



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

ENERO 2021

NÚMERO 16

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Ablación de campo pulsado en pacientes con fibrilación auricular persistente**
Vivek Y. Reddy, Ante Anic, Jacob Koruth, Jan Petru, Moritoshi Funasako, Kentaro Minami, Toni Breskovic, Ivan Sikiric, Srinivas R. Dukkupati, Iwanari Kawamura, Petr Neuzil
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Electroporación en fibrilación auricular persistente: más allá de las venas pulmonares
Felipe Bisbal
- 18 **Supervivencia a largo plazo tras la revascularización quirúrgica o percutánea en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria multivaso**
Derrick Y. Tam, Christoffer Dharma, Rodolfo Rocha, Michael E. Farkouh, Husam Abdel-Qadir, Louise Y. Sun, Harindra C. Wijesundera, Peter C. Austin, Jacob A. Udell, Mario Gaudino, Stephen E. Fremes, Douglas S. Lee
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Revascularización coronaria multivaso en pacientes con diabetes mellitus: ¿rompemos definitivamente la lanza en favor de la cirugía de bypass?
Ricardo Sanz-Ruiz, Francisco Fernández-Avilés
- 34 **Elevada carga de trombo en pacientes con COVID-19 que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**
Fizzah A. Choudry, Stephen M. Hamshere, Krishnaraj S. Rathod, Mohammed M. Akhtar, R. Andrew Archbold, Oliver P. Guttman, Simon Woldman, Ajay K. Jain, Charles J. Knight, Andreas Baumbach, Anthony Mathur, Daniel A. Jones
■ **COMENTARIO EDITORIAL** La pandemia COVID19, el infarto agudo de miocardio y sus circunstancias. La necesidad de unificar los criterios para que los registros sean de mayor utilidad
Sergio Juan Baratta, Horacio Fernández

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 48 **Evolución natural de la insuficiencia tricuspídea funcional cuantificada mediante cardi resonancia magnética**
Yang Zhan, Dany Debs, Mohammad A. Khan, Duc T. Nguyen, Edward A. Graviss, Shaden Khalaf, Stephen H. Little, Michael J. Reardon, Sherif Nagueh, Miguel A. Quiñones, Neal Kleiman, William A. Zoghbi, Dipan J. Shah
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Avances en la valoración de la insuficiencia tricuspídea: la importancia de la imagen multimodalidad
Lucía Fernández Gasso, Ana Ayesta, Esther Pérez David
- 63 **Revascularización en pacientes con afectación del tronco común y disfunción ventricular izquierda**
Sangwoo Park, Jung-Min Ahn, Tae Oh Kim, Hanbit Park, Do-Yoon Kang, Pil Hyung Lee, Yeong Jin Jeong, Junho Hyun, Junghoon Lee, Ju Hyeon Kim, Yujin Yang, Kyungjin Choe, Seung-Jung Park, Duk-Woo Park, por los investigadores del Registro IRIS-MAIN
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Enfermedad del tronco de común y función ventricular ¿cuál es la mejor estrategia de revascularización?
Daniel Piskorz
- 79 **Anticoagulación, sangrado, mortalidad y anatomía patológica en los pacientes hospitalizados con COVID-19**
Girish N. Nadkarni, Anuradha Lala, Emilia Bagiella, Helena L. Chang, Pedro R. Moreno, Elisabet Pujadas, Varun Arvind, Sonali Bose, Alexander W. Charney, Martin D. Chen, Carlos Cordon-Cardo, Andrew S. Dunn, Michael E. Farkouh, Benjamin S. Glicksberg, Arash Kia, Roopa Kohli-Seth, Matthew A. Levin, Prem Timsina, Shan Zhao, Zahi A. Fayad, Valentin Fuster
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Coagulopatía en COVID-19. ¿Existe evidencia sobre su tratamiento?
Claudia Almonte, Annie Gisselle Ramírez Peña, Ronald Salvador Arthur



La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la traducción, el lector debe basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información presentada en esta publicación, y debe verificarla siempre en fuentes originales. Ni traductor ni el Redactor Jefe de la revista en español asumen responsabilidad alguna en relación con el uso de cualquier información contenida en la publicación, ni tampoco de cualquier posible error, omisión o inexactitud, debidos a negligencia o a cualquier otro motivo, ni de las consecuencias derivadas de ello.

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y la posología de los medicamentos. En el grado máximo que permita la ley, Elsevier, la American College of Cardiology Foundation, el traductor o el Redactor Jefe de la edición en español no asumen responsabilidad alguna por lesión y/o daño alguno sufridos por personas o por propiedades como consecuencia de responsabilidad de productos, negligencia ni ninguna otra, ni por uso u operación algunos de cualquier método, producto, instrucción o idea contenidos en este material. Aunque es de esperar que todo el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), la inclusión en esta publicación no constituye ninguna garantía ni aval de la calidad o el valor de un producto ni de las afirmaciones realizadas sobre él por su fabricante.

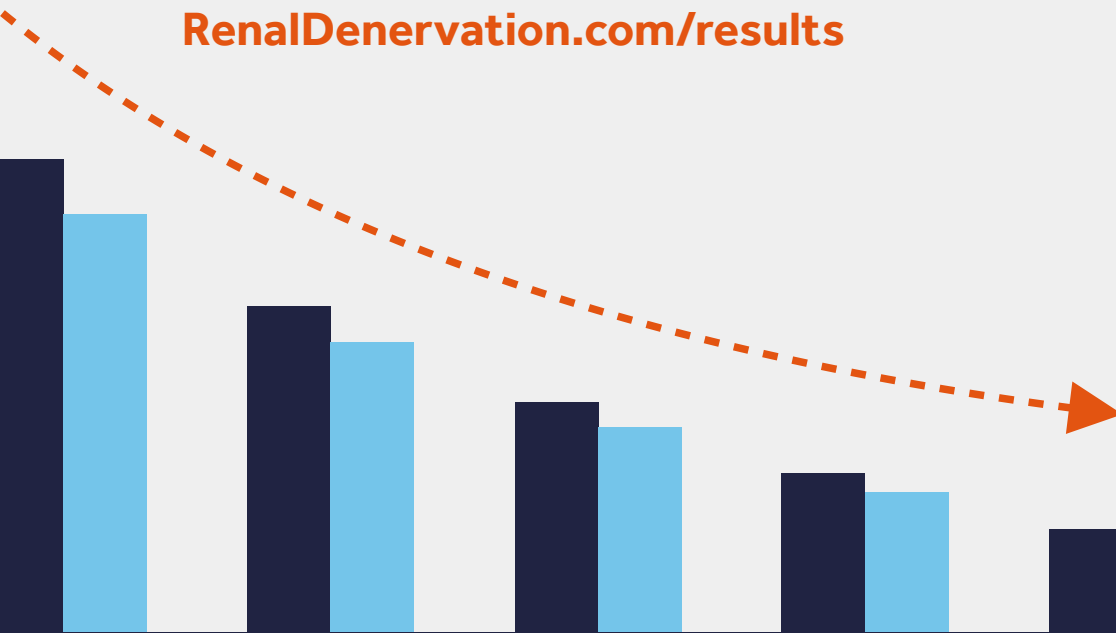
The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

MORE DATA MORE MOMENTUM

Research on real-world patients from the Medtronic GSR showed that renal denervation (RDN) **achieved clinically meaningful, statistically significant blood pressure reductions.**¹

RenalDenervation.com/results



¹ Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Three-year safety and efficacy in the Global Symplicity Registry: Impact of anti-hypertensive medication burden on blood pressure reduction. Presented at PCR e-course 2020.

UC202013375b ML ©2020 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo, and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. For distribution only in markets where the Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 11/2020

Medtronic
Further, Together



APOC-2020-0010

Ficha técnica Pravafenix

Ficha técnica Twicor 10mg

Ficha técnica Twicor 20 mg

*ArmoLIPID PLUS es un complemento alimenticio que junto con medidas dietéticas puede ayudar al control del colesterol en personas con hipercolesterolemia leve/moderada.



VIATRIS

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ablación de campo pulsado en pacientes con fibrilación auricular persistente



Vivek Y. Reddy, MD,^{a,b} Ante Anic, MD,^c Jacob Koruth, MD,^b Jan Petru, MD,^a Moritoshi Funasako, MD,^a Kentaro Minami, MD,^a Toni Breskovic, MD, PhD,^c Ivan Sikiric, MD,^c Srinivas R. Dukkipati, MD,^b Iwanari Kawamura, MD,^b Petr Neuzil, MD, PhD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES A diferencia de lo que ocurre en la fibrilación auricular (FA) paroxística, el aislamiento de venas pulmonares (AVP) por sí solo se considera insuficiente para muchos de los pacientes con FA persistente. El empleo adyuvante de la ablación de la pared posterior de aurícula izquierda (PPAI) podría mejorar los resultados, pero se ve limitado tanto por la dificultad de alcanzar una durabilidad de la lesión como por la preocupación existente respecto al posible daño del esófago (que está situado detrás de la PPAI).

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la durabilidad de la lesión producida por la ablación de campo pulsado (ACP) tanto para el AVP como para la ablación de la PPAI en la FA persistente.

MÉTODOS El estudio PersAFOne es un estudio de un solo grupo de pacientes en el que se evalúa la ACP bipolar bifásica con el empleo de un catéter con múltiples varillas flexibles denominadas *splines* (catéter *multispline*) para el AVP y la ablación de la PPAI bajo guía de ecocardiografía intracardiaca. Se utilizó un catéter de ACP focal para la ablación del istmo cavotricuspidé. No se aplicó ninguna estrategia de protección del esófago. Se realizó obligatoriamente un remapeo invasivo a los 2 a 3 meses, con objeto de evaluar la durabilidad de la lesión.

RESULTADOS En 25 pacientes, el tratamiento precoz con un AVP (96 de 96 venas pulmonares [VP]; media de tiempo de ablación: 22 min; rango intercuartílico [RIC]: 15 a 29 min) y una ablación de la PPAI (24 de 24 pacientes; mediana de tiempo de ablación: 10 min; RIC: 6 a 13 min) tuvieron un éxito precoz del 100% con el empleo del catéter de ACP *multispline* solo. Con el empleo del catéter de ACP focal, se consiguió un bloqueo precoz del istmo cavotricuspidé en 13 de 13 pacientes (mediana: 9 min; RIC: 6 a 12 min). La mediana del tiempo total de intervención fue de 125 min (RIC: 108 a 166 min) (incluida una mediana de 28 min [RIC: 25 a 33 min] para el mapeo de voltaje), con una mediana de 16 min (RIC: 12 a 23 min) de fluoroscopia. Tras la intervención, la esofagogastroduodenoscopia y una nueva tomografía computarizada cardíaca no mostraron lesiones de la mucosa ni estenosis de las VP, respectivamente. El remapeo invasivo puso de manifiesto un aislamiento duradero (definido por la presencia de un bloqueo de entrada) en 82 de 85 VP (96%) y en 21 de 21 PPAI (100%) tratadas con el catéter *pentaspline*. En 3 pacientes hubo una regresión localizada de la cicatriz de la ablación de la PPAI, aunque sin avance de la conducción.

CONCLUSIONES Las características únicas que muestra el perfil de seguridad de la ACP potenciaron un AVP y una ablación de la PPAI eficientes, seguras y duraderas. Ello amplía el posible papel de la ACP a las formas persistentes de FA, además de las paroxísticas. (*Pulsed Fields for Persistent Atrial Fibrillation* [PersAFOne]; NCT04170621) (J Am Coll Cardiol 2020;76:1068-80) © 2020 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aHomolka Hospital, Praga, República Checa; ^bIcahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y ^cClinical Hospital Center Split, Split, Croacia. Los ensayos contaron con el apoyo del fabricante del sistema de ablación, Farapulse Inc. El Dr. Reddy posee acciones de Farapulse; ha sido consultor de Biosense Webster y Boston Scientific; ha sido consultor de

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACP = ablación de campo pulsado

AI = aurícula izquierda

AIT = accidente isquémico transitorio

AVP = aislamiento de venas pulmonares

EIC = ecocardiografía intracardiaca

FA = fibrilación auricular

FAper = fibrilación auricular persistente

ICT = istmo cavotricuspidé

OAI = orejuela auricular izquierda

PPAI = pared posterior de aurícula izquierda

RF = radiofrecuencia

RIC = rango intercuartilico

TAC = tomografía axial computarizada

VP = vena pulmonar

La ablación de campo pulsado (ACP) constituye un nuevo enfoque para realizar la ablación cardiaca de la fibrilación auricular (FA) que ha generado un notable interés, dada su capacidad inigualada de reducir el riesgo de daño de tejidos colaterales sin comprometer su eficacia ablativa del miocardio (1-6). La ACP es un mecanismo de ablación no térmica que produce preferentemente una ablación del tejido miocárdico (a diferencia de lo que ocurre con todas las demás fuentes de energía de ablación contemporáneas utilizadas en la ablación cardíaca, como son la radiofrecuencia, la crioterapia y la ablación con láser (7,8). Recientemente hemos puesto de manifiesto, en una serie de pacientes con FA paroxística, que puede conseguirse el aislamiento de venas pulmonares (AVP) con un catéter de ACP con cinco varillas flexibles llamadas *splines* (catéter de ACP *pentaspline*), sin

que se produzcan complicaciones mayores de la ablación térmica, como ictus, estenosis de venas pulmonares (VP), parálisis del nervio frénico o lesión esofágica (9,10). Una evolución acelerada de las técnicas de aplicación y las dosis permitió realizar un AVP rápido, eficiente y duradero. Aunque se están planificando estudios aleatorizados más grandes en la FA paroxística, el objetivo del presente estudio fue explorar la ACP en la FA persistente (FAper), en la que se cree que una estrategia basada tan solo en el AVP proporciona un control deficiente de la arritmia (11).

