteriormente se retirará el introductor arterial y se colocará un dispositivo de compresión mecánica en sitio de punción con técnica de hemostasia patente en extremidad torácica superior o se fijará el introductor para retiro del mismo y compresión manual una vez considerado seguro. Una vez se tenga el valor de TCA se administrará dosis adicional de heparina no fraccionada vía intravenosa con el objetivo de alcanzar un valor 300-350 segundos o 200-250 segundos en el caso de uso de inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.

En caso de existir más lesiones coronarias con enfermedad multivazo, la revascularización podrá realizarse de manera gradual durante los siguientes 30 días; deberá ser con el mismo dispositivo.

Todos los pacientes tendrán indicación de doble terapia antiplaquetaria y deberá cumplirse acorde a lo siguiente:

Aspirina 100 mg al día e inhibidor de P2Y12 durante 1 mes. El inhibidor P2Y12 preferente a utilizar es clopidogrel 75 mg al día, posterior a una dosis de carga adecuada (Clopidogrel 600 mg o >5 días con dosis de mantenimiento), pero se podrán utilizar otros. En ambos casos, SICA y SCC, se mantendrá DAPT durante 1 meses y hasta 3 meses en caso de alto riesgo de trombosis según el criterio del operador. Al finalizar DAPT, se continuará SAPT con antiagregante plaquetario de libre elección hasta completar seguimiento.

Los pacientes con indicación de anticoagulación crónica se mantendrán anticoagulados con heparina y antiagregados con DAPT durante la hospitalización. Al egreso se indicará antitocagulación oral y SAPT únicamente con inhibidor de P2Y12, de preferencia clopidogrel 75 mg cada 24 horas con duración de 1 mes o 3 meses como se estipuló previamente. Se favorecerá el uso de anticoagulantes orales directos. Las dosis utilizadas serán apixaban 5 mg cada 12 horas, rivaroxabán 15 mg al día y dabigatran 110 mg cada 12 horas. En caso de apixaban se reducirá la dosis a 2.5 mg cuando se cuente con 2 de 3 factores: peso ≤ 60 Kg, edad ≥ 80 años y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL. Los AVK se ajustarán para alcanzar INR meta entre 2.0 y 2.5.

Se indicará inhibidor de bomba de protones a los pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal durante el estudio.

Seguimiento:

Se obtendrá trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones a su llegada a área de hospitalización, unidad de cuidados coronarios o urgencias y al menos 1 trazo adicional dentro de las 48 horas del procedimiento durante su estancia intrahospitalaria. Así mismo se realizará medición de glucosa sérica, creatinina sérica, creatincinasa fracción MB (CKMB) y troponina de alta sensibilidad (TnHS) a las 24 horas y de ser posible a las 48 horas del procedimiento coronario.

Se continuará el seguimiento ambulatorio a través de consulta externa y/o vía telefónica a los 30 días, 3, 6, 9, y 12 meses del procedimiento inicial con EKG.

Variables estudiadas:

Variable	Significado	Tipo	Manera de calificarla
Edad	Años transcurridos desde su fecha de nacimiento como se registró en el expediente hasta la fecha de procedimiento.	Cuantitativa Ordinal	En números enteros, el total de años
Sexo	Sexo según características biológicas y reportado en el expediente clínico	Cualitativa Categórica Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Talla	Estatura en metros como se registró en expediente	Cuantitativa Continua	Sistema métrico decimal
Peso	Peso reportado en el expediente clínico en kilogramos	Cuantitativa Continua	Sistema métrico decimal
Índice de masa corporal	División de los kilogramos de peso entre el cuadrado de la estatura en metros	Cuantitativa Razón	Números enteros con decimas
Diabetes Mellitus (DM)	Antecedente de diagnóstico de DM o estar bajo tratamiento euglucemiante o	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No

	hipoglucemiente o diagnóstico posterior a su ingreso por glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.		
Dislipidemia	Elevación de niveles de triglicéridos > 150 mg/dL o colesterol > 190 mg/dL en sangre	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Hipertensión Arterial Sistémica	Antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica en el expediente clínico o cifras tensionales $> 140/80$ mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo activo o remitido por menos de 10 años	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Enfermedad Renal Crónica	Antecedente de enfermedad renal crónica registrada en el expediente clínico o tasa de filtrado glomerular estimada < 90 mL/min/1.73m ²	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Tasa de Filtrado Glomerular estimada	Estimación de la tasa de filtrado glomerular por fórmula de CKD-EPI con creatinina sérica	Cuantitativa Razón	Números enteros
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica registrada en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No

Enfermedad arterial periférica	Antecedente de enfermedad arterial periférica registrada en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Sangrado previo	Antecedente de sangrado previo que ameritó hospitalización o transfusión en últimos 6 meses o cualquier tiempo en caso de ser recurrente	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Malignidad activa	Cualquier cancer activo en los últimos 12 meses	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Anticoagulación crónica	Indicación de tratamiento anticoagulante crónico que deberá continuarse posterior al tratamiento con stent	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Hemorragia intracraneal	Cualquier hemorragia intracraneal espontánea previa o traumática en los últimos 12 meses	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Malformación arteriovenosa cerebral	Antecedente de malformación arteriovenosa cerebral registrada en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Evento vascular cerebral	Cualquier evento vascular cerebral isquémico con	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No

	puntaje de NIHSS > 5 en los últimos 6 meses		
Cirugía mayor	Cualquier cirugía mayor o trauma mayor en 30 días previo al procedimiento o cualquier cirugía mayor no diferible en los siguientes 12 meses	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), utilizando método bidimensional: ((Volumen telediastólico del VI – volumen telesistólico del VI) / volumen telediastólico del VI) x 100	Cuantitativa Razón	Porcentaje
Hemoglobina	Cantidad de hemoglobina medida en biometría hemática convencional reportado en g/dL	Cuantitativa Continua Razón	Números enteros y decimas
Plaquetas	Cantidad de plaquetas medida en biometría hemática convencional reportado en unidades $10^3/uL$	Cuantitativa Continua Razón	Números enteros

Leucocitos	Cantidad de leucocitos medidos en biometría hemática convencional reportado en unidades $10^3/uL$	Cuantitativa Continua Razón	Números enteros y decimas
Creatinina	Cantidad de creatinina en suero medida en química sanguínea convencional	Cuantitativa Continua Razón	1. Números enteros y decimas

Definición operacional de los desenlaces

1. Muerte cardiovascular: cualquier fallecimiento por causa cardiovascular, relacionado o no a la intervención coronaria percutánea. Se colectarán las siguientes categorías:

1. Muerte ocasionada por infarto agudo de miocardio.
2. Muerte cardiaca súbita, incluyendo la no presenciada.
3. Muerte por insuficiencia cardiaca.
4. Muerte ocasionada por evento vascular cerebral.
5. Muerte ocasionada por procedimiento cardiovascular.
6. Muerte resultante de hemorragia cardiovascular.
7. Muerte ocasionada por otras causas cardiovasculares.

2. Muerte no cardiovascular: cualquier fallecimiento que no sea atribuido a causa cardiovascular. Se colectarán las siguientes categorías:

1. Malignidad.
2. Causas pulmonares.
3. Infección.
4. Causas gastrointestinales.
5. Accidente/trauma.
6. Ocasionada por insuficiencia de otro órgano no cardiovascular.

7. Otras causas no cardiovasculares.

** La muerte que no pueda ser atribuida a ninguna de las categorías mencionadas previamente por falta de información será considerada como cardiovascular para términos de desenlaces del estudio.

3. Infarto de miocardio: (de acuerdo a la 4ª definición internacional de infarto de miocardio) detección de un aumento o descenso de los valores de troponina cardiaca con al menos 1 de los valores por encima del límite superior de referencia del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones:

1. Síntomas de isquemia miocárdica aguda.
2. Nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma.
3. Aparición de ondas Q patológicas.
4. Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías nuevas regionales en la movilidad de la pared miocárdica siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica.
5. Identificación de un trombo coronario por angiografía con imagen intracoronaria o por autopsia

** Cualquier IM que no pueda ser claramente atribuido a otro vaso que no sea el revascularizado será considerado como IM relacionado al vaso tratado.