Presentamos una evaluación del uso del catéter *pentaspline* descrito con anterioridad más un nuevo catéter de ACP focal, en un estudio de viabilidad realizado en 2 centros, con un solo grupo de pacientes, con el empleo de la ACP en la FAper. Concretamente, en esta población de pacientes con FAper, evaluamos el uso de estos catéteres de ACP para lo siguiente: 1) alcanzar un AVP precoz y

seguro; 2) prolongar la configuración de la lesión a la pared posterior de la aurícula izquierda (PPAI) y, en un subgrupo de pacientes, al istmo cavotricuspidé (ICT); y 3) evaluar la durabilidad de la lesión mediante evaluaciones programadas de remapeo invasivo.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ENSAYO. El ensayo clínico PersAFOne (*Pulsed Fields for Persistent Atrial Fibrillation*) (NCT04170621) es un estudio de viabilidad multicéntrico, de un solo grupo de pacientes, llevado a cabo en el Hospital Homolka de Praga (República Checa) y en el Centro Hospitalario Clínico Split (Split, Croacia). Los eventos de las variables de valoración fueron validadas («adjudicadas») por un comité de eventos clínicos independiente. El estudio fue financiado y realizado por Farapulse Inc. Todos los datos se han introducido en una base de datos del estudio y la monitorización que corrió a cargo de una organización de investigación clínica (MedPass International, París, Francia) fue completa, excepto por lo que respecta a las visitas de seguimiento más recientes. Los ensayos fueron aprobados por los comités de ética locales y por los organismos reguladores nacionales.

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Se incluyó en el ensayo a pacientes de entre 18 y 75 años de edad, con una FA persistente sintomática documentada (tiempo de evolución de la FA: 7 a 365 días) refractaria, o en pacientes con intolerancia, a como mínimo 1 fármaco antiarrítmico de clase I/III. En el **Suplemento, tabla 1**, se presentan los criterios de inclusión y exclusión detallados.

SISTEMA DE ACP. El sistema de ACP consta de un generador ajustable que produce una onda eléctrica pulsada a través de múltiples canales (Farastar, Farapulse Inc., Menlo Park, California, Estados Unidos), una vaina dirijible de calibre 13-F (Faradrive) y 2 catéteres de ACP.

Abbott, Ablacon, Acutus Medical, Affera, Apama Medical, Aquaheart, Atacor, Autonomix, Axon, Backbeat, BioSig, Biotronik, Cardiofocus, Cardionomic, CardioNXT/AFTx, Circa Scientific, Corvia Medical, Dinova-Hangzhou Nuomao Medtech Co., Ltd., East End Medical, EBR, EPD, Epi Therapeutics, EpiEP, Eximo, Fire1, Impulse Dynamics, Javelin, Kardium, Keystone Heart, LuxCath, Medlumics, Medtronic, Middlepeak, Nuvera, Philips, Sirona Medical, Stimda, Thermedical y Valcare (sin relación con este manuscrito); y posee acciones de Ablacon, Acutus Medical, Affera, Apama Medical, Aquaheart, Atacor, Autonomix, Backbeat, BioSig, Circa Scientific, Corvia Medical, Dinova-Hangzhou Nuomao Medtech Co., Ltd., East End Medical, EPD, Epi Therapeutics, EpiEP, Eximo, Fire1, Javelin, Kardium, Keystone Heart, LuxCath, Manual Surgical Sciences, Medlumics, Middlepeak, Newpace, Nuvera, Sirona Medical, Surecor, Valcare y Vizamed (sin relación con este manuscrito). El Dr. Anic ha recibido subvenciones y ha sido consultor de Farapulse. El Dr. Koruth ha recibido subvenciones y ha sido consultor de Farapulse; ha sido consultor de Medtronic, Vytronus, Abbott y Cardiofocus (sin relación con este manuscrito); y ha recibido apoyo de subvenciones de Vytronus, Cardiofocus, Luxcath, Affera, LuxCath y Medlumics (sin relación con este manuscrito). El Dr. Petru ha recibido subvenciones de Farapulse. El Dr. Dukkupati posee acciones de Farapulse; y ha recibido subvenciones de Biosense Webster. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 12 de junio de 2020; original revisado recibido el 2 de julio de 2020, aceptado el 2 de julio de 2020.

El catéter de ACP sobre la guía, de calibre 12-F (Farawave, Farapulse Inc.) contiene 5 *splines*, cada uno de los cuales contiene 4 electrodos. Puede configurarse en diversas disposiciones progresivamente más ampliadas: desde una forma lineal inicial para la introducción de la vaina, hasta una disposición de cesta y finalmente una configuración en pétalos de flor plenamente desplegada (**figura 1**). Se dispone de dos tamaños de catéter: 31 o 35 mm una vez desplegados por completo. El catéter se introduce sobre una guía para alcanzar un contacto/proximidad circular de los *splines* con el tejido de la aurícula izquierda (AI) y las venas pulmonares (9,10). La energía de ablación se aplica a partir de todos los electrodos. El tercer electrodo de cada *spline* permite la estimulación del ritmo y el registro de electrogramas. Se realiza una sola rotación del catéter entre un par de aplicaciones; de forma resumida, la rotación se lleva a cabo de tal manera que, después de ella, los *splines* queden situados a mitad de camino entre las posiciones de los *splines* previas a la rotación.

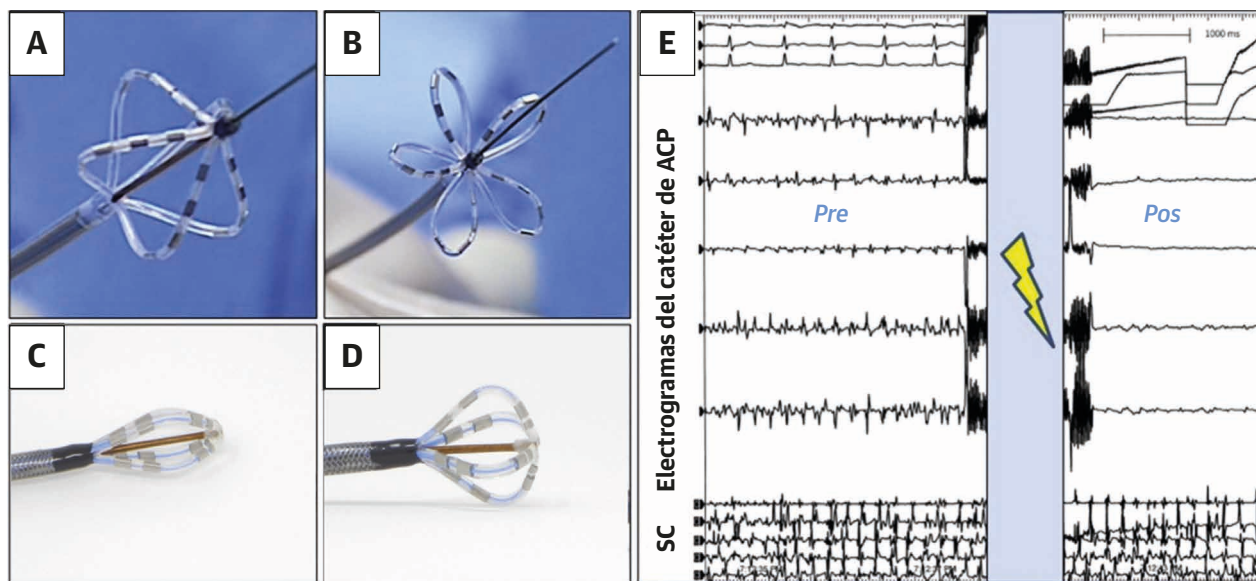
Un catéter de ACP focal de calibre 12-F con capacidad de deflexión (Faraflex, Farapulse Inc.), que cuenta con 4 *splines* cortos, cada uno de los cuales contiene 4 electrodos, adopta distintas configuraciones que van de la oblonga a la esférica, con un diámetro de 17 mm (**figura 1**), con objeto de aumentar al máximo el contacto/proximidad con el tejido en las bolsas y el reborde de Eustaquio.

Las ondas bifásicas terapéuticas se optimizaron en estudios preclínicos y clínicos que incluyeron evaluaciones prospectivas de la durabilidad de la lesión producida (3,5,9,10). La estructura es un conjunto jerarquizado de pulsos bifásicos de una escala de microsegundos, no sincronizados con el ritmo cardíaco.

PROCESO DE LA INTERVENCIÓN. Después de la obtención de un consentimiento informado, se llevó a cabo una tomografía axial computarizada (TAC) de los pacientes previa a la intervención. No se exigió el empleo de anestesia general, pero sí se usó de manera electiva; en los demás casos se empleó solamente sedación (fentanilo, benzodiazepinas y propofol). No se utilizaron ni fueron necesarios fármacos paralizantes.

Las intervenciones se realizaron manteniendo ininterrumpida la anticoagulación oral y con una heparinización sistémica antes del acceso trans-septal. Se evaluó la posible presencia de un trombo en la orejuela AI (OAI) mediante una TAC o una ecocardiografía intracardiaca (EIC) (Acunav, Siemens Inc., Munich, Alemania) previas a la intervención. Después de la punción trans-septal, se introdujo la vaina de ACP de calibre 13-F, con capacidad de deflexión. Se registraron los potenciales eléctricos iniciales en todas las VP. El AVP se llevó a cabo según la técnica descrita con anterioridad, con 4 aplicaciones emparejadas por vena, es decir, 2 aplicaciones en la configuración en flor y otras 2 en la disposición en cesta (9,10).

FIGURA 1 Catéteres de ACP



(A) Configuración en cesta y (B) disposición en pétalos de flor del catéter multispline. (C) Despliegue parcial y (D) despliegue completo del catéter. (E) Electrogramas bipolares procedentes de los electrodos distales (electrogramas de catéter de ACP) colocados sobre la pared posterior de la aurícula izquierda antes/después de un único pulso (una cuarta parte de la dosis total). Los electrogramas de fibrilación auricular caóticos (**izquierda**) se eliminan con la lesión de ablación de campo pulsado (ACP) de aproximadamente 3 s. Los registros del seno coronario (SC) muestran una fibrilación auricular continua.

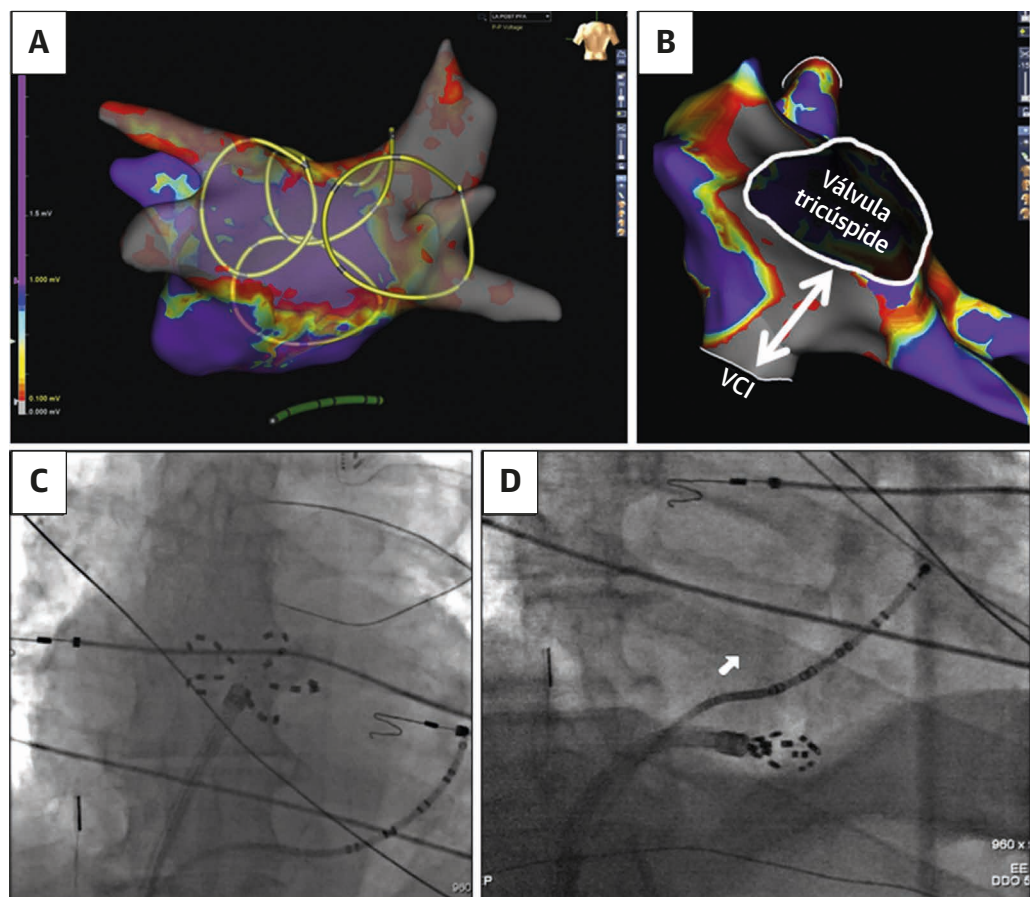
Se permitió la realización de otras lesiones adicionales a criterio del operador. El aislamiento se confirmó mediante electrogramas registrados con el catéter *multispline*.

Después del AVP, se generó un mapa de voltaje durante el ritmo sinusal o durante la FA, con el empleo de uno de los dos métodos siguientes: 1) el catéter de ACP *multispline* en la configuración en flor; o 2) un catéter de mapeo multielectrodo estándar (por ejemplo, catéteres LASSO o *pentaspline*). Todos los catéteres se localizaron en sistemas de mapeo electroanatómico estándares. Después de retirar la guía y utilizar la vaina para la navegación, se pasó a la ablación directa de la pared posterior con el catéter de ACP *multispline* (figuras 1E, 2A y 2C), bajo la guía del mapa de voltaje provisional. Concretamente, se colocó el catéter de forma solapada en toda la pared posterior, de tal manera que hubiera una cobertura re-

dundante en todos los lugares con un voltaje preservado (vídeo 1). Según lo establecido en el protocolo, se permitió también una ablación adicional de VP con el empleo del catéter de ACP focal. Se crearon líneas de ICT con este catéter focal, a criterio del operador (figuras 2B y 2D). La dosis de la onda bifásica para los catéteres de ACP *multispline* y focal osciló entre 1600 y 2000 V por aplicación. Después de la ablación, se utilizó un catéter específico de mapeo para el mapeo de voltaje y la confirmación de la lesión final.

Se evaluó la función del nervio frénico antes y después de la intervención mediante la observación del movimiento del diafragma durante la inspiración del paciente o durante una estimulación frénica directa. No se utilizó monitorización de la temperatura luminal del esófago ni desplazamiento esofágico. Se empleó la EIC y la fluoros-

FIGURA 2 Ablación de la pared posterior y el istmo cavotricuspeideo



(A) El mapeo electroanatómico muestra las 4 VP y la pared posterior de aurícula izquierda (PPAI) después de la ablación de campo pulsado (gris indica voltaje bajo, < 0,1 mV; púrpura indica voltaje preservado, > 0,5 mV). Cuatro presentaciones circulares de las 4 posiciones de solapamiento discretas del catálogo del catéter *pentaspline* en la configuración en pétalos de flor durante el aislamiento de la PPAI. (B) Mapeo auricular derecho (vista inferior) que muestra una zona lineal de bajo voltaje en el istmo cavotricuspeideo (flecha blanca) después de una ACP focal. (C) En la fluoroscopia anteroposterior, el catéter *pentaspline* está situado en la PPAI. (D) La vista fluoroscópica oblicua anterior derecha muestra el catéter de ACP focal en el istmo cavotricuspeideo. VCI = vena cava inferior; VP = vena pulmonar.

copia para optimizar el contacto entre el catéter de ACP y el tejido y para asegurar una cobertura suficiente de los antros de las VP y el ICT en todos los pacientes.

SEGUIMIENTO. En todos los pacientes se programó una repetición del mapeo invasivo a los 75 días de la intervención índice, con independencia de la sintomatología aparecida durante este tiempo. Se generaron mapas de voltaje bipolar de alta densidad detallados con el empleo de un catéter multielectrodos para evaluar el AVP y para caracterizar la durabilidad de la ablación de la PPAI. El aislamiento, definido por un bloqueo de la entrada, se confirmó por la ausencia de electrogramas durante el mapeo multielectrodos. Se utilizó una estimulación diferencial para evaluar la durabilidad del bloqueo bidireccional del ICT en los pacientes tratados con esta técnica. Se realizó una ablación de cualquier brecha de conducción con el empleo de un catéter de ablación de radiofrecuencia irrigado estándar.

Las evaluaciones de seguimiento incluyeron un examen de detección de acontecimientos adversos, arritmias recurrentes, cambios de medicación, electrocardiografía, nuevas visitas en el hospital y determinación de la clase de la *New York Heart Association*.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal del estudio PersAFOne es la formada por la combinación de los eventos de seguridad mayores, que incluían lo siguiente: taponamiento o perforación cardíacos, tromboembolismo periférico u orgánico, ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), parálisis diafragmática, bloqueo cardíaco, pericarditis, complicaciones de la vía de acceso vascular con necesidad de intervención, infarto de miocardio, estenosis de VP, fístula auriculoesofágica y muerte. La variable de valoración incluye los eventos que se produjeron en un plazo de 30 días tras la intervención índice o la intervención de reevaluación. El criterio de valoración principal de la viabilidad es la proporción de pacientes con aislamiento eléctrico de todas las VP con la ACP sola.

Hay varios criterios de valoración de la seguridad secundarios relativos a los acontecimientos adversos graves. Los criterios de valoración secundarios de la viabilidad/efectividad de interés para esta presentación son los siguientes: 1) pacientes con un aislamiento duradero de todas las VP en el remapeo; 2) participantes en los que se intentó una ACP y se aplicó con éxito una ablación del ICT en la intervención índice; y 3) durabilidad de las lesiones adicionales de las VP en el remapeo (criterios de valoración detallados en el *Suplemento, tabla 2*).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. El PersAFOne fue un estudio de viabilidad sin una comprobación formal de hipótesis ni cálculo del poder estadístico. El seguimiento de los participantes se llevó a cabo según el criterio de inten-

ción de tratar. Los resultados obtenidos con el dispositivo se evaluaron según lo establecido en el protocolo respecto a las variables de valoración de la seguridad y la viabilidad. Los resultados se presentan con el empleo de estadística descriptiva. Para las variables continuas, los resultados incluyen el número, la media $\pm$ DE y los intervalos de confianza bilaterales del 95%, cuando así procede. Para las variables cualitativas, se presenta el número y el porcentaje de participantes. Las variables continuas se compararon con la prueba de t de Student para datos emparejados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

PACIENTES. Se incluyeron en el estudio PersAFOne pacientes con FAper consecutivos (N = 25) entre octubre de 2019 y enero de 2020. La población del estudio tenía una mediana de edad de 67 años (rango intercuartílico [RIC]: 60 a 70 años) y una mediana de fracción de eyección ventricular izquierda del 60% (RIC: 51% a 65%) con una mediana de diámetro de la AI de 4,3 cm (RIC: 4,2 a 4,7 cm) (**tabla 1**) y el 80% eran varones. Se había utilizado sin resultado un fármaco antiarrítmico de clase I/III en 19 de los 25 (76%) pacientes, y el resto no toleró esta medicación. Se realizaron intervenciones de reevalua-

TABLA 1 Características de los pacientes en la situación inicial (N = 25)

Edad, años	67 (60-70)
Hombres	20 (80)
Diámetro de la AI, cm	4,3 (4,2-4,7)
FEVI, % (n = 22)	60 (51-65)
Hipertensión	18 (72)
Diabetes	3 (12)
EPOC	1 (4)
ICC	13 (52)
Hipertensión pulmonar	0 (0)
Apnea del sueño	0 (0)
Dislipidemia	6 (24)
Número de episodios de FA en el año anterior (n = 24)	3 (2-4)
EC (IM o CABG)	0 (0)
Cardiopatía estructural	3 (12)
Ictus o AIT previos	1 (5)
Medicaciones antiarrítmicas	
Clase I	6 (24)
Clase II	7 (28)
Clase III	13 (52)
Ninguna	1 (4)

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%).

FA = fibrilación auricular; CABG = cirugía de revascularización coronaria; EC = enfermedad coronaria; ICC = insuficiencia cardíaca crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AI = aurícula izquierda; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

ción en 22 pacientes tras una mediana de 82 días (RIC: 76 a 90 días). La mediana de duración del seguimiento fue de 202 días (RIC: 152 a 219 días).

INTERVENCIÓN ÍNDICE. Aislamiento de venas pulmonares. Los 25 pacientes (100%) fueron tratados con éxito con una ACP (**figura 1E, 2A y 2C**). En el 80% (n = 20), las intervenciones índice se llevaron a cabo bajo sedación consciente. Se observó una activación muscular mínima durante la aplicación del pulso. Los pacientes experimentaron de manera variable una tos transitoria durante la intervención al realizar las aplicaciones en la AI. Esto se resolvió en todos los casos poco después de finalizados los pulsos y se redujo con el empleo de una sedación adicional. Todos los pacientes toleraron este abordaje sin que hubiera ninguna interrupción de las intervenciones. De igual modo, en los 5 pacientes en los que se utilizó una anestesia general la intervención se desarrolló sin incidencias.

Como se muestra en la **tabla 2**, la mediana del tiempo de intervención de incisión a cierre fue de 125 min (RIC: 108 a 166 min), lo cual incluía 28 min (RIC: 25 a 33 min) para el mapeo exigido por el protocolo antes y después de la ablación de la PPAI. En los 25 pacientes (100%, 96 de 96 VP), se alcanzó un AVP con el primer paso utili-

zando el catéter de ACP *multispline*, con una mediana de 22 min (RIC: 15 a 29 min) entre la primera y la última de las ablaciones. Dado que los pulsos de ablación inferiores al segundo requieren < 3 min/paciente, el tiempo de la ACP consistió en la colocación del paciente y la evaluación del electrograma. La mediana de tiempo de fluoroscopia fue de 16 min (RIC: 12 a 23 min), y no hubo ninguna reconexión aguda de las VP durante el período de espera de 20 minutos.

Ablación de la PPAI. En los 2 primeros pacientes, llevamos a cabo un aislamiento de la PPAI a través de líneas de techo y posteriores, así como una ablación del istmo mitral utilizando el catéter de ACP focal con un protocolo de dosis inicial (focal 1). Esta estrategia tuvo éxito en el primer paciente, pero no en el segundo, y ello motivó un cambio en el proceso. A partir del segundo paciente, se utilizó directamente el catéter de ACP *pentaspline* para la ablación de la pared posterior después del despliegue del catéter en una configuración de flor plana. En estos 24 pacientes, la mediana de tiempo de ablación de la PPAI (de la primera a la última aplicación en la pared posterior) fue de 10 min (RIC: 6 a 13 min), con aplicaciones en una mediana de 7 lugares/paciente (RIC: 5 a 8 lugares/paciente).

En los 14 pacientes iniciales del total de 24 (58,3%) se utilizaron 1 o 2 aplicaciones por lugar de la PPAI, con entre 1,8 y < 2,0 kV (a lo que denominamos en adelante ablación de pared posterior [APP]-1). Sin embargo, la información aportada por las intervenciones de reevaluación de la lesión motivó una modificación de esta estrategia para la PPAI (véase el apartado de Intervención de remapeo). Así pues, en los 10 pacientes siguientes del total de 24, se aplicó una ablación con $\geq 2,0$ kV (APP-2), prestando atención a mejorar el contacto en los lugares antrales de las VP cerca del techo. Todas las lesiones de la PPAI se crearon aplicando la configuración del catéter en flor. En los pacientes tratados con la APP-1 y la APP-2 se aplicó una mediana de 6 lesiones de la PPAI (RIC: 6 a 8 lesiones de la PPAI) y 8 lesiones de la PPAI (RIC: 5 a 8 PPAI lesiones), respectivamente. Al igual que en el caso del AVP, la ablación de la PPAI tuvo un 100% de éxitos con el primer paso (**figura 2A y 2C**). Hubo una eliminación inequívoca del electrograma con la primera aplicación, y una homogeneidad de bajo voltaje observable en el mapeo (**figuras 1E, 2A y 2C**). Esta observación fue uniforme en toda la cohorte, fuera cual fuera el protocolo de dosis aplicado.

Hubo un paciente que presentaba la variante infrecuente de una VP inferior común (**figuras 3A y 3B**), que es una anomalía anatómica conocida que causa dificultades para una ablación estándar de la FA y en particular para las técnicas de una sola aplicación. Sin embargo, se realizó la ACP sin dificultad. Hubo 1 paciente con un aislamiento

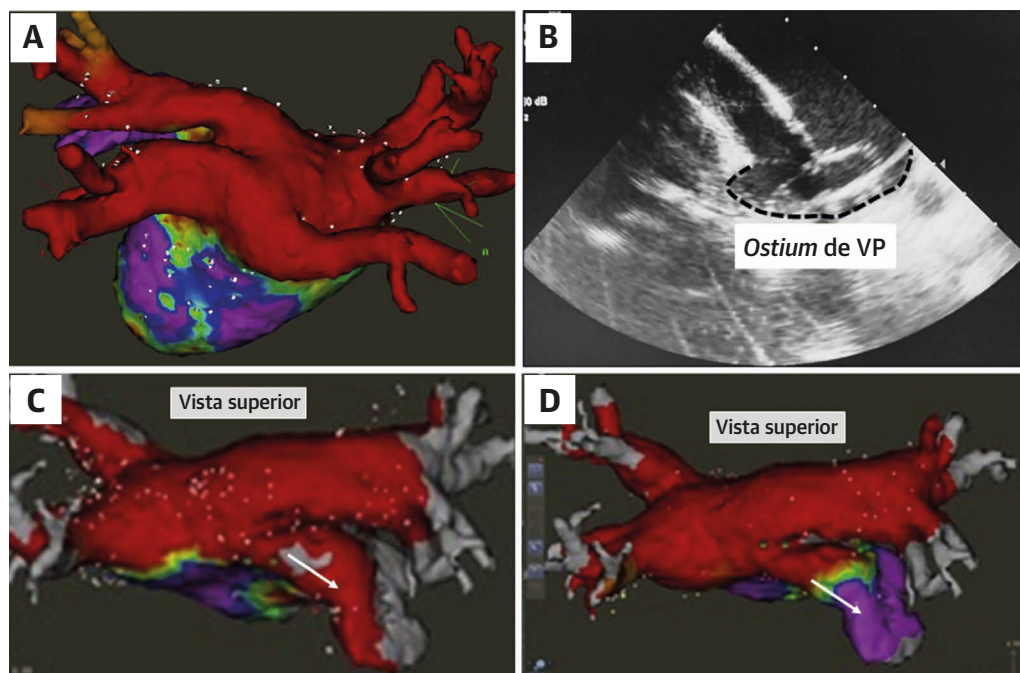
TABLA 2 Características de la intervención índice (N = 25)

Tiempo de intervención, min	125 (108-166)
Método de anestesia	
General	5 (20)
Sedación consciente	20 (80)
Catéter de ACP <i>pentaspline</i>	
Tiempo para el aislamiento de VP, min (n = 25)	22 (15-29)
Tiempo para la ablación de PPAI, min (n = 24)	10 (6-13)
Catéter de ACP focal	
Tiempo para la ablación de ICT, min (n = 13)	9 (6-12)
Tiempo de fluoroscopia, min	16 (12-23)
Tiempo de mapeo, min	28 (25-33)
Número total de lesiones de la VP por paciente*	
VP superior izquierda	8 (8-8)
VP inferior izquierda	8 (8-8)
VP superior derecha	8 (8-8)
VP inferior derecha	8 (8-8)
Ostium de VP común izquierda (n = 4)	16 (16-17)
Número total de lesiones de PPAI por paciente*	
Cohorte total (n = 24)	7 (5-8)
Cohorte de APP-1 (n = 14)	6 (6-8)
Cohorte de APP-2 (n = 10)	8 (5-8)
Número total de lesiones de ablación de ICT†	
Cohorte total (n = 13)	6 (5-7)
Cohorte focal-1 (n = 4)	6 (5-7)
Cohorte focal-2 (n = 9)	6 (5-7)

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%). * Con el empleo del catéter de ACP *pentaspline*. † Con el empleo del catéter de ACP focal.