4. Infarto agudo de miocardio periprocedimiento: (de acuerdo a la 4ª definición internacional de infarto) elevación de los valores de troponina cardiaca > 5 veces el límite superior de referencia del percentil 99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con valores de troponina elevados antes del procedimiento y estable (variación $\leq 20\%$) o descendentes, el valor de troponina posterior al procedimiento debe aumentar más del 20%. No obstante, el valor absoluto después del procedimiento debe seguir siendo como mínimo 5 veces el límite superior de referencia del percentil 99. Además se debe cumplir una de las siguientes condiciones:

1. Cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma.

2. Aparición de ondas Q patológicas.
3. Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la movilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica.
4. Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación relacionada con el procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal.
5. Revascularización de la lesión tratada: cualquier reintervención (percutánea o quirúrgica) debido a estenosis u oclusión intrastent o dentro de los primeros 5 mm del borde proximal o distal del stent. La revascularización se llevará a cabo si el sitio máximo de estenosis de la lesión es $\geq 50\%$ por angiografía y el paciente tiene evidencia clínica o funcional de isquemia.
6. Revascularización del vaso tratado: cualquier revascularización (percutánea o quirúrgica) en el vaso, proximal o distal a la lesión tratada, incluyendo ramos secundarios y la lesión objetivo por sí misma. La revascularización se llevará a cabo si el sitio máximo de estenosis de la lesión es $\geq 50\%$ por angiografía y el paciente tiene evidencia clínica o funcional de isquemia que no pueda ser explicada por otra arteria coronaria.
7. Falla de la lesión objetivo: compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio relacionado al vaso tratado y revascularización de la lesión objetivo.
8. Falla del vaso objetivo: compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio relacionado al vaso tratado y revascularización del vaso objetivo.
9. Pérdida de patencia del vaso
 1. Cierre abrupto del vaso principal, injerto o vaso secundario
 1. Cuando hay flujo basal TIMI 3 o 2; flujo final TIMI 0 o 1.
 2. Cuando hay flujo basal TIMI 1; flujo final TIMI 0.
 3. Cuando hay flujo basal TIMI 0 y mejoría del flujo durante el procedimiento (TIMI 2 o 3); flujo final TIMI 0.

2. Vaso secundario (≥ 1.5 mm) con oclusión posterior al procedimiento: flujo inicial TIMI 2 o 3 y flujo final TIMI 0 o 1.
10. Embolización: Aparición de pérdida abrupta da vaso distal ≥ 1.5 mm.
 11. Trombosis del stent: de acuerdo a la definición del Consorcio de Investigación Académica (ARC, por sus siglas en ingles)-2:
 1. Trombosis definitiva: ya sea mediante confirmación angiográfica o patológica:
 1. Confirmación angiográfica: presencia de trombo que se origina en el stent o en los 5 mm adyacentes al segmento proximal o distal del mismo, o en un ramo secundario que se origina del segmento con el stent implantado y al menos 1 de los siguientes: inicio agudo de síntomas de isquemia en reposo, nuevos cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia o ascenso y descenso característico de biomarcadores cardiacos.
 2. Confirmación por patología: autopsia con evidencia de trombo en el stent o evaluación visual/histológica de tejido extraído por trombectomía.
 2. Trombosis probable: Cualquier infarto agudo de miocardio, independientemente del tiempo después del procedimiento, que esté relacionado con isquemia aguda documentada en el territorio del stent implantado sin confirmación angiográfica de trombosis del stent.
 3. Oclusión silente: la detección angiográfica incidental de oclusión del stent en ausencia de signos o síntomas clínicos no es considerada trombosis del stent.
 4. Temporalidad: aguda (0-24 horas), subaguda (>24 horas a 30 días), tardía (>30 días a 1 año) y muy tardía (> 1 año).
 12. Reestenosis intrastent: estenosis $\geq 50\%$ del diámetro y uno o más de los siguientes: síntomas sugestivos de isquemia, cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, gradiente significativo de presión a través de la lesión; o una reducción >70% en el área

luminal, aún en ausencia de datos sugestivos de isquemia. Se colectarán las categorías de acuerdo a la clasificación Mehran:

1. Focal: longitud <10 mm. Se definen las siguientes subcategorías:

IA: Articulación o gap.

IB: Margen del stent.

IC: Focal en el cuerpo del stent.

ID: Multifocal.

2. Difusa: longitud >10 mm, sin exceder los bordes del stent.
3. Proliferativa: reestenosis que sobrepasa los bordes del stent.
4. Oclusiva: oclusión total con flujo TIMI 0.

13. Sangrado grado 3 o grado 5 de la escala Consorcio de Investigación Académica - Hemorragia (BARC, por sus siglas en ingles).

1. Grado 3:

1. 3a: cualquier sangrado con descenso de hemoglobina 3 a 5 g/dl y/o necesidad de transfusión.
2. 3b: cualquier sangrado con descenso de hemoglobina >5 g/dl, taponamiento cardiaco, necesidad de cirugía para control del sangrado y/o necesidad de administración intravenosa de agentes vasoactivos.
3. Tipo 3c: hemorragia intracraneal (no incluye microsangrado, transformación hemorrágica ni sangrado intraespinal) y/o hemorragia intraocular con compromiso visual.

2. Grado 5 (sangrado fatal):

1. 5a: Probable: no se realizó autopsia ni confirmación por imagen, sin embargo, existe la sospecha clínica.
2. 5b: Definitivo: sangrado franco, o confirmación por imagen o autopsia.

14. Evento vascular cerebral: de acuerdo con la definición establecida en el Consorcio de Investigación Académica Neurológica (NeuroARC, por sus siglas en inglés).

PLAN ESTADÍSTICO:

Análisis estadístico: Las variables nominales se reportan en frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron evaluadas para determinar normalidad con histogramas y curvas de normalidad y se confirmó con prueba W' para datos normales de Shapiro-Francia. Las variables con distribución normal se reportan con medias y desviación estándar. Las variables con distribución no paramétrica mediante mediana y percentil 10 y 90. Para la comparación de variables continuas con distribución normal entre grupos se realizó prueba T de Student, para aquellas con distribución no paramétrica se aplicó la prueba Kruskal Wallis y a variables categóricas X^2 . Para la búsqueda de correlación, aquellas variables con distribución no paramétrica se sometieron a transformación de muestras pequeñas y se utilizó la mejor forma de transformación. Para identificar el efecto de diferentes variables sobre la falla de la lesión objetivo a 6 meses se realizó un análisis multivariado por medio de regresión logística binaria. Un valor de p de 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Duración del proyecto: Octubre 2021 a Diciembre 2022

Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022	Marzo 2022	Abril 2022
A - B	B	B	B	B	B
Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
B	B	B	B	C	D
Noviembre 2022	Diciembre 2022				
E	F				

A: Aprobación del protocolo.

B: Recolección de datos.

C: Análisis de resultados.

D: Elaboración de reporte final.

E: Presentación de resultados.

F: Divulgación científica.

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Ética en Investigación. Este estudio se apega a lo señalado por la Declaración de Helsinki de 1964 y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se sometió el protocolo de estudio ante el Comité de Ética de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y se autorizó con el registro INCar 21-1277 y se registró en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT05240781. Se protege la confidencialidad de la información y se recabó consentimiento informado.

Aprobación ética: Todos los procedimientos realizados en este estudio con participantes humanos están de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y / o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Al ser un estudio recabador de datos confidenciales se presentó al Comité de Investigación Institucional. Este protocolo no incluye estudio con animales. Los datos de los pacientes sometidos a intervención coronaria fueron solicitados directamente al área y departamento de hemodinámica del Instituto de acuerdo con la clave CIE-10 correspondiente y con previa autorización del área de investigación y enseñanza médica. La información será transcrita en una hoja de software ofimático Microsoft® Excel para Mac y resguardada bajo contraseña de la que solo el primer investigador y colaboradores. El análisis estadístico se realizó por el aspirante y se corrobora por el tutor, solo estos dos usuarios tienen acceso a la base. Esta información estadística quedará resguardada por el primer investigador y el asesor estadístico. Quedará prohibido la transcripción o duplicación de la información. La base de datos podrá ser usada solo para fines académicos y de publicación por personal autorizado del departamento de hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y con previa autorización por el departamento de investigación y enseñanza del hospital.

Factibilidad: Se trata de un ensayo clínico autorizado por el comité de ética y el comité de investigación institucional.