ICT = istmo cavotricuspidé; PPAI = pared posterior de aurícula izquierda; ACP = ablación de campo pulsado; VP = vena pulmonar; APP = ablación de pared posterior.

FIGURA 3 Casos de ACP inhabituales: Anatomía anómala de la extensión de la OAI



(A) Este paciente presentaba una variante de VP común inferior poco habitual; el mapeo posterior a la intervención muestra que las VP y la PPAI están aisladas (rojo indica voltaje bajo, < 0,1 mV; púrpura indica voltaje preservado, > 0,5 mV). (B) La ecocardiografía intracardiaca identifica el catéter *pentaspline* en la unión de este ostium común inferior. (C) En un segundo paciente, el mapeo después de la intervención reveló un aislamiento eléctrico inadvertido de la orejuela auricular izquierda (OAI) (flecha blanca). (D) Sin embargo, en el remapeo de seguimiento, se restableció la actividad eléctrica (flecha blanca; el púrpura sustituye al rojo) sin retraso en la conducción. Abreviaturas como en la figura 2.

inadvertido de la OAI después de 2 aplicaciones en el techo lateral de la AI (figuras 3C y 3D), aunque no en el remapeo (véase el apartado de Intervención de remapeo). Un examen *post hoc* delimitó claramente que el catéter de ACP *multispline* se había orientado inadvertidamente en dirección anterior, cubriendo el ostium de la OAI.

Ablación del ICT. El catéter de ACP focal se utilizó para la ablación del ICT en 13 pacientes (figura 2B y 2D). En total, se utilizó una combinación del catéter en la disposición oblonga y esférica para aumentar al máximo el contacto y/o la proximidad con el tejido en estructuras anatómicas como las bolsas y el reborde de Eustaquio. Se alcanzó un bloqueo bidireccional precoz en todos los pacientes (13 de 13, 100%). Se abordó una mediana de 6 lugares (RIC: 5 a 7 lugares) por ICT, y transcurrieron 9 min (RIC: 6 a 12 min) entre la primera y la última de las aplicaciones de ACP. Teniendo en cuenta los resultados iniciales obtenidos, se modificó la dosis de ablación del ICT a lo largo del ensayo. En 4 pacientes se aplicó una ACP focal en una mediana de 6 lugares/ICT (RIC: 5 a 7 lugares/ICT) y un voltaje de 1600 V (Focal-1), y en los otros 9 pacientes se utilizó un voltaje superior (1800 V; Focal-2) también en 6 lugares/ICT (RIC: 5 a 7 lugares/ICT).

INTERVENCIÓN DE REMAPEO. Se llevó a cabo un remapeo invasivo en 22 de 25 (88%) pacientes a los 82 días (RIC: 76 a 90 días) de seguimiento. El AVP fue duradero en 82 de las 85 (96%) VP y en 19 de los 22 pacientes (86%) (tabla 3). En cada uno de los pacientes con reconexiones de VP hubo una brecha singular en 1 VP (que se volvió a aislar con una ablación de radiofrecuencia (RF) estándar). Todas (21 de 21) las PPAI abordadas con el catéter *pentaspline* mantuvieron la ablación de forma duradera (figura 4). Se observó una regresión localizada de la lesión de ablación de la pared posterior en 3 de 21 (14%) pacientes: 3 de 13 con la dosis inicial (APP-1) y 0 de 8 con la dosis de APP-2. En los casos en los que se observó, la regresión se situó de forma característica en el techo de la AI y en dirección a la VPSI (figuras 4C y 4D). El mapeo de voltaje de los otros 2 pacientes en los que se puso de manifiesto una regresión localizada se presenta en el Suplemento, figura 1. El primer paciente, en el que se aplicó un aislamiento lineal de la pared posterior con el catéter focal (dosis Focal-1) presentaba una PPAI reconectada. En el paciente con un aislamiento inadvertido de la OAI, el remapeo de voltaje reveló una recuperación de la conductividad eléctrica (figuras 3C y 3D), sin retraso de la conducción.

TABLA 3 Criterios de valoración principal y secundarios (N = 25)

Criterio de valoración principal de viabilidad (n = 25)	
Aislamiento de VP precoz	96/96 (100)
Criterios de valoración secundarios de viabilidad (n = 25)	
Aislamiento de VP crónico (n = 22)	82/85 (96)
Aislamiento de PPAI crónico (n = 22)	
Cohorte total (n = 22)	21/22 (95)*
Tratados con el catéter <i>pentaspline</i> solamente (n = 21)	21/21 (100)*
Obstrucción aguda de ICT (n = 13)	13/13 (100)
Obstrucción crónica de ICT (n = 12)	9/12 (75)
Criterios de valoración de seguridad principales	
Inicio temprano (en un plazo de 30 días respecto a la intervención índice)	
Muerte	0/25 (0)
Infarto de miocardio	0/25 (0)
Parálisis diafragmática	0/25 (0)
Ictus o AIT	0/25 (0)
Tromboembolismo periférico u orgánico	0/25 (0)
Taponamiento/perforación cardiacos	1/25 (4)†
Complicaciones del acceso vascular	0/25 (0)
Hospitalización (inicial o prolongación)	0/25 (0)
Bloqueo cardíaco	0/25 (0)
Pericarditis	0/25 (0)
Inicio tardío (en cualquier momento durante el seguimiento)	
Estenosis de VP (> 70% respecto a la situación inicial)	0/25 (0)
Fístula auriculoesofágica	0/25 (0)

Los valores corresponden a n/N (%). * La única PPAI con reconexión fue la del primer paciente tratado con una ACP lineal con el empleo de la dosis Focal-1 inicial. En los pacientes a los que se practicó una ablación de pared posterior con el catéter de ACP *pentaspline*, todas las PPAI mantuvieron la ablación de forma duradera. † Se produjo un derrame pericárdico sin taponamiento durante el remapeo con el empleo de radiofrecuencia únicamente; está pendiente de validación por el comité de eventos clínicos.

Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

Se reevaluó la ablación del ICT en 12 pacientes tras una mediana de 87 días (RIC: 76 a 90 días). De los pacientes en los que se utilizó la dosis Focal-1, tan solo un 25% (1 de 4) presentaron un bloqueo duradero. Las 2 líneas iniciales del istmo mitral (dosis Focal-1) recuperaron la conducción en el remapeo, y ello motivó un retratamiento con RF desde el seno coronario. Sin embargo, en los 8 pacientes tratados con la Focal-2 se observó un bloqueo del ICT bidireccional duradero en el 100% de los casos (8 de 8).

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal del AVP precoz se alcanzó en el 100% de los casos (96 de 96 VP) (tabla 3). Se produjo un evento de la variable de valoración principal de la seguridad en 1 paciente (4%) (tabla 3) que sufrió un derrame tras el remapeo mediante RF, en el que no se utilizó el sistema de ACP. Es importante señalar que no hubo ningún caso de estenosis de las VP, ictus o AIT, taponamiento pericárdico ni fístula auriculoesofágica. Tampoco hubo ningún caso de lesión del nervio frénico a pesar de la captura frecuente

(esperada) del nervio frénico durante los pulsos de ACP en la VP superior derecha.

OTRAS EVALUACIONES DE LA SEGURIDAD. No hubo ninguna complicación asociada al catéter de ACP, y en concreto no hubo ningún fallo del despliegue ni ningún atrapamiento del catéter. Las aplicaciones de la ACP se acompañaron de firmas electrónicas, tal como se ha descrito con anterioridad (en todos los casos sin consecuencias clínicas) (9,10). No hubo ningún caso de bradiarritmia o taquiarritmia ni anomalías de la repolarización trascendentes. Todos los pacientes se recuperaron sin molestias musculares.

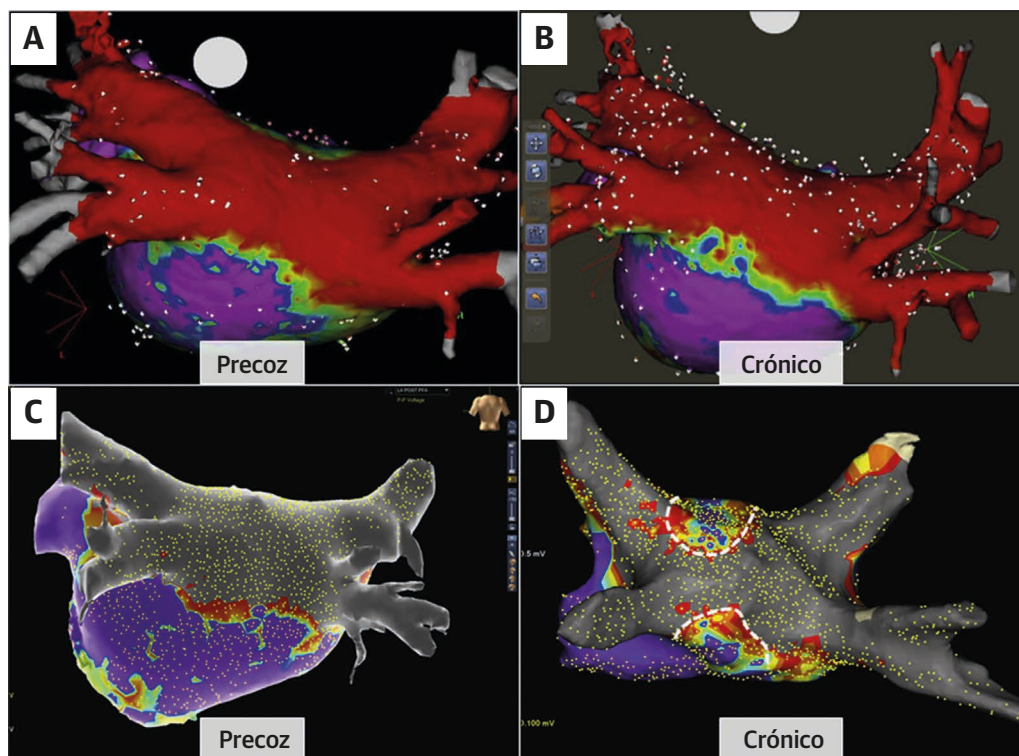
Se llevó a cabo una esofagogastroduodenoscopia en 21 pacientes tras una mediana de 3 días (RIC: 1 a 5 días) tras la intervención: no hubo ninguna lesión esofágica (tabla 4). En la intervención índice, se confirmó la integridad del nervio frénico mediante captura de la estimulación del ritmo o bien mediante el movimiento espontáneo del diafragma. Además, la fluoroscopia realizada durante las intervenciones de remapeo (n = 22) no identificó a ningún paciente con afectación diafragmática. La comparación cuantitativa de la TAC inicial con la obtenida a los 3 meses, tras una mediana de 78 días (RIC: 61 a 82 días), que se realizó en 14 pacientes y 54 VP, no reveló ninguna estenosis de las VP (tabla 5).

Un paciente presentó un hematoma inguinal unilateral que se resolvió sin intervención. No hubo ninguna rehospitalización (tabla 3).

DISCUSIÓN

En este artículo realizamos lo que, hasta donde nosotros sabemos, es la primera presentación de la viabilidad, eficacia y seguridad de la ACP en pacientes con FAper. En este primer estudio en el ser humano se evaluó una estrategia de uso de catéteres de ACP tanto *pentaspline* como focales para producir una configuración de lesión apropiada para la FAper. Concretamente, mostramos la realización con éxito de AVP, ablación de la PPAI y ablación del ICT en 25 pacientes. Las intervenciones de remapeado mostraron una ablación de pared posterior duradera con el catéter *pentaspline* en la totalidad de los casos (100%, n = 21 de 21) y la durabilidad del AVP en el 96% de las VP (82 de 85 VP). Se observó un bloqueo duradero del ICT tras la optimización de la dosis en los 8 pacientes tratados. Es importante señalar que no se produjo ningún evento de la variable principal de valoración de la seguridad relacionado con la ACP y tan solo hubo 1 complicación relacionada con la intervención de ACP (hematoma inguinal). Todas las evaluaciones de la seguridad cardíaca y periférica dieron resultados negativos, incluidas las evaluaciones de estenosis de VP y las de lesiones esofágicas o frénicas (ilustración central).

FIGURA 4 Durabilidad de la ACP de la pared posterior



(A, C) El mapeo electroanatómico inmediatamente después de la ablación muestra la ablación de todas las VP y de la PPAI (A, indica voltaje bajo, < 0,1 mV; **púrpura** indica voltaje preservado, > 0,5 mV; C, **gris** indica voltaje bajo, < 0,1 mV; **púrpura** indica voltaje preservado, > 0,5 mV). (B, D) El remapeo de estos pacientes durante el seguimiento muestra un aislamiento duradero. El área de bajo voltaje durante el remapeo es casi idéntica a la inicial en el primer paciente (A frente a B), mientras que hubo una entrada parcial de recuperación de voltaje en el segundo paciente (**línea blanca punteada**; C frente a D). Abreviaturas como en las **figuras 2 y 3**.

ENERGÍA DE CAMPO PULSADA. La ACP desestabiliza las membranas celulares al formar poros de escala nanométrica irreversibles, que conducen a la muerte celular. Su mecanismo de ablación novedoso, no térmico, permite que la ACP realice una ablación única del miocardio auricular, puesto que el miocardio muestra un umbral de lesión inferior al del nervio frénico y el esófago inmediatamente adyacentes. Más allá de las diferencias en los umbrales específicos de los distintos tejidos, la ACP preserva también la matriz extracelular, evitando la alteración de los planos tisulares que caracteriza a la lesión térmica (por ejemplo, fístula auriculoesofágica). Sin embargo, esta preservación de los órganos colaterales se limita a las dosis de ACP clínicas estudiadas, y estas estructuras pueden sufrir daños también si la ACP se aplica directamente sobre ellos o a dosis significativamente superiores. Estas ventajas no solo se han demostrado en evaluaciones preclínicas, sino que más recientemente se ha utilizado el catéter de ACP *multispline* para tratar a pacientes con FA paroxística con un AVP en 2 primeros ensayos clínicos en el ser humano, el estudio IMPULSE (*Safety and Feasibility Study of the IOWA*

Approach Endocardial Ablation System to Treat Atrial Fibrillation) y el estudio PEFCAT (*Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation*) (1-6,9,10). En estos estudios, los protocolos de dosis y tipos de onda de ACP evolucionaron hasta conseguir alcanzar en última instancia una durabilidad del 100% con los tipos de onda más avanzados (II bifásicas, de 1,8 a 2,0 kV).

TABLA 4 Evaluaciones adicionales de la seguridad

	Número de pacientes con la evaluación	Resultados
Esofagogastroduodenoscopia	21	Ausencia de lesiones esofágicas
Nervio frénico		
Evaluación del nervio frénico*	25	Ausencia de paresia/parálisis
Radiografía de tórax a los 3 meses	16	Ausencia de paresia/parálisis
Estenosis de venas pulmonares		
Exploración de TAC a los 3 meses	14	Ausencia de estenosis/estrechamiento de VP

* Mediante observación del movimiento del diafragma con la inspiración del paciente o mediante captura diafragmática con estimulación de ritmo del nervio frénico desde el interior de la vena cava superior.
TAC = tomografía axial computarizada.

TABLA 5 Análisis dimensional de los diámetros de VP

	n	Pre-ARF, mm	Pos-ARF, mm	Cambio de dimensión de VP, %	Valor de p*
VPSI					
Eje largo	12	23,5 (21,6 a 25,3)	23,5 (20,7 a 26,2)	-1,7 (-6,6 a 3,0)	0,308
Eje corto		16,2 (13,0 a 20,2)	15,2 (12,0 a 19,7)	-6,2 (-11,6 a 4,1)	0,158
VPII					
Eje largo	12	18,5 (16,7 a 20,7)	17,5 (14,5 a 19,4)	-5,6 (-11,6 a 2,9)	0,071
Eje corto		12,9 (10,9 a 17,4)	12,5 (9,6 a 17,7)	0,6 (-5,2 a 6,8)	1,000
VPCI					
Eje largo	2	32,2 (31,9 a n. p.)	31,7 (30,4 a n. p.)	-1,8 (-5,2 a n. p.)	0,655
Eje corto		19,8 (17,2 a n. p.)	19,9 (18,1 a n. p.)	1,1 (-2,8 a n. p.)	0,655
VPSD					
Eje largo	14	22,4 (19,0 a 24,0)	21,9 (18,1 a 23,9)	-1,6 (-8,4 a 2,6)	0,363
Eje corto		20,7 (16,8 a 21,9)	19,0 (16,7 a 21,9)	-1,9 (-11,3 a 3,1)	0,198
VPID					
Eje largo	14	18,7 (16,8 a 22,9)	19,5 (15,5 a 20,9)	-5,2 (-11,4 a 2,3)	0,140
Eje corto		16,6 (11,1 a 17,9)	16,3 (13,0 a 18,7)	2,2 (-2,5 a 9,8)	0,233

Los valores corresponden a mediana (intervalo intercuartílico). * Datos analizados con la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

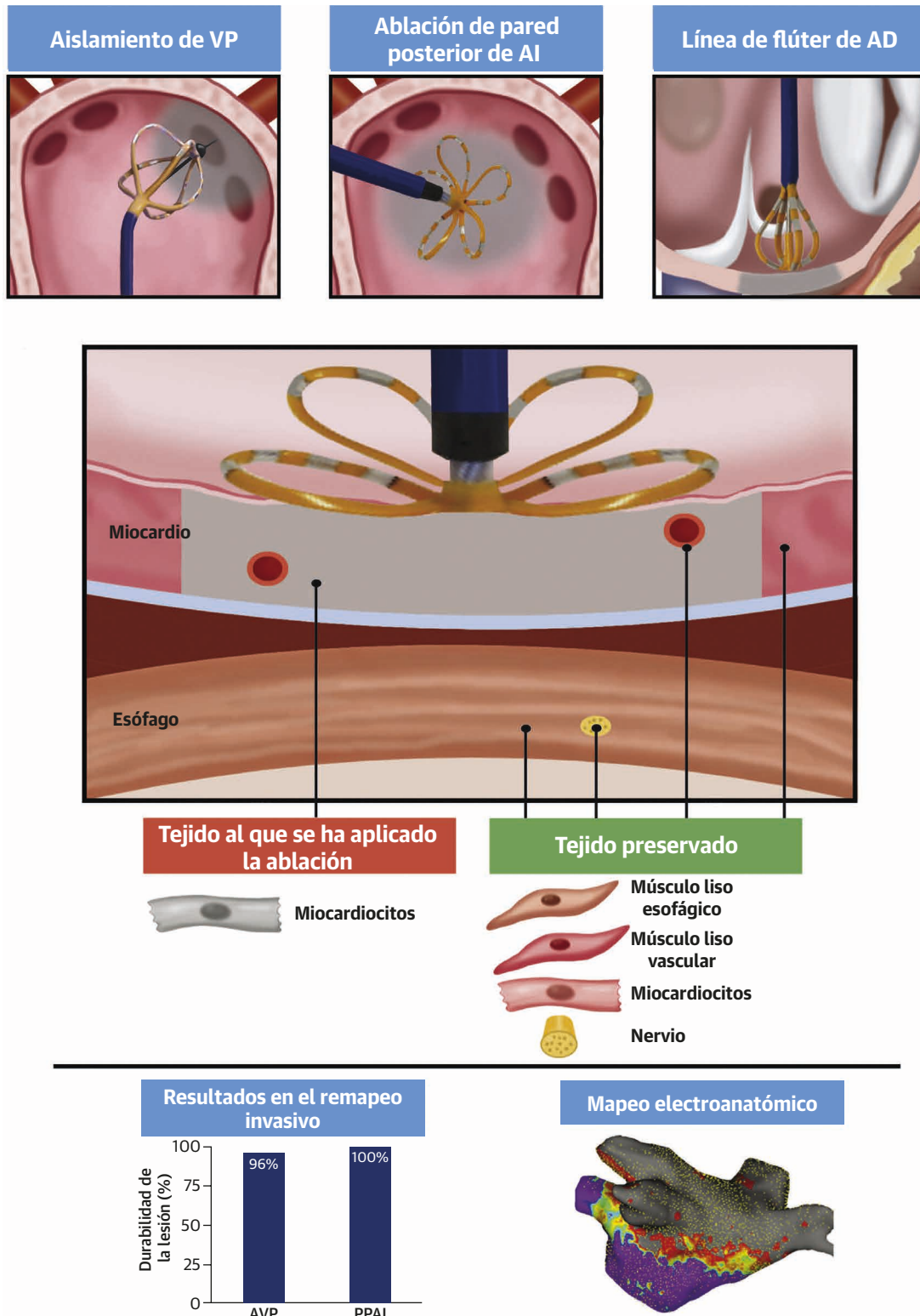
VPCI = vena pulmonar común izquierda; VPII = vena pulmonar inferior izquierda; VPSI = vena pulmonar superior izquierda; n. p. = no procede; VP = vena pulmonar; ARF = ablación por radiofrecuencia; VPID = vena pulmonar inferior derecha; VPSD = vena pulmonar superior derecha.

ESTRATEGIA DE ABLACIÓN EN LA FAper. La ACP no se ha utilizado anteriormente en la FAper. Aunque puede demostrarse que el AVP es viable con la ACP, la evidencia existente indica que una estrategia basada tan solo en el AVP puede ser deficiente para el control de la arritmia, con unas tasas elevadas de recurrencia en la FAper (11,12). Sin embargo, la cuestión de qué tipo de ablación adicional debe llevarse a cabo además del AVP sigue siendo objeto de controversia. En una estrategia de «AVP+» para tratar la FAper, hay varios candidatos para lo que puede comportar el «+». Un abordaje bajo guía de mapeo para identificar los focos de origen de la FA (por ejemplo, rotores/impulsores focales y desencadenantes distintos de las VP) es conceptualmente atractivo, pero hasta ahora las tecnologías de mapeo específicas para este fin no han dado resultado (11). Se han propuesto también diversos enfoques alternativos empíricos «basados en el substrato», como la ablación del istmo mitral, la PPAI, las conexiones entre AI y seno coronario, la OAI, etc. (12-15). Sin embargo, en los estudios en los que se han explorado estos conjuntos de lesiones han tenido factores de confusión derivados de la baja durabilidad de la lesión con la lesión térmica: por ejemplo, ¿fallan las estrategias de ablación mediante RF del istmo mitral porque el mecanismo de esta técnica es ineficaz, o fallan porque las líneas mitrales habitualmente no son duraderas y ello neutraliza todo posible beneficio por el efecto proarrítmico asociado a las brechas existentes? Para abordar esta cuestión, deberá realizarse un ensayo en el que se garantice en primer lugar la durabilidad del conjunto de lesiones evaluado, y solo entonces pasar a evaluar el resultado clínico (14). Estos estudios son difíciles de llevar a cabo porque la evaluación de la durabilidad requiere un remapeo invasivo.

FUNDAMENTO CIENTÍFICO DE LA ABLACIÓN DE LA PARED POSTERIOR. La justificación para actuar sobre la PPAI deriva en parte de su importancia inferida, dados los orígenes embriológicos comunes con los del tejido antral arritmógeno de las VP (16). Por un lado, el ensayo aleatorizado más grande nunca realizado (n = 217) de la ablación de la PPAI (POBI-AF [*Comparison of Circumferential Pulmonary Vein Isolation Alone Versus Linear Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Isolation for Catheter Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: Prospective Randomized Controlled Trial*]) llegó a la conclusión de que no había diferencias en los resultados (17). Sin embargo, en este ensayo hubo el factor de confusión de la incapacidad de garantizar la durabilidad de la lesión. De hecho, en las reintervenciones en pacientes con una recidiva, se observó invariablemente una reconexión eléctrica de la PPAI. Además, en un meta-análisis se identificaron ensayos con resultados contradictorios respecto a la ablación de la PPAI (18). Sin embargo, incluso estos investigadores afirmaron que la base teórica para la ablación de la PPAI «continúa siendo sólida y justifica una mayor evaluación», postura esta que es compartida por muchos electrofisiólogos.

Exploramos la ablación de la PPAI porque está respaldada por 2 estudios de mecanismo de acción, uno de ellos quirúrgico (HISTORIC-AF [*Hybrid STaged Operating Room and Interventional Catheter Ablation for Atrial Fibrillation*]) y el otro mediante catéter (LIBERATION [*Outcome of Atrial Fibrillation Ablation After Permanent Pulmonary Vein Antrum Isolation With or Without Proven Left Atrial Posterior Wall Isolation*]) (14,15). En el primero se evaluó una estrategia con 2 intervenciones de: 1) una herramienta de RF epicárdica toracoscópica, mínimamente invasiva, para producir una lesión en caja

ILUSTRACIÓN CENTRAL Ablación de campo pulsado para la fibrilación auricular persistente



posterior aislando todas las VP y la PPAI en bloque; 2) seguida al cabo de 1 mes de una ablación de retoque endocárdica mediante catéter de las brechas de conducción residuales. En este estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado, de 100 pacientes (un 32% de ellos con FAper, un 68% con FAper de larga evolución) se puso de manifiesto el mantenimiento del ritmo sinusal durante 1 año en el 88% de los casos.

El estudio LIBERATION fue un ensayo aleatorizado de la ablación mediante catéter percutáneo en el que se comparó el AVP solo (n = 20) con el AVP+ (n = 32), en donde el «+» incluía la ablación desde el seno coronario y las venas septales izquierdas y, de especial importancia, la ablación de la PPAI. Aunque este estudio no se limitó a la sola ablación de la PPAI, exigió un remapeo invasivo a los 3 meses para evaluar las posibles brechas en cualquier conjunto de lesiones y si se realizaba una ablación durante esta intervención de remapeo, en estos pacientes era obligatoria una nueva intervención de remapeo (es decir, una tercera intervención) para asegurar la durabilidad de la lesión. La existencia de un período sin medicación de 1 año sin taquiarritmias auriculares aumentó de tan solo el 20% con el AVP solo a un 65% en el grupo de AVP+ ($p < 0,001$). Considerados en conjunto, estos datos respaldan la hipótesis de que si se alcanzaba una ablación de la PPAI duradera, podría mejorarse también el éxito de la ablación en la FAper.