RESULTADOS

En un lapso de 11 meses (septiembre 2021 a julio 2022), se realizó evaluación de riesgo de sangrado a un total de 1,246 pacientes, 159 pacientes cumplieron criterios de inclusión y 100 fueron excluidos. Se aleatorizaron 59 pacientes y se eliminaron 13, se mantuvieron 23 pacientes en grupo experimental y 23 pacientes en grupo control. (Imagen 1)

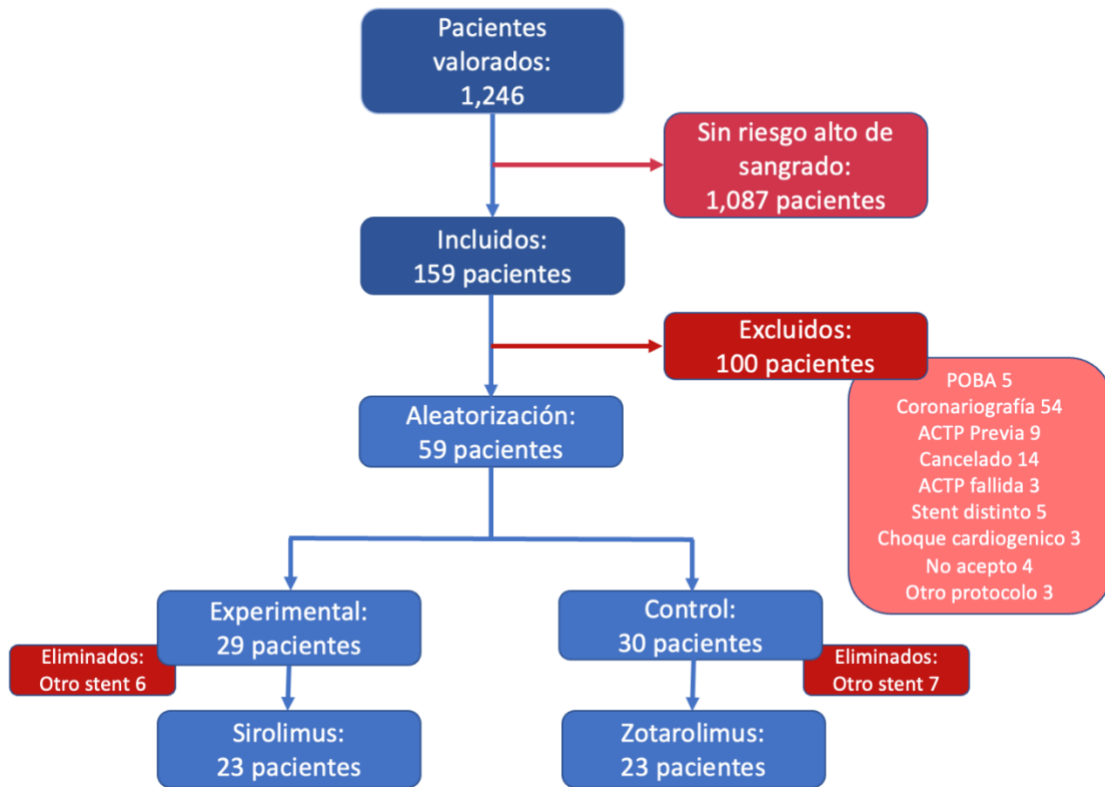


Imagen 1. Flujograma de pacientes reclutados.

Un total de 46 pacientes fueron evaluados, de los cuales 22 (48%) fueron mujeres y 24 (52%) fueron hombres. Las características basales y demográficas generales por grupo se muestran en el Cuadro 1 y se comparan por grupo en los Gráficos 1-9.

Cuadro 1. Características demográficas generales

VARIABLES	Onyx (n=23)	Ultimaster (n=23)	p	Prueba estadística
Edad	68 ± 11	63.9 ± 14.68	0.28	T Student
Femenino	9 (39%)	13 (57%)	0.24	Pearson
IMC	27.2 ± 4.5	27.7 ± 4.3	0.73	T Student
DM2	14 (61%)	15 (65%)	0.76	Pearson
HAS	19 (83%)	16 (70%)	0.30	Pearson
Dislipidemia	8 (35%)	10 (43%)	0.54	Pearson
Tabaquismo	4 (17%)	5 (22%)	0.71	Pearson
ERC	11 (48%)	10 (43%)	0.67	Pearson
FEVI	50 (23 – 69)	57 (23 – 69)	0.21	Kruskal Wallis
FEVI²	2503.8 ± 1194.6	2945.4 ± 1266.7	0.23	T Student
Hemoglobina 1/SqRt(Hb)	10.9 (8 – 18.2) 0.30 ± 0.3	11.7 (7.9 – 17) 0.29 ± 0.2	0.12 0.23	Kruskal Wallis T Student
SqRt. Plaquetas	16.17 ± 2.93	16.86 ± 3.6	0.47	T Student
CrS	1.0 ± 0.4	0.91 ± 0.27	0.41	T Student
Criterio Mayor	1.2 ± 0.59	1.57 ± 0.79	0.22	T Student
Criterio Menor	1.4 ± 0.52	1.3 ± 0.5	0.66	T Student
PRECISE DAPT	23.4 ± 15.4	21.5 ± 12.3	0.79	T Student
BLEE MACS	26.7 ± 12.5	21.5 ± 11.7	0.35	T Student
PARIS HEMO	6 ± 2.5	4 ± 2.7	0.07	T Student
CRUSADE	41 ± 13.5	36.3 ± 17.8	0.41	T Student

* **IMC**. Índice de masa corporal. **DM2**. Diabetes Mellitus tipo 2. **HAS**. Hipertensión Arterial Sistémica. **ERC**. Enfermedad Renal Crónica. **FEVI**. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. **SqRt**. Raíz cuadrada. **CrS**. Creatinina sérica.