ACP DE LA PARED POSTERIOR. Después del AVP, el catéter de ACP *pentaspline* podía maniobrase mientras estaba plano a lo largo de la parte posterior de la AI en la configuración de pétalos de flor. La forma y la flexibilidad de los *splines* permitían una cobertura amplia de la pared posterior con un reposicionamiento sencillo limitado. Aunque este catéter puede usarse sin necesidad de un mapeo electroanatómico (MEA) para el AVP, en este estudio optamos por visualizarlo en el MEA además de utilizar una guía de fluoroscopia y EIC. Dado que esta integración se llevó a cabo de forma *ad hoc*, es decir, no programada en el sistema de MEA, la visualización de los *splines* del catéter no fue realmente la de su forma en pétalos real (**figura 2A**), pero la renderización fue suficiente para seguir el trayecto de las aplicaciones y garantizar una cobertura y solapamiento adecuados. El catéter *pentaspline* combinó una huella de lesión grande con aplicaciones ultracortas, liberando al operador de la pre-

ocupación por un posible daño del esófago. De hecho, encontramos un solo caso de anatomía poco habitual del *ostium* de VP (**figuras 3A y 3B**) pero pudimos realizar el aislamiento con facilidad. La APP se completó en un tiempo ≤ 10 min en la mayoría de los pacientes (14 de 24).

En comparación con los mapas de voltaje tras las intervenciones índice y de reevaluación, se observó una ablación duradera de la PPAI en todos los pacientes tratados con el catéter *pentaspline*. Sin embargo, hubo una regresión local de bajo voltaje en 3 de 21 pacientes (**figuras 4C y 4D**; Suplemento, figura 1). Al final, en el 100% de estos 21 pacientes se observó una ausencia de evidencia de conducción a través de la pared posterior. La excelente durabilidad del AVP (96%) en este estudio se suma a nuestra experiencia previa publicada con este catéter, como enfoque eficaz y seguro para abordar el AVP.

Estudiamos también el primer uso del catéter de ACP focal en el ser humano, es decir, las aplicaciones en el ICT para un bloqueo lineal de la conducción. Aparte del aislamiento lineal de la pared posterior en el segundo paciente, esta técnica tuvo una eficacia aguda del 100%. Sin embargo, la falta inicial de durabilidad (25%), observada también en las dos líneas del istmo mitral y en el aislamiento lineal de la pared posterior en el primer paciente, motivaron una modificación de la dosis, que condujo a una durabilidad manifiesta, aunque en una cohorte pequeña. Estos datos deberán llevar a la realización de futuros estudios más amplios de la ablación del ICT y la ablación lineal con una ACP focal.

SEGURIDAD. La ausencia de toda lesión esofágica en la evaluación endoscópica de todos los pacientes evaluados en este estudio resulta tranquilizadora. Es importante apreciar que la ACP se llevó a cabo en toda la AI posterior, directamente adyacente al esófago, con lo que se expuso al esófago a una dosis muy superior a la del protocolo de ablación con AVP solamente de los estudios previos en la FA paroxística. Nuestro estudio preclínico realizado con este sistema en un modelo del esófago aportó el fundamento para la confianza en el proceso clínico (5). De igual modo, la ausencia de paresia o parálisis del nervio frénico, a pesar de su activación en todos los pacientes, y la ausencia de toda estenosis de las VP son coherentes con lo indicado por estas evaluaciones recientes. La ausencia de otras complicaciones como el ictus/AIT y el taponamiento

ILUSTRACIÓN CENTRAL (continuación)

(Arriba) El catéter de ablación de campo pulsado (ACP) *multispline* permite aislar las venas pulmonares (VP) (**izquierda**) o producir una ablación de la pared posterior de aurícula izquierda (**centro**), mientras que el catéter de ACP focal se emplea para la ablación del istmo cavotricuspidé con objeto de eliminar el flúter auricular típico (**derecha**). Esto se puede hacer de un modo seguro ya que los miocardiocitos son exquisitamente sensibles a los campos eléctricos pulsados, lo cual permite una ablación preferente del miocardio, al tiempo que se preservan otras estructuras vitales, como el esófago, los vasos sanguíneos y los nervios (véase el vídeo 1). En el remapeo electrofisiológico invasivo realizado de 2 a 3 meses después de la intervención índice de ACP, hubo una tasa elevada de durabilidad de la lesión (**Abajo, izquierda**); el mapa electroanatómico muestra la durabilidad de las lesiones (**Abajo, derecha: gris** = voltaje bajo, $< 0,1$ mV). AI = aurícula izquierda; AVP = aislamiento de venas pulmonares; AD = aurícula derecha; PPAI = pared posterior de aurícula izquierda.

es importante también, teniendo en cuenta las múltiples aplicaciones de ACP realizadas. El único derrame que se produjo fue el que tuvo lugar durante un remapeo mediante RF, sin uso del sistema de ACP. Por último, el único caso de aislamiento precoz transitorio inadvertido de la OAI con posterior recuperación indica la necesidad de una evaluación cuidadosa de la colocación del catéter y los *splines* cuando están en la proximidad de estas estructuras críticas, lo cual no difiere de lo que ocurre con las modalidades de ablación actualmente existente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio se diseñó para explorar la seguridad y la viabilidad de la combinación de un AVP con una ablación de la pared posterior para abordar la FAper; de ahí el pequeño tamaño muestral y el diseño observacional del estudio. Serán necesarios nuevos ensayos más grandes para confirmar las conclusiones de nuestro estudio. Estas intervenciones las realizaron operadores experimentados, y serán precisos estudios multicéntricos más amplios para evaluar la posibilidad de generalización. La intervención de remapeo no se llevó a cabo en todos los pacientes, lo cual no es de extrañar teniendo en cuenta el carácter invasivo de las técnicas de remapeo. Sin embargo, la elevada durabilidad observada en el 64% de la cohorte en la que se aplicó el remapeo resulta alentadora. No se evaluó el bloqueo de salida de las VP y de la PPAI. Serán necesarios ensayos con criterios de valoración clínicos y una larga duración del seguimiento para evaluar la capacidad del sistema para prevenir la recurrencia de la FA. La proximidad del esófago a la PPAI llevó a realizar una endoscopia esofágica después de la ACP; no se observaron ulceraciones ni alteraciones de la motilidad, pero no se llevaron a cabo evaluaciones objetivas de la motilidad. En nuestro estudio previo del AVP mediante ACP en pacientes con FA paroxística, los resultados de la resonancia magnética cerebral fueron alentadores pero dichos resultados deberán volver a evaluarse también en futuros estudios de la ablación de la FAper con este sistema de ACP (10).

CONCLUSIONES

La ACP con el empleo de un catéter de «un solo disparo» permitió tratar de manera segura y eficaz a pacientes con FAper, incluida no sola la obtención de un AVP sino también una ablación de la PPAI. Las lesiones fueron duraderas y sientan las bases para la realización de estudios prospectivos amplios del control de la arritmia.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Vivek Y. Reddy, Helmsley Electrophysiology Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, P.O. Box 1030, New York, New York 10029. Correo electrónico: vivek.reddy@mountsinai.org. Twitter: @jskoruth.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

La ACP es una nueva modalidad de tratamiento que produce preferentemente una ablación del tejido miocárdico, con un menor riesgo de dañar estructuras adyacentes como el esófago, en comparación con la tecnología de ablación convencional. En esta primera experiencia en el ser humano con el empleo de un catéter *pentaspline* en pacientes con FA persistente, la ACP produjo una ablación segura, eficaz y duradera, según lo indicado por evaluación de remapeo auricular invasivo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos multicéntricos grandes para comparar la seguridad, eficacia y resultados clínicos a largo plazo de la ACP en comparación con las técnicas de ablación convencionales en pacientes con FA persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:734-8.
2. van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, Vink A, Doevendans PA, Wittkamp FH. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. *Heart Rhythm* 2015; 12:1838-44.
3. Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Preclinical evaluation of pulsed field ablation: electrophysiological and histological assessment of thoracic vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12:e007781.
4. Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: proof of feasibility in a chronic porcine model. *Heart Rhythm* 2019;16: 754-64.
5. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed field ablation vs radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008716.
6. Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation. *Europace* 2020;22:434-9.
7. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374: 2235-45.
8. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1350-60.
9. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation. *J Am Coll Cardiol* EP 2018;4: 987-95.
10. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:315-26.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14:e275-444.

12. Reddy VY, Neuzil P, Peichl P, et al. A lattice-tip temperature-controlled radiofrequency ablation catheter: durability of pulmonary vein isolation and linear lesion block. *J Am Coll Cardiol EP* 2020;6:623-35.
13. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with long-standing persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1929-40.
14. Bai R, Di Biase L, Mohanty P, et al. A proven isolation of the pulmonary vein antrum with without left atrial posterior wall isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:132-40.
15. Muneretto C, Bisleri G, Rosati F, et al. European prospective multicentre study of hybrid thoracoscopic and transcatheter ablation of persistent atrial fibrillation: the HISTORIC-AF trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:740-5.
16. Douglas YL, Jongbloed MR, Deruiter MC, Gittenberger-de Groot AC. Normal and abnormal development of pulmonary veins: state of the art and correlation with clinical entities. *Int J Cardiol* 2011;147:13-24.
17. Lee JM, Shim J, Park J, et al. The electrical isolation of the left atrial posterior wall in catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2019;5:1253-61.
18. Thiagarajah A, Kadhim K, Lau DH, et al. Feasibility, safety, and efficacy of posterior wall isolation during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007005.

PALABRAS CLAVE ablación percutánea, esófago, fibrilación auricular persistente, pared posterior, ablación de campo pulsado, aislamiento de venas pulmonares

 **APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas, una figura y un vídeo complementarios en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Felipe Bisbal

Electroporación en fibrilación auricular persistente: más allá de las venas pulmonares

Felipe Bisbal, MD, PhD, FESC ^{1,2}

La ablación de fibrilación auricular (FA) mediante el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (AVP) es actualmente y de forma incuestionable el pilar del tratamiento invasivo de la FA, teniendo como objetivo proporcionar un alivio sintomático y, en algunos subgrupos, mejorar el pronóstico vital (1,2). Sin embargo, este procedimiento no está exento de complicaciones, estando en parte asociadas a la energía utilizada para crear la lesión. Las energías utilizadas en este contexto inducen un daño térmico en el miocardio, siendo las más habituales la radiofrecuencia y la crioterapia. Es importante destacar que se trata de energías sin selectividad tisular que exponen a un riesgo de lesionar estructuras extracardiacas adyacentes, siendo este efecto difícilmente predecible. En el ámbito de la ablación de FA, las estructuras extracardiacas más susceptibles son el esófago y los nervios frénico y, en menor medida, el vago. La afectación esofágica puede presentarse de forma variable, incluyendo formas leves de afectación exclusiva de la mucosa (eritema), úlceras y lesiones fistulizantes como forma más grave, incluyendo la fístula atrioesofágica, asociada con una alta letalidad. La parálisis frénica por la lesión directa del nervio presenta un pronóstico distinto en función de la energía utilizada: la inducida por crioterapia es más frecuente y se asocia a una elevada probabilidad de recuperación, en cambio la producida por radiofrecuencia es menos frecuente, pero en general permanente.

Por este motivo se ha reconocido la necesidad de implementar fuentes de energía alternativas capaces de lesionar selectivamente el tejido miocárdico y eliminar así los riesgos de daño colateral. En este sentido, la ablación por campos electromagnéticos pulsados (PFA de sus siglas en inglés *Pulse Field Ablation*) ha emergido como una tecnología muy prometedora, al permitir lesionar tejido miocárdico preservando estructuras adyacentes. La PFA

produce una lesión no térmica basada en la administración de pulsos controlados (microsegundos) de corriente continua de alta energía (>1500 voltios) que provocan una permeabilización de la membrana mediante la creación de microporos a escala nanométrica. En función de la duración, frecuencia e intensidad de los pulsos se consigue una permeabilización reversible o irreversible, derivando esta última en la apoptosis debido a la incapacidad para mantener la homeostasis celular (electroporación irreversible). En comparación con otros tejidos, el miocardio es especialmente sensible a la electroporación, lo que permite provocar un daño selectivo y permanente sin afectar a estructuras vasculares y nerviosas cardíacas ni a otros órganos vecinos.

La utilización de la corriente continua como energía de ablación en electrofisiología no es nueva; ya en la década de los 80 se utilizó para ablacionar el nodo auriculoventricular y taquicardias supraventriculares (3). Sin embargo, la administración de pulsos prolongados de alta energía (fulguración) conllevaba un riesgo elevado de daños colaterales, lo que derivó en su progresivo abandono en pro de la radiofrecuencia. La PFA ha sido utilizada desde entonces como tratamiento coadyuvante de tumores sólidos y no ha sido hasta su reaparición en un estudio de modelo animal de 2007 que ha vuelto a despertar interés en el ámbito de la electrofisiología (4). Tras la demostración en estudios preclínicos de la selectividad tisular de la lesión, un primer estudio de viabilidad en humanos mostró que la electroporación era una tecnología factible y segura para conseguir el AVP (5). Poco después, el mismo grupo publicó los resultados de la cohorte IMPULSE de 81 pacientes con FA paroxística (incluyendo la cohorte de su estudio previo) en el que se observó que la PFA conseguía el AVP en todos los pacientes sin efectos adversos específicamente relacionados con esta tecnología (6). Si bien se ha incrementado

1 Institut del Cor (iCor), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España. 2 CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Conflictos de interés: no declara

significativamente la durabilidad del AVP por radiofrecuencia cuando se aplica un protocolo optimizado de contigüidad y calidad de lesión (protocolo CLOSE), (7) el estudio de Reddy *et al* ha logrado demostrar una durabilidad del aislamiento eléctrico sin precedentes, llegando a ser del 100% a los 3 meses del procedimiento índice tras la optimización de los pulsos (bifásicos ~1800-2000V).

En este número de *JACC*, (8) Reddy y colaboradores presentan el estudio PersAFOne, que complementa su trabajo previo en FA paroxística, y que evalúa la de viabilidad de la PFA (FaraPulse Inc., California, EUA) para aislar eléctricamente la pared posterior de la aurícula izquierda y crear una línea en el istmo cavotricuspídeo (ICT) como abordaje complementario al AVP en pacientes con FA persistente en 2 centros europeos (Croacia y República Checa). Se trata de un estudio prospectivo, de un solo brazo, realizado en 25 individuos con FA persistente en los que se realizó AVP en todos ellos, aislamiento de la pared posterior en 24 y línea en el ICT en 13. El flujo de trabajo es similar al publicado en los estudios previos en FA paroxística del mismo grupo, sobre el que se añaden aplicaciones adicionales guiadas por ecografía intracardiaca en la pared posterior (con el mismo catéter multielectrodo) y en el ICT (con catéter focal específico). Al tratarse del primer estudio que desarrolla este nuevo abordaje, los investigadores modifican la técnica (*box vs debulking*) y los parámetros de ablación (aumento progresivo de energía) a lo largo de la serie en un claro ejemplo de “*learning while burning*”, propio de las fases iniciales de estudios de prueba de concepto. Los autores comunican un AVP y de pared posterior agudo (bloqueo de entrada evaluado por mapa de voltaje), así como bloqueo bidireccional del ICT, en el 100% de los casos. Se realizó una comprobación invasiva en 22 individuos a los ~3 meses post-ablación, demostrándose persistencia del aislamiento en el 96% de las venas pulmonares y en el 100% de la pared posterior (únicamente mediante bloqueo de entrada). Se trata pues de un estudio de seguridad y viabilidad técnica que muestra la factibilidad de aislar la pared posterior y conseguir bloqueo del ICT mediante electroporación.

Los autores hacen énfasis en la necesidad de crear lesiones adicionales en pacientes con FA persistente, especialmente el aislamiento de la pared posterior, pese a que no se ha podido demostrar de forma consistente un beneficio adicional sobre el AVP (9). Una de las posibles explicaciones a estos resultados es la falta de reproducibilidad y durabilidad del aislamiento en todos los pacientes, muy probablemente debido a una limitación puramente técnica. Cabe destacar que el hecho de lesionar todo el tejido miocárdico de la pared posterior (*debulking*), como el presentado en este estudio de Reddy, puede ofrecer ciertas ventajas frente al aislamien-

to eléctrico basado en líneas de ablación en techo y suelo auricular (*box posterior*), ya que reduciría el riesgo de “reactivación eléctrica” debido a un *gap* único en una de las líneas. Este hecho, juntamente con la teórica capacidad de la PFA para generar lesión transmural, podría permitir la eliminación de los componentes epicárdicos de la pared posterior como el haz septo-pulmonar, que suponen uno de los grandes obstáculos frente a su aislamiento. Por contra, los autores comunican una regresión de la lesión de la pared posterior evaluada por voltaje en un pequeño número de pacientes (3/21). Este fenómeno podría estar en relación con una lesión incompleta (insuficiente contacto catéter-tejido, insuficiente energía, etc.) o bien con una reconexión de fibras epicárdicas. Por tanto, desde el punto de vista teórico, la PFA podría resolver muchas de las limitaciones actuales para conseguir el aislamiento reproducible y duradero de la pared posterior; sin embargo, son necesarios estudios que confirmen la transmuralidad de la lesión mediante mapeo epicárdico y, más importante aún, estudios aleatorizados que demuestren la superioridad clínica de su aislamiento.

Por otro lado, la aparente selectividad tisular de la PFA supone una ventaja incuestionable en términos de seguridad, pero podría a su vez limitar la eficacia clínica. Existe una evidencia creciente sobre el papel de los plexos ganglionares paracardiacos en la génesis y perpetuación de la FA (10). Se ha sugerido que la eficacia de la ablación antral de las venas pulmonares puede no depender enteramente de su aislamiento eléctrico sino que, en parte, puede estar en relación a la denervación de los plexos nerviosos que ocurre de forma colateral (11,12). En este sentido, la incapacidad de la PFA para lesionar el tejido nervioso paracardiaco podría limitar su beneficio clínico en comparación con otras fuentes de energía y por ello, más allá de la demostración de la eficacia aguda (aislamiento intra-procedimiento), es necesario diseñar ensayos clínicos que comparen la eficacia clínica a largo plazo del AVP entre las técnicas actuales y la electroporación.

La limitada evidencia sobre PFA que existe hasta el momento sugiere un perfil de seguridad favorable en el contexto de la FA; sin embargo, varias cuestiones siguen sin respuesta. Los autores reportan un caso de aislamiento inadvertido de orejuela izquierda. Una de las potenciales ventajas como la rapidez con la que se genera una lesión irreversible en un amplio territorio puede ser también uno de los mayores peligros y debe alertar a los operadores sobre las posibles consecuencias de una manipulación inadecuada, dado el escaso margen de maniobra una vez iniciada la aplicación. Durante la ablación del ICT con el catéter focal (geometría ovoide) existiría el riesgo teórico de lesionar el área auricular septal en caso de un pequeño desplazamiento imprevisto del catéter, pudiendo dañar el sistema de conducción. Otra de las

grandes cuestiones sobre la PFA, reconocida por los propios autores en las limitaciones del estudio, es la falta de datos sobre el riesgo de fenómenos embólicos cerebrales asintomáticos. Es urgente disponer de información sobre el perfil embólico de esta nueva tecnología antes de avanzar hacia estudios de eficacia clínica.

Pese a las limitaciones de este trabajo de prueba de concepto, los autores merecen un reconocimiento por contribuir al avance de las técnicas de ablación en pacientes con FA persistente. A partir de ahora es necesario buscar respuestas a las incógnitas que se plantean: ¿es la PFA la tecnología más segura de ablación en aurícula izquierda? ¿es capaz la PFA de aumentar la reproducibilidad y la persistencia del AVP comparado con el estándar actual de radiofrecuencia punto a punto/criobalón?

¿podrá la PFA demostrar el beneficio clínico del aislamiento de la pared posterior y mejorar la recurrencia arrítmica? Sin duda esta tecnología supone un salto sin precedentes en el campo de la ablación de FA, con un perfil de seguridad y eficacia prometedores; pero habrá que ser pacientes y cautelosos, ya que todavía son necesarios datos favorables provenientes de ensayos clínicos multicéntricos, controlados y aleatorizados antes de abrirle la puerta de nuestros laboratorios.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Institut del Cor (iCor) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Teléfono: +34 93 497 83 98. Fax: +34 93 497 89 39. Email: f.bisbalvb@gmail.com. Twitter: @bisbal_EP

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2020 (DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612)
2. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:417-427.
3. Haissaguerre M, Warin JF, D'Ivernois C, Le Métayer PH, Montserrat P. Fulguration for AV nodal tachycardia: results in 42 patients with a mean follow-up of 23 months. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990;13:2000-2007.
4. Lavee J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum* 2007;10:E162-7.
5. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4:987-995.
6. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:315-326.
7. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019;5:295-305.
8. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:1068-1080.
9. Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1812-1822.
10. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2014;114:1500-1515.
11. Scherschel K, Hedenus K, Jungen C, et al. Impact of the ablation technique on release of the neuronal injury marker S100B during pulmonary vein isolation. *Europace* 2020;22:1502-1508.
12. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Supervivencia a largo plazo tras la revascularización quirúrgica o percutánea en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria multivaso



Derrick Y. Tam, MD, PhD,^{a,b} Christoffer Dharma, MSc,^c Rodolfo Rocha, MD, PhD,^d Michael E. Farkouh, MD,^e Husam Abdel-Qadir, MD, PhD,^{b,c,f} Louise Y. Sun, MD, SM,^g Harindra C. Wijeyesundera, MD, PhD,^{b,h} Peter C. Austin, PhD,^c Jacob A. Udell, MD, MPH,^{b,c,e,f} Mario Gaudino, MD,ⁱ Stephen E. Fremes, MD, MSc,^{a,*} Douglas S. Lee, MD, PhD^{b,c,e,*}

RESUMEN

ANTECEDENTES Continúa habiendo una escasez de evidencia basada en estudios de observación de la práctica clínica real en los que se compare la intervención coronaria percutánea (ICP) con la cirugía de revascularización coronaria (CABG) en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria (EC) multivaso.

OBJETIVOS En este estudio se compararon los resultados a corto y largo plazo de la ICP en comparación con los de la CABG en pacientes con diabetes.

MÉTODOS Se vincularon bases de datos clínicas y administrativas de Ontario (Canadá) para obtener los registros de todos los pacientes con diabetes y signos angiográficos de una EC de 2 o 3 vasos que fueron tratados con una ICP o con CABG aislada entre los años 2008 y 2017. Se llevó a cabo un emparejamiento por puntuación de propensión en una relación 1:1 para tener en cuenta las diferencias existentes en la situación inicial. Se comparó la mortalidad por cualquier causa y la variable de valoración combinada formada por el infarto de miocardio, la nueva revascularización, el ictus y la muerte (designada como eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores [MACCE]) en los dos grupos emparejados con el empleo de una prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada y un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS Un total de 4519 y 9716 pacientes fueron tratados con ICP y CABG, respectivamente. En el conjunto de la población, antes de aplicar el emparejamiento, los pacientes tratados con CABG tenían una edad significativamente inferior (65,7 años frente a 68,3 años), era más probable que fueran hombres (78% frente a 73%) y tenían una EC más grave. El emparejamiento mediante puntuación de propensión basado en 23 covariables iniciales produjo un total de 4301 parejas bien igualadas. No hubo diferencias en la mortalidad precoz entre la ICP y la CABG (2,4% frente a 2,3%; $p = 0,721$) después del emparejamiento. La mediana y el máximo del seguimiento fueron de 5,5 y 11,5 años, respectivamente. La mortalidad por cualquier causa (*hazard ratio* [HR]: 1,39; IC del 95%: 1,28 a 1,51) y el total de MACCE (HR: 1,99; IC del 95%: 1,86 a 2,12) fueron significativamente mayores con la ICP en comparación con la CABG.

CONCLUSIONES En los pacientes con una EC multivaso y diabetes, la CABG se asoció a una mejora de la supervivencia a largo plazo y de la ausencia de MACCE en comparación con la ICP. (J Am Coll Cardiol 2020;76: 1153-64) © 2020 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDivision of Cardiac Surgery, Department of Surgery, Schulich Heart Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^bInstitute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto,

Los ensayos clínicos realizados a finales de la década de 1990 y comienzos de la de 2000, en los que se comparó la intervención coronaria percutánea (ICP) con la cirugía de revascularización coronaria (CABG) pusieron de manifiesto mejores resultados con la CABG en los pacientes con diabetes en los análisis de subgrupos realizados *post hoc*. El ensayo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization*) puso de manifiesto un beneficio en cuanto a mortalidad con la CABG en comparación con la angioplastia con balón, mientras que el ensayo ARTS-I (*Arterial Revascularization Therapy Study*) mostró una incidencia superior de nuevas revascularizaciones con la ICP en comparación con la CABG (1,2). Los análisis de subgrupos del ensayo BARI-2D indicaron que los pacientes con diabetes a los que se practicaba una revascularización quirúrgica sufrieron menos eventos adversos cardíacos mayores que los pacientes en los que se utilizó un tratamiento médico (3). De forma análoga, un análisis de subgrupo de los pacientes con diabetes del estudio SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*) puso de manifiesto una reducción tanto de las nuevas revascularizaciones como de los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) con la CABG en comparación con la ICP (4).

El ensayo FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Diseases*) se diseñó para comparar la ICP realizada con el empleo de *stents* farmacológicos con la CABG en pacientes con diabetes y una EC multivascular (5). Se incluyó en la aleatorización del ensayo a

1900 pacientes con diabetes a los que se asignó una intervención de ICP con *stents* farmacológicos o bien una intervención de CABG, y se observó un beneficio en cuanto a la mortalidad y una reducción del riesgo de infarto de miocardio no mortal favorables a la CABG. El ensayo FREEDOM condujo a un cambio en las recomendaciones de las guías de 2014 de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* respecto a la revascularización de la cardiopatía isquémica estable, por cuanto se indicaba que los pacientes con diabetes y una EC compleja de 2 o 3 vasos y con afectación de la arteria descendente anterior izquierda (DAI), que eran buenos candidatos quirúrgicos, debían ser tratados con CABG (2012: clase IIa, nivel de evidencia: B a 2014: clase I, nivel de evidencia: B) (6). En 2014 se hicieron también recomendaciones similares en la guía europea de la *European Society of Cardiology* y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, asignando un nivel de la evidencia superior a la recomendación de la CABG con preferencia a la ICP en los pacientes con diabetes y enfermedad multivascular (clase I, nivel de evidencia: A) (7). Recientemente, el estudio de seguimiento del ensayo FREEDOM ha puesto de manifiesto una mejora de la supervivencia con la CABG tras una media de seguimiento de 7,5 años en la cohorte inicial del estudio FREEDOM (8).