Gráfico 1. Edad por grupos

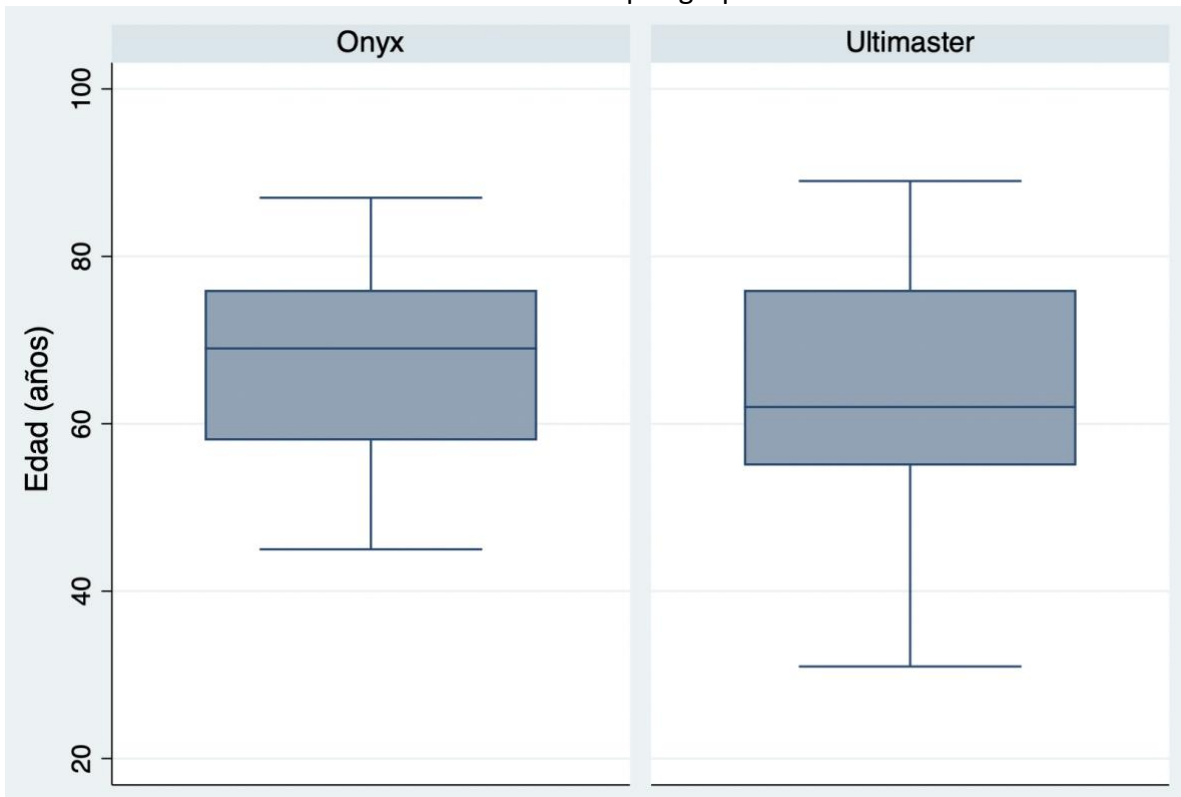


Gráfico 2. Índice de masa corporal por grupos

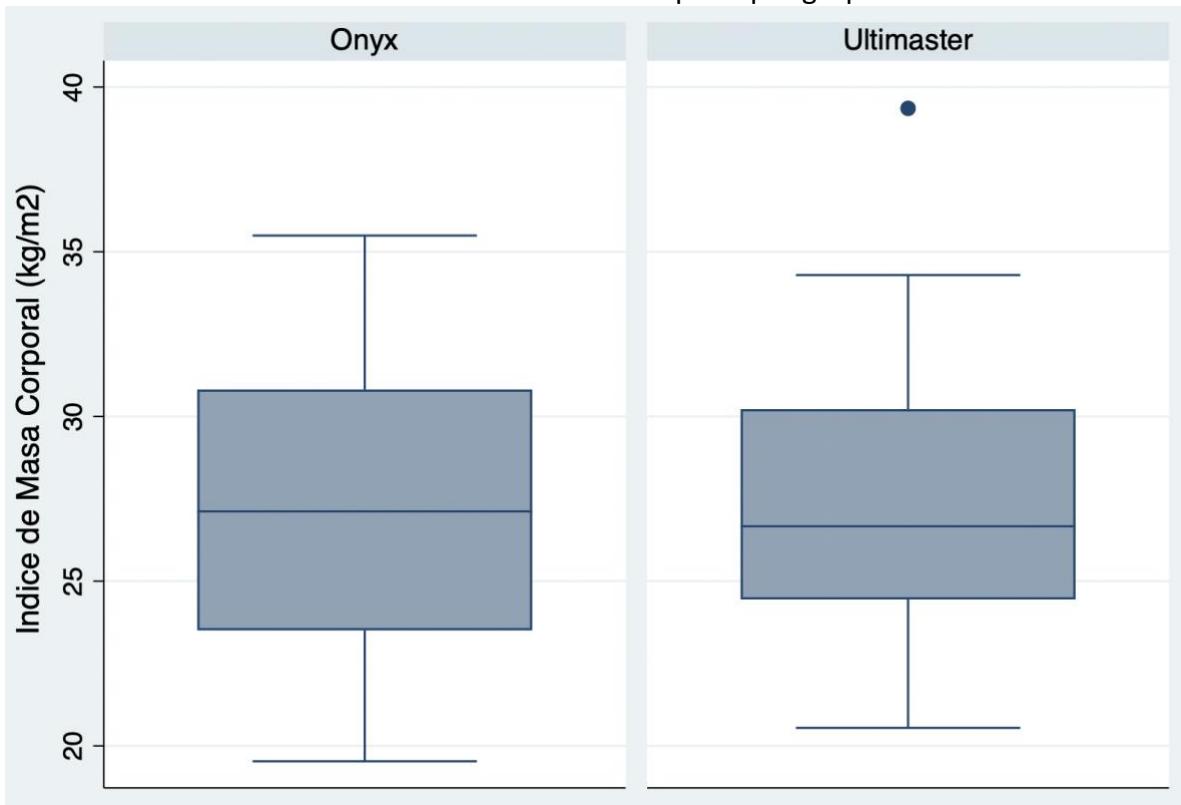


Gráfico 3. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por grupos

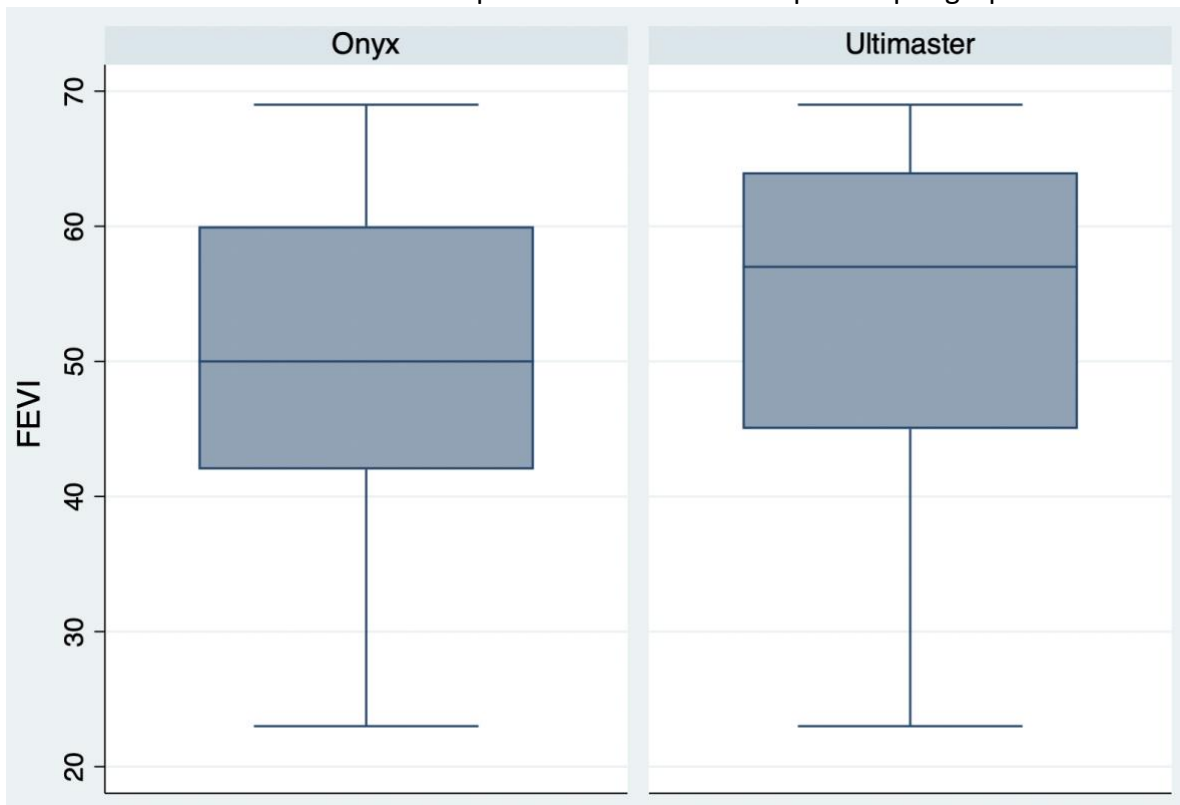


Gráfico 4. Hemoglobina por grupos

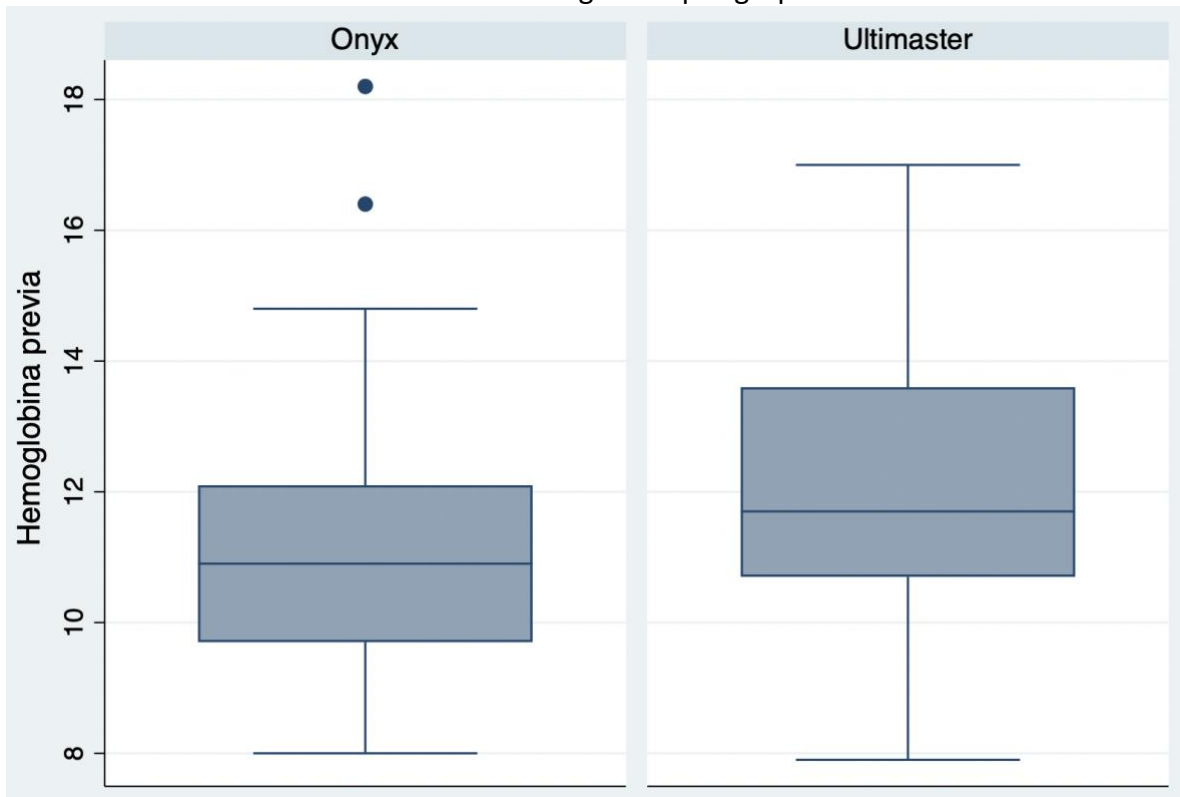
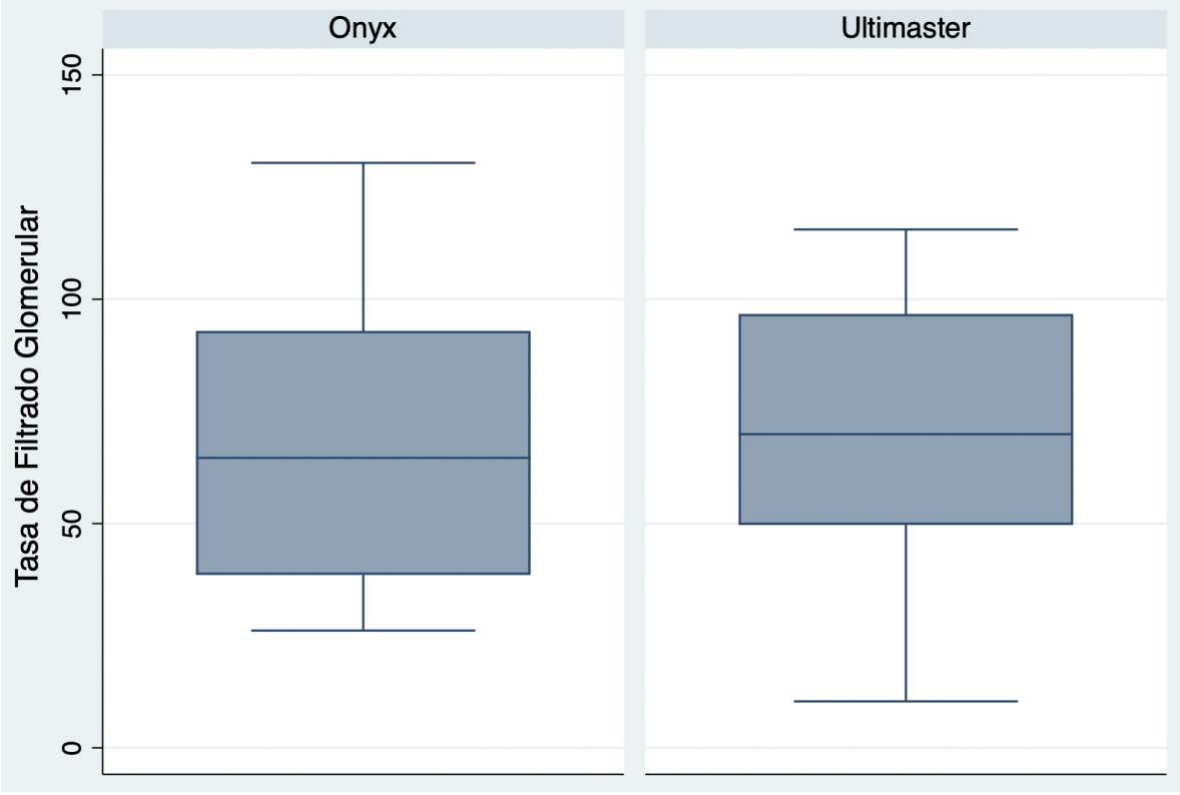


Gráfico 5. Plaquetas por grupos



Gráfico 6. Estimación de tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) por grupos



Las variables con distribución no paramétrica (FEVI, Hb y Plq) por su distribución gráfica, corroborada al rechazarse la hipótesis nula en prueba de Shapiro Francia, fueron sometidas a transformación para encontrar su mejor conversión a distribución normal, como se muestran en [Gráfico 7 - 8](#) y [Cuadro 2](#).

Gráfico 7. Curvas de densidad de Kernel y densidad normal

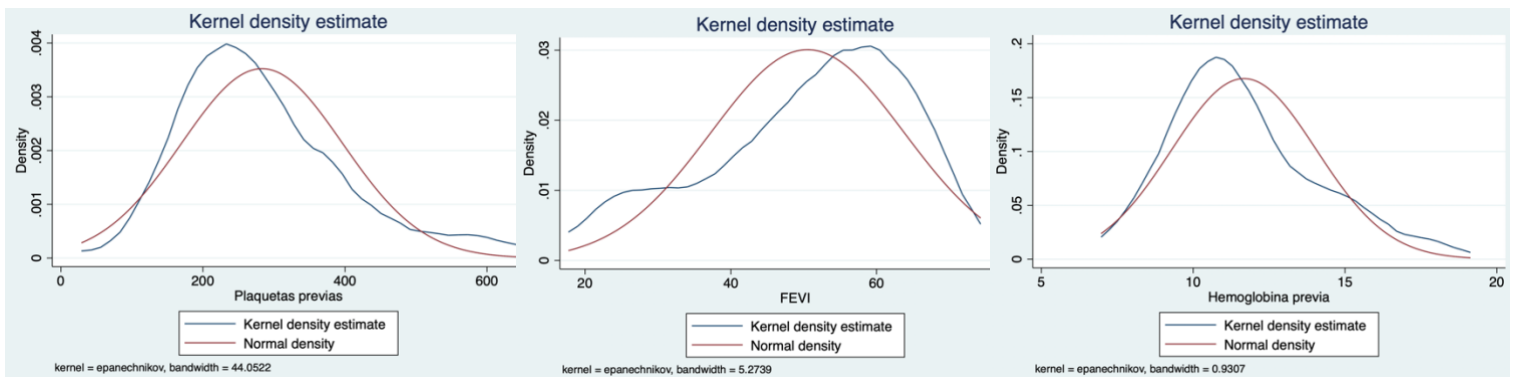
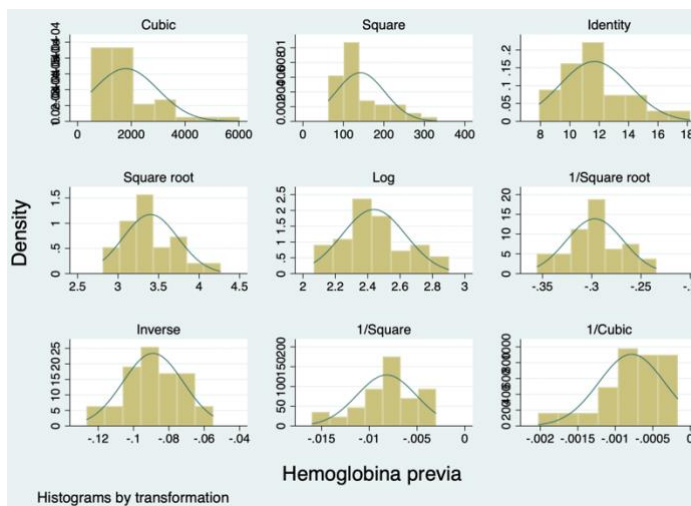
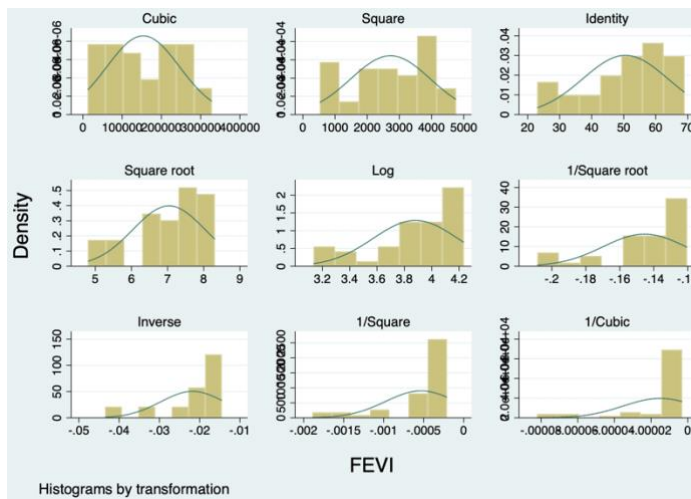
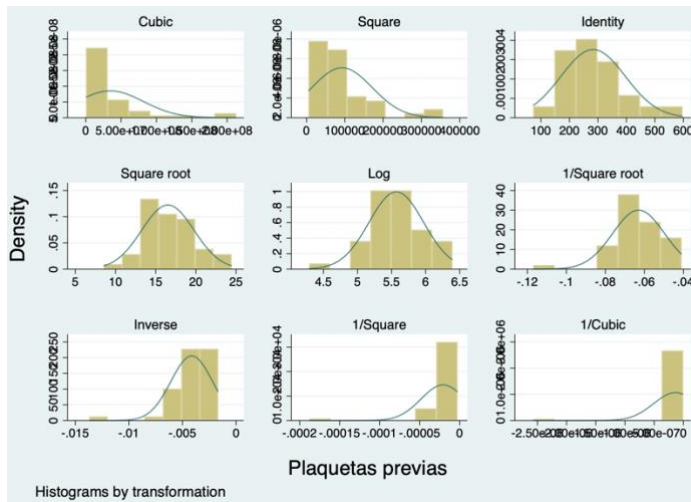


Gráfico 8. Gráficos de Transformación de variables con distribución no paramétrica



Cuadro 2. Prueba de Shapiro-Francia a transformación de variables

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
plqpre	46	0.92608	3.609	2.413	0.00790
sqplq	46	0.96835	1.545	0.818	0.20656
hbpre	46	0.94903	2.488	1.714	0.04324
sqbg	46	0.98928	0.523	-1.217	0.88822
fevi	46	0.94008	2.925	2.018	0.02178
sqfevi	46	0.97182	1.376	0.600	0.27437

En cuanto a los criterios de inclusión, 18 (39%) pacientes ingresaron por cumplir con 2 criterios menores y 28 (61%) por cumplir con al menos 1 criterio mayor. De estos últimos, 2 (4%) cumplieron con 3 criterios mayores, 4 (9%) cumplieron con 2 criterios mayores y 22 (48%) con 1 criterio mayor, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos como se muestra en el [Cuadro 3](#).

A su ingreso la presentación clínica de 11 (24%) pacientes fue un síndrome coronario crónico y de 35 (76%) un síndrome coronario agudo, las diferencias entre los grupos se observa en el [Gráfico 9](#) y puntajes de riesgo de sangrado PRECISE-DAPT y CRUSADE por grupos en el [Gráfico 10](#).

Cuadro 3. Características de ingreso por grupo

	Onyx (n=23)	Ultimaster (n=23)	p
Criterios mayores			0.09
0	5 (22%)	13 (56%)	
1	15 (65%)	7 (31%)	
2	2 (9%)	2 (9%)	
3	1 (4%)	1 (4%)	
Criterios menores			0.2
0	8 (35%)	5 (22%)	
1	8 (35%)	5 (22%)	
2	7 (30%)	13 (56%)	
Presentación Clínica			0.87
Sx Coro Cronico	5 (22%)	6 (26%)	
Angina Inestable	1 (4%)	2 (9%)	
IAMSEST	8 (35%)	6 (26%)	
IAM NR	6 (26%)	7 (30%)	
IAM FxI	2 (9%)	2 (9%)	
ICP ANRI	1 (4%)	0	

* **IAMSEST**. Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. **IAM NR**. Infarto agudo del miocardio no reperfundido. **IAM FxI**. Infarto agudo del miocardio estrategia fármaco invasiva. **ICP ANRI**. Intervención coronaria percutánea en arteria no responsable del infarto.

Gráfico 9. Presentación clínica al ingreso por grupos

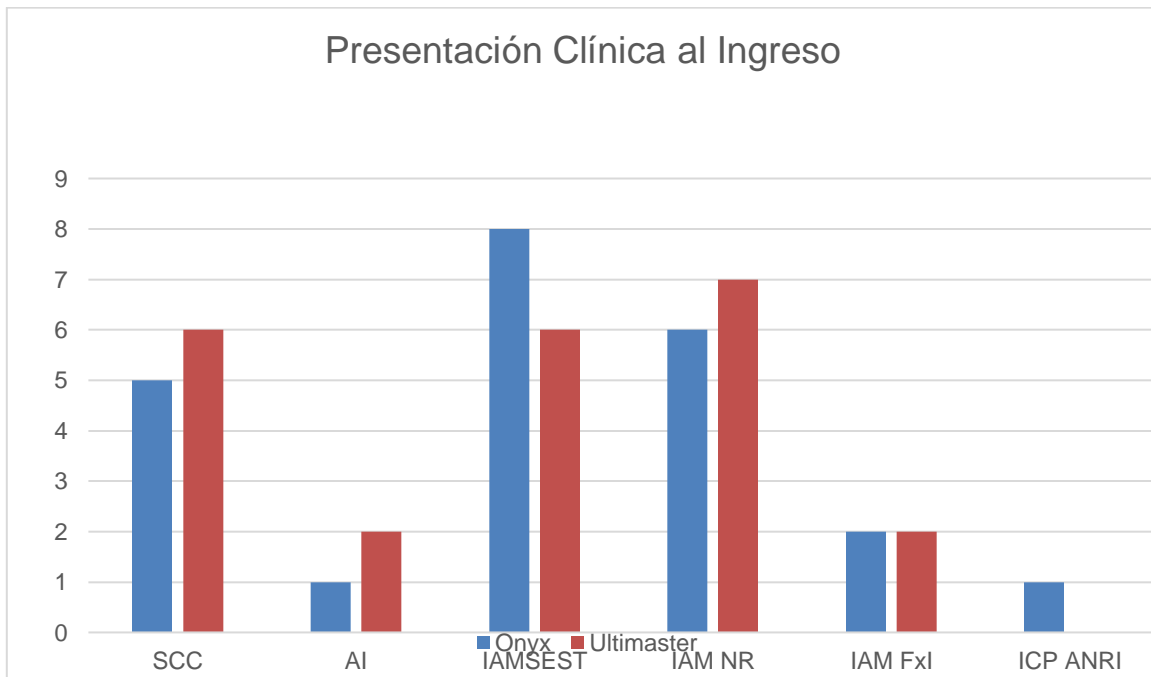
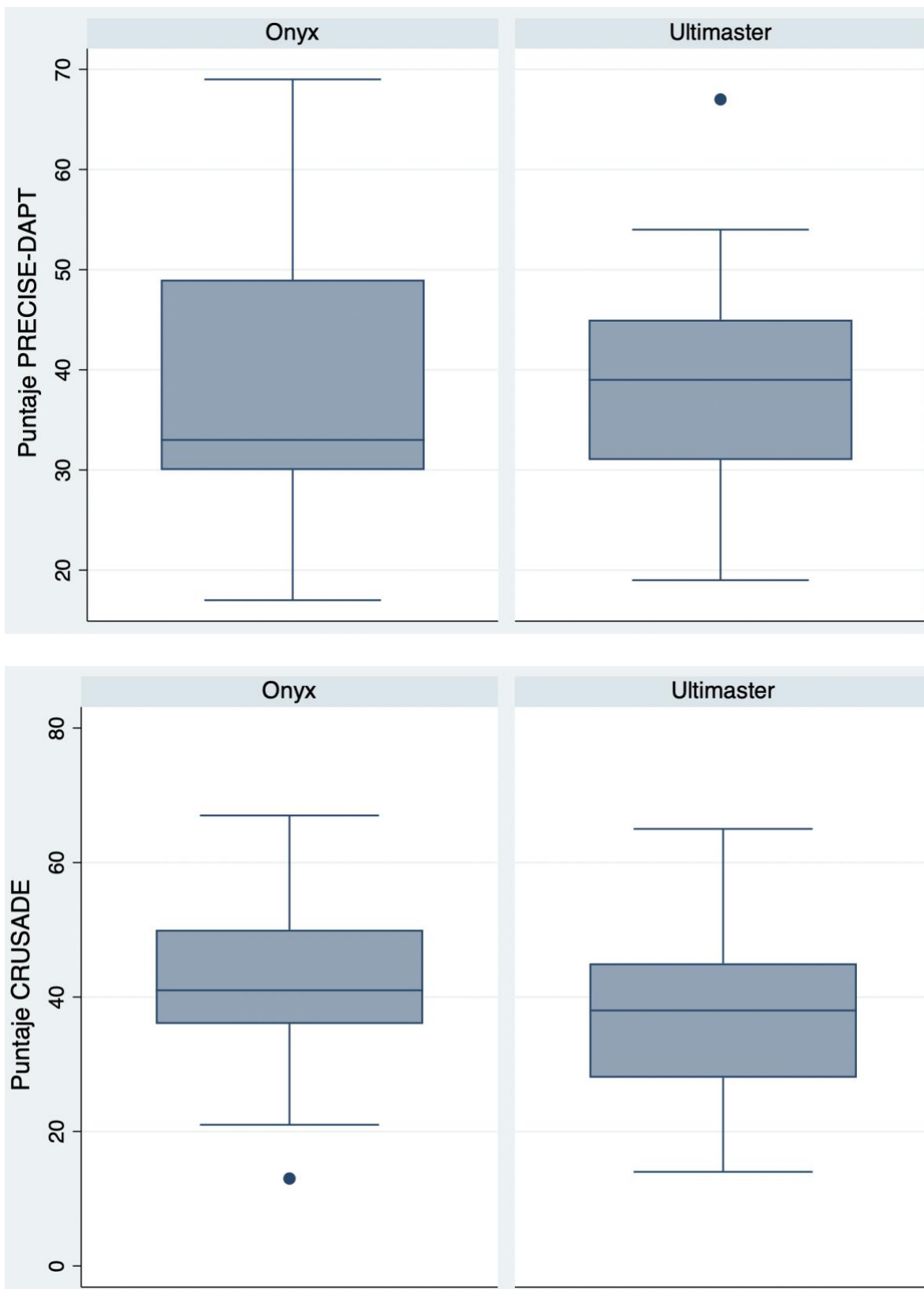


Gráfico 10. Puntajes de riesgo de sangrado PRECISE-DAPT y CRUSADE por grupos



Las características angiográficas se muestran en el Cuadro 4, al igual que las características del procedimiento.

Cuadro 4. Características angiográficas y de intervención

Variables	Onyx (n=23)	Ultimaster (n=23)	p
Vasos enfermos			0.77
1	8	9	0.5
2	10	9	0.5
3	5	3	0.35
Flujo TIMI Inicial			0.54
0	5	2	0.20
1	1	1	0.75
2	2	1	0.5
3	14	18	0.17
Vasos tratados			1.00
1	19	19	0.65
2	3	3	0.67
3	1	1	0.75
Stents implantados			0.63
1	13	9	0.18
2	6	10	0.17
3	3	3	0.67
4	1	1	0.75
Stents / paciente	1.65 ± 0.88	1.82 ± 0.83	0.49
Angioplastía exitosa	22 (96%)	22 (96%)	1.0
Media de diametro stent, mm	3.3 ± 0.10	3.2 ± 0.11	0.48
Longitud stents, mm			0.73
< 60	16	18	0.36
60 – 100	5	3	0.35
> 100	2	2	0.69
Tiempo de fluroscopia, min	21.3 (9 – 55)	25.5 (9 – 68.1)	0.73
Medio de contraste, mL	161 (71 – 352)	163 (86 – 385)	0.90

El objetivo primario, la falla de la lesión tratada (compuesto de muerte cardiovascular, infarto en territorio del vaso tratado o revascularización de la lesión tratada), se presentó en 2 pacientes del grupo control y 1 paciente del grupo experimental a los 6 meses como se muestra en el [Cuadro 5](#).

Cuadro 5. Falla de la lesión tratada a 6 meses

Variables	Onyx (n=23)	Ultimaster (n=23)	p
Muerte Cardiovascular	0	0	-
Infarto en territorio del vaso tratado	2 (9%)	1 (4%)	0.5
Revascularización de la lesión tratada	0	0	-
FLT	2 (9%)	1 (4%)	0.5

A continuación, en el [Cuadro 6](#) se desglosan los objetivos secundarios por grupo.

Cuadro 6. Objetivos secundarios

Variables	Onyx (n=23)	Ultimaster (n=23)	p
Falla de Lesión Tratada			0.5
1 mes	1 (4%)	0	0.5
3 meses	1 (4%)	0	0.5
Muerte Cardiovascular	1 (4%)	0	0.5
Infarto en territorio del vaso tratado	2 (9%)	1 (4%)	-
Revascularización de la lesión tratada	2 (9%)	1 (4%)	0.5
Restenosis intrastent	1 (4%)	1 (4%)	0.75
Muerte No Cardiovascular	0	1 (4%)	0.5
Oclusión abrupta del vaso tratado	0	0	-
Sangrado mayor	3 (13%)	1 (3%)	0.3
Evento vascular cerebral	0	0	-
Éxito de procedimiento	22 (96%)	22(96%)	0.75

DISCUSIÓN

Entre los pacientes con alto riesgo de sangrado tratados con reducción de doble terapia antiagregante (reducción de 12 meses a 1 mes) posterior a la intervención coronaria percutánea con stent, el uso de stents liberadores de sirolimus con polímero biobsoorbible – Terumo Ultimaster o Ultimaster Tansei) resultó no inferior en términos del objetivo compuesto falla de la lesión tratada en el seguimiento a 6 meses al compararlo con el stent liberador de zotarolimus con polímero permanente, (9% vs 4% por otro lado en ninguno de los grupos se presentaron complicaciones trombóticas u oclusión abrupta del vaso tras la suspensión de la doble terapia antiagregante, por lo que al momento se puede determinar que es un manejo eficaz y seguro.

El tamaño de muestra calculado para demostrar significancia estadística fue de 110 pacientes para alcanzar un poder de 90% y confianza de 95% unilateral si en realidad existiera una diferencia entre los grupos de 11% y con un margen de no inferioridad de 8.8 puntos porcentuales, derivado de los resultados de los estudios previamente comentados (vide supra). Al realizar este estudio por conveniencia, se logró reclutar un total de 46 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 23 a cada grupo, en el seguimiento a 6 meses se registró 9% de eventos en el grupo control y 4% en el grupo experimental. Al realizar un recálculo de poder con estos resultados utilizando la prueba exacta de Fisher con alfa en 0.05, $n=23$ en cada grupo y riesgo relativo de 0.44 se obtiene una alfa muy baja sin embargo sin poder estadístico. Se realiza cálculo de poder despejando misma fórmula para cálculo de muestra de no inferioridad con margen de no inferioridad de 8.8 puntos porcentuales y alfa unilateral de 0.05 con 23 pacientes por grupo y se obtiene un poder 60%.

En cuanto a los 3 pacientes que presentaron el desenlace primario, 1 (50%) del grupo control lo presentó previo a la suspensión de la doble terapia antiagregante. Se hace énfasis en este caso ya que en la intervención índice se decide no postdilatarse, dadas las características angiográficas y el riesgo de desarrollar complicación por fenómeno de no reflujo en la arteria descendente anterior. Sin embargo, tras el egreso reinicia con síntomas a las 3 semanas de evolución, ingresa por infarto agudo del miocardio con elevación del ST, en la angiografía diagnóstica no se documentó alguna otra lesión, se postdilató el stent y se

desencadenó el fenómeno, presentando complicación y choque cardiogénico, con posterior muerte cardiovascular. Los otros 2 pacientes (1 en cada grupo) presentaron reestenosis intrastent con infarto sin elevación del segmento ST y ameritaron reintervención de la lesión tratada, ambos posterior a la suspensión de la doble terapia antiagregante sin presentar oclusiones abruptas del vaso, por lo que la diferencia entre grupos se debe tomar con reserva.

Por las características angiográficas descritas, el grupo experimental aparentemente fue sometido a intervenciones más complejas, con mayor número de stents/paciente, mayor longitud de stents y más tiempo de procedimiento y medio de contraste utilizado, sin embargo estas diferencias no tienen diferencia estadísticamente significativa.

El sangrado mayor se presentó en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa. El tener la capacidad de dar tratamiento a estos pacientes con alto riesgo y limitar el aumento de riesgo por los efectos de los fármacos es un gran avance. Esta eficacia podría extrapolarse a ofrecer estos mismos beneficios de acortar la terapia en pacientes sin riesgo alto pero que durante su tratamiento presentan un evento hemorrágico importante y es necesario tomar el riesgo de suspender la doble terapia antiagregante, beneficio que no se observa en todas las plataformas de stent.

Se planea continuar el reclutamiento de pacientes hasta completar la N (55 pacientes por grupo) y continuar el seguimiento a 1 año para lograr el poder necesario y garantizar la confiabilidad de los resultados, así como la no inferioridad del stent liberador de sirolimus con polímero bioabsorbible en pacientes con alto riesgo de sangrado con los mismos criterios y mismo seguimiento en ambos grupos, lo que brindaría beneficio clínico y económico a nuestros pacientes y nuestra institución.

CONCLUSIONES:

El stent liberador de sirolimus (Terumo Ultimaster) en población con alto riesgo de sangrado, ofrece los mismos beneficios que el stent liberador de zotarolimus (Medtronic Resolute Onyx) en el seguimiento a 6 meses. Los hallazgos preliminares permiten proponer el seguimiento y continuidad del estudio con objetivo de complementar con mayor número de muestra confirmar la no inferioridad del tratamiento propuesto, así como definir el costo beneficio con relación a evolución y desenlaces.

PERSPECTIVAS:

1. Se planea continuar reclutamiento y seguimiento de los pacientes para completar la muestra y los 12 meses de seguimiento, así como estudios diagnósticos no invasivos para demostrar la no inferioridad y valorar si el efecto se mantiene sobre el tiempo, así como el costo/beneficio del stent liberador de sirolimus, mismo que al ameritar mayor reintervención se perdería.
2. Se completará la N del cálculo de muestra y el seguimiento en un proyecto de mayor ambición para completar durante el curso de doctorado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Block PC, Detre K, Gosselin AJ, et al. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty : Report of Complications from the National Heart , Lung , and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation*. 1983;67(4):723-730. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.4.723>.
2. Grützing A. Transluminal Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *Lancet*. 1978;311(8058):263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90500-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90500-7).
3. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman JAY, King SB, Douglas JS. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty : a randomized study. *Circulation*. 1984;69(4):721-727.
4. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA): A Report from the PTCA Registry of the National Heart , Lung , and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984;53:77-81. doi:10.1016/0002-9149(84)90752-5.
5. Kaltenbach M, Kober G, Scherer D, Vallbracht C. Recurrence rate after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 1985;6(June 1983):276-281.
6. Ewels CJ, Rosing R. Coronary Angioplasty: *Am J Cardiol*. 1985;55:673-676.
7. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman PHDJAY, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation*. 1986;73(4):710-717. doi:10.1161/01.cir.73.4.710
8. Serruys PW, Luijten HE, Beut KJ, Geuskens R, Feyter PJDE. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty : a time-related phenomenon A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients. *Circulation*. 1988;77(2):361-371.
9. Serruys P, Strauss B, Beatt K, et al. Angiographic follow-up after placement of a Self-Expanding Coronary Artery Stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-17.
10. Fischman D, Leon M, Baim D, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1994;331(August 25):496-501.
11. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Series Percutaneous coronary intervention 1 Coronary balloon angioplasty , stents , and scaffolds. *Lancet*.

2017;390(10096):781-792. doi:10.1016/S0140-6736(17)31927-X

12. Chömig ALS, Eumann FRON, Astrati ADK, et al. A RANDOMIZED COMPARISON OF ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY AFTER THE PLACEMENT OF CORONARY-ARTERY STENTS. *N Engl J Med*. 1996;334(April):1084-1089.
13. Doyle B, Rihal CS, Sullivan CJO, et al. Outcomes of Stent Thrombosis and Restenosis During Extended Follow-Up of Patients Treated With Bare-Metal Coronary Stents. *Circulation*. 2007;116:2391-2398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707331
14. Mehilli J, Byrne RA, Wieczorek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. ISAR-TEST-3. *Eur Heart J*. 2008;29:1975-1982. doi:10.1093/eurheartj/ehn253
15. Ben-yehuda O. Long-Term Outcomes With Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):159-161. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.050
16. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and Efficacy of Drug-Eluting and Bare Metal Stents Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies. *Circulation*. 2009;119:3198-3206. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826479
17. Task A, Members F, Knuuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic. 2019:1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
18. Cardiovascular P, Eapci I, Eacts MS, et al. 2018 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for. 2018;(August):1-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
19. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. *AHA / ACC Guideline 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.*; 2014. doi:10.1161/CIR.000000000000134
20. Society E, Eusem M, Lange FJ De, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the

European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by : European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of. 2018;(May):1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy037

21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the PCI-CURE study. 2001;358:527-533.
22. Mauri L, Kereiakes D, Yeh R, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. DAPT Study. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-2166. doi:10.1056/NEJMoa1409312
23. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
24. Baan J, Claessen BE, Dijk KB, et al. A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(3):275-283. doi:10.1016/j.jcin.2017.10.024
25. Lu W, Zhu Y, Han Z, et al. Short-term outcomes from drug-coated balloon for coronary de novo lesions in large vessels. *J Cardiol*. 2020;73(2):151-155. doi:10.1016/j.jjcc.2018.07.008
26. Jeger R V, Farah A, Ohlow M, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease non-inferiority trial. 2018;392:849-856. doi:10.1016/S0140-6736(18)31719-7
27. Patterson MS, Piers LH, Schaaf RJ Van Der, Slagboom T. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent in Acute Myocardial Infarction. 2019;12(17). doi:10.1016/j.jcin.2019.04.016
28. Ramón J, Mínguez L, Manuel J, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. 2014:50-57.
29. Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Drug-Coated Balloon for De Novo Coronary Artery Disease. *JACC*. 2020;75(9):1061-1073. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.046
30. Alfonso F, Scheller B. State of the art : balloon catheter technologies – drug-coated

balloon. *EuroIntervention*. 2017;13:680-695.

31. Jeger R V, Eccleshall S, Azman W, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1391-1402. doi:10.1016/j.jcin.2020.02.043
32. Räber L, Pilgrim T, Hong M, Kim H, Colombo A, Page SEE. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. 2019;73(7). doi:10.1016/j.jacc.2018.11.048
33. Guastaroba P, Palma R De. Incremental Value of the CRUSADE , ACUITY , and HAS-BLED Risk Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual. 2015:1-15. doi:10.1161/JAHA.115.002524
34. Costa F, Klaveren D Van, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score : a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 389(10073):1025-1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5
35. Urban P. Defining High Bleeding Risk in Patients Consortium for High Bleeding Risk. *Circulation*. 2019;140:240-261. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167
36. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. :41-50. doi:10.1016/S0140-6736(17)32713-7
37. Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind , randomised , non-inferiority trial. 2019;394. doi:10.1016/S0140-6736(19)31126-2
38. Poliacikova P, Ghapar AKA, Selvaraj K, et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208-1218. doi:10.1056/NEJMoa1910021
39. Abizaid A, Ph D, Pocock SJ, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1503943
40. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at

High Bleeding Risk. MASTER DAPT. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2108749

41. Zocca P, Kok MM, Heijden LC Van Der, et al. High Bleeding Risk Patients Treated with Very Thin-Strut Biodegradable Polymer or Thin-Strut Durable Polymer Drug-Eluting Stents in the BIO-RESORT Trial. 2018:567-576.
42. Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update A Report From the American Heart Association.*; 2020. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
43. Palmerini T, Reggiani LB, Riva D Della, et al. Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. 2017;69(16). doi:10.1016/j.jacc.2017.02.029
44. Carlos C, L RJ, Erwin C, et al. Factores de riesgo , causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México : Estudio RENAMEVASC. 2011.
45. Xu X, Vestesson E, Paley L, et al. The economic burden of stroke care in England, Wales and Northern Ireland : Using a national stroke register to estimate and report patient-level health economic outcomes in stroke. 2018;3(1):82-91.
46. James T Leung, Barnes SL, Lo ST, Leung DY. Non-inferiority trials in cardiology: what clinicians need to know. Heart 2020;106:99-104. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315772>