A pesar de la evidencia clara obtenida en ensayos clínicos aleatorizados que respalda el empleo de la CABG con preferencia a la ICP en los pacientes con diabetes y

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CABG = cirugía de revascularización coronaria

CIHI-DAD = *Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database*

DAI = descendente anterior izquierda

DRA = diferencia de riesgo absoluta

EC = enfermedad coronaria

HR = *hazard ratio*

IC = intervalo de confianza

ICP = intervención coronaria percutánea

MACCE = eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores

Ontario, Canadá; ^cICES, Toronto, Ontario, Canadá; ^dDivision of Cardiac Surgery, Department of Surgery, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^eDivision of Cardiology, Department of Medicine, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^fDivision of Cardiology, Department of Medicine, Women's College Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^gDepartment of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Ottawa Heart Institute; ICES, Ottawa, Ontario, Canadá; School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canadá; ^hDivision of Cardiology, Department of Medicine, Schulich Heart Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; y el ⁱDepartment of Cardiothoracic Surgery, Weill Cornell Medical College, Nueva York, Nueva York. *Los Dres. Fremes y Lee contribuyeron por igual en este trabajo. Este estudio contó con el apoyo de una Foundation Grant de los Canadian Institutes of Health Research (subvención número FDN 148446). Las opiniones, resultados y conclusiones que se presentan son los de los autores y no se pretende dar a entender ni debe inferirse aval alguno por parte del Ministerio de Salud y Cuidados a Largo Plazo ni del ICES. Algunas partes de este material se basan en datos e informaciones recopiladas y presentadas por el CIHI. Sin embargo, los análisis, conclusiones, opiniones y declaraciones que se expresan aquí son los de los autores y no necesariamente los del CIHI. El Dr. Tam contó con el apoyo de una beca de formación del CIHR. El Dr. Rocha cuenta con el apoyo de la Black Family Foundation Fellowship Award. El Dr. Farkouh ha recibido subvenciones de investigación de Amgen, Novo Nordisk y Novartis. El Dr. Abdel-Qadir ha formado parte del comité de validación de variables de valoración del ensayo THEMIS financiado por AstraZeneca. El Dr. Austin cuenta con el apoyo de un Mid-Career Investigator Award de la Heart and Ictus Foundation. El Dr. Fremes cuenta con el apoyo de la Bernard S. Goldman Chair in Cardiovascular Surgery. La Dra. Sun cuenta con el apoyo de la University of Ottawa Heart Institute Research Corporation y la Tier 2 Clinical Research Chair in Big Data and Cardiovascular Outcomes de la University of Ottawa. El Dr. Lee cuenta con el apoyo de una Mid-Career Investigator Award de la Heart and Ictus Foundation; y ocupa la Ted Rogers Chair in Heart Function Outcomes, una cátedra conjunta de Universidad y Hospital de la University of Toronto y la University Health Network. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 17 de marzo de 2020; original revisado recibido el 2 de junio de 2020, aceptado el 16 de junio de 2020.

enfermedad multivaso, continúa sin estar claro si la eficacia observada en los ensayos clínicos aleatorizados se traduce en una efectividad comparativa en la población más heterogénea de la práctica clínica real. El objetivo de este estudio fue comparar el criterio de valoración principal consistente en la mortalidad a largo plazo y el criterio de valoración secundario formado por la combinación de MACCE a largo plazo a nivel poblacional con la ICP frente a la CABG en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria (EC) multivaso.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Llevamos a cabo un análisis retrospectivo de los registros de todos los pacientes de Ontario (Canadá) en los que se realizó una coronariografía invasiva entre el 1 de octubre de 2008 y el 31 de diciembre de 2018 y que posteriormente fueron tratados con una revascularización mediante CABG o ICP en un plazo de 90 días tras la coronariografía de cualificación para el estudio (coronariografía índice). Se vincularon los registros clínicos de todos los pacientes a los que se practicó una coronariografía, una intervención de CABG o una ICP con los de múltiples bases de datos de salud poblacional, con el empleo de los números de tarjeta sanitaria del ICES con encriptación a nivel de paciente. Al tratarse de una entidad incluida en la ley de protección de la información personal de salud (*Personal Health Information Protection Act*) de Ontario, el ICES puede obtener, elaborar y conservar registros, así como vincular y analizar datos de salud individuales sin necesidad de obtener el consentimiento de cada uno de los pacientes individuales. Por consiguiente, pudimos estudiar a todos los pacientes a los que se practicaron estas intervenciones de revascularización sin que hubiera un sesgo de participación. El empleo de los datos en este proyecto fue autorizado según lo establecido en el apartado 45 de la *Personal Health Information Protection Act*, que no requiere un examen por parte de un comité de ética de investigación. Estas bases de datos se vincularon con el empleo de los identificadores únicos codificados y se analizaron en el ICES.

ORIGEN DE LOS DATOS. De manera similar a lo realizado en estudios previos, se obtuvieron los registros de coronariografías del *CorHealth Ontario Registry* (9,10). Se obtuvieron los parámetros demográficos iniciales del *CorHealth Registry*, de la *Canadian Institute for Health Information-Discharge Abstract Database* (CIHI-DAD) o mediante algoritmos anteriormente validados cuando así procedía (11). Se determinaron las hospitalizaciones y los diagnósticos principales de ingreso a través de la CIHI-DAD, con el empleo de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición, según lo

descrito con anterioridad (12). Las muertes se determinaron con el empleo de la *Registered Persons Database*, que incluye información sobre el estado vital de todos los habitantes de Ontario. Las muertes intrahospitalarias se determinaron con una combinación de la *Registered Persons Database* y la CIHI-DAD. Las solicitudes de reembolso de los médicos respecto a las intervenciones se determinaron con el empleo de la base de datos de facturación del *Ontario Health Insurance Plan*. Se utilizó la *Ontario Diabetes Database* para identificar a los pacientes con diabetes, según lo descrito con anterioridad (12). Utilizamos los datos del censo de *Statistics Canada* para determinar la información sociodemográfica basada en la mediana de ingresos de los individuos del vecindario, para utilizarla como indicador indirecto de la posición socioeconómica.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y VINCULACIÓN DE LOS DATOS. La estenosis coronaria significativa en la base de datos angiográfica CorHealth se definió como la $\geq 70\%$ para todas las arterias coronarias, con la excepción del tronco coronario izquierdo, en el que se consideró significativa una estenosis que fuera $\geq 50\%$ (9). En nuestro análisis principal incluimos tan solo a los pacientes con una diabetes preexistente y una EC multivaso significativa, que se definió de la siguiente forma: afectación de 2 vasos consistentes en la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) y o bien la arteria circunfleja o bien la arteria coronaria derecha; o afectación de 3 vasos consistentes en la DAI, la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha. Se excluyó del análisis principal a los pacientes con una afectación significativa del tronco coronario izquierdo con objeto de mantener la coherencia con los criterios de inclusión de la anatomía coronaria del ensayo FREEDOM, pero se incluyó a estos pacientes en un análisis secundario destinado a examinar a robustez de los resultados obtenidos. En los pacientes con > 1 coronariografía, utilizamos la primera en la que se observara 1 de los patrones de afectación antes indicados como coronariografía índice.

Dado que los pacientes podían haber sido tratados con una revascularización después de transcurrido algún tiempo tras la coronariografía (por ejemplo, a causa de la necesidad de una consulta quirúrgica o de intervencionismo después de una coronariografía realizada de forma electiva), asignamos a la cohorte de CABG a los pacientes a los que se practicó una CABG en un plazo de 90 días tras la coronariografía y asignamos a la cohorte de ICP a los pacientes a los que se practicó una ICP en un plazo de 90 días; y tomamos como intervención índice la primera de estos tratamientos que se hubiera realizado. Se consideró que los pacientes a los que no se practicó una intervención de CABG o de ICP en un plazo de 90 días habían sido tratados médicamente, por lo que fueron excluidos

del análisis. Se excluyó a los pacientes en los que se llevó a cabo de forma simultánea otra operación cardíaca (por ejemplo, intervenciones valvulares o cirugía aórtica) así como a aquellos a los que se practicó un reemplazo valvular transaórtico después de la CABG o la ICP índices, con objeto de asegurar que los pacientes fueran comparables por lo que respecta al riesgo de la intervención. En todos los casos, excluimos a los pacientes con antecedentes previos de operaciones de cirugía cardíaca utilizando un examen retrospectivo de los 20 años previos a la fecha de la intervención índice, con objeto de identificar a los pacientes a los que se había practicado una operación previa de cirugía cardíaca en la base de datos CIHI-DAD y en el registro de cirugía cardíaca CorHealth y a los pacientes a los que se había practicado una intervención de ICP 6 meses antes de la coronariografía índice con el empleo de los datos de la base de datos CIHI-DAD y del registro de ICP CorHealth. Por último, excluimos a los pacientes con *shock* cardiogénico, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y a los que fueron tratados con intervenciones de urgencia o de rescate ya que estos pacientes son tratados principalmente con una ICP y tienen un riesgo de mortalidad elevado.

RESULTADOS INICIALES. Examinamos en primer lugar la mortalidad a 30 días, definida como la muerte ocurrida en el hospital o en un plazo de 30 días tras la intervención de revascularización índice (ICP/CABG). Se obtuvo la información relativa a los eventos tempranos no mortales, incluidas las complicaciones intrahospitalarias de infarto agudo de miocardio e ictus de nueva aparición diagnosticados clínicamente, a partir de la base de datos CIHI-DAD.

RESULTADOS A LARGO PLAZO. La evaluación de los resultados a largo plazo incluyó todos los eventos observados desde la intervención índice (definida como la fecha de la ICP o la CABG) hasta el último seguimiento llevado a cabo el 31 de marzo de 2020. Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento de como mínimo 1 año; el seguimiento máximo fue de 11,5 años. El criterio de valoración principal de nuestro estudio fue la mortalidad por cualquier causa a largo plazo. Los criterios de valoración secundarios fueron los MACCE así como cada uno de sus componentes (nuevo ingreso en el hospital por infarto de miocardio, ictus o una nueva revascularización) a largo plazo. Dado que existía la posibilidad de que las intervenciones de revascularización se hubieran realizado en etapas, las ICP de un nuevo vaso (es decir, un vaso en el que no se hubiera implantado antes un *stent*) realizadas en un plazo de 90 días tras la ICP índice no se contabilizaron como una nueva intervención de revascularización. Las nuevas ICP se clasificaron en función del vaso diana de la intervención (un vaso con una ICP previa, una ICP después de una intervención de CABG, o una

ICP de un nuevo vaso). Sin embargo, si la ICP se realizaba en el mismo vaso o si la CABG se realizaba después de una ICP índice, estos tratamientos se consideraron una nueva intervención de revascularización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. En primer lugar, se compararon las características iniciales de los pacientes tratados con CABG con las de los tratados con una ICP en el conjunto de la muestra. Se utilizó la prueba de *t* de Student para las variables continuas de distribución normal; se empleó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas de distribución no normal; y se usó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas. Se llevó a cabo un emparejamiento mediante puntuación de propensión para tener en cuenta las diferencias iniciales existentes en las características de los pacientes entre el grupo de ICP y el grupo de CABG, con objeto de reducir al mínimo los factores de confusión. La puntuación de propensión de cada paciente se calculó con el empleo de un modelo de regresión logística multivariable, en el que se realizó una regresión de la intervención practicada (ICP frente a CABG) respecto a 23 características iniciales que podrían influir en la elección de la intervención o que tenían un valor pronóstico importante para los resultados evaluados. Estas características iniciales fueron las siguientes: edad, sexo, fragilidad, comorbilidades cardíacas, enfermedad pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, cáncer, demencia, función renal, clase funcional de la *Canadian Cardiovascular Society* y de la *New York Heart Association*, función ventricular izquierda, extensión de la EC e indicadores indirectos sustitutivos de la posición socioeconómica (quintil de ingresos del vecindario y residencia en zona rural). Se emparejó a los sujetos mediante el logit de la puntuación de propensión, utilizando un algoritmo de igualación «avaro» (*greedy*) 1:1 con el vecino más próximo *greedy* con una distancia de calibrador de 0,2 veces la DE del logit de la puntuación de propensión (13). Se evaluó el éxito de la igualación mediante el cálculo de la diferencia media estandarizada (DME) de cada covariable, con un valor de corte de 0,10 para indicar un equilibrio aceptable (14). Se compararon los eventos tempranos de las 2 cohortes con el empleo de la prueba de McNemar para los parámetros binarios y de la prueba de *t* de Student y la prueba de rango con signo de Wilcoxon para las variables continuas de distribución normal y no normal, respectivamente. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Por lo que respecta a la mortalidad y los MACCE a largo plazo, se realizó un análisis de tiempo hasta el evento con el empleo de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en la muestra emparejada, utilizando una prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada según los pares igualados para evaluar la igualdad de las

curvas de supervivencia calculadas (15). Además, se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) para causas específicas con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incorporaba un estimador de la varianza de tipo *sandwich* robusto para tener en cuenta que los datos estaban emparejados. Se comprobó que ello conducía a estimaciones más exactas del EEM en comparación con lo obtenido con la estimación convencional de verosimilitud máxima de los EEM (16). Para cada uno de los componentes de los MACCE (infarto de miocardio tardío, ictus y nueva revascularización), calculamos las funciones de incidencia acumulada para determinar la incidencia de estos eventos teniendo en cuenta la muerte como riesgo competidor. En la muestra emparejada, se utilizó un modelo de riesgos de subdistribución de Fine-Gray para realizar una regresión de la variable de valoración respecto a la única variable que indicaba el tipo de tratamiento (17). En ambos modelos se utilizaron estimadores de la varianza robustos para el cálculo de los EEM.

Para las variables de valoración con < 6 eventos por grupo, la legislación sobre privacidad impidió la notificación del número real de eventos. En vez de ello, presentamos las diferencias de riesgo absoluto (DRA) entre la ICP y la CABG, lo cual cumplía la legislación sobre privacidad de Ontario. Todas las curvas se truncaron a los 8 años debido al bajo número de pacientes en riesgo en ese punto temporal.

ANÁLISIS SECUNDARIO. En nuestro análisis principal se excluyó a los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo ya que estos pacientes fueron excluidos en el análisis del ensayo FREEDOM. Llevamos a cabo un análisis secundario en el que se compararon los resultados obtenidos en los pacientes incluyendo los que tenían una afectación del tronco coronario izquierdo. Así pues, la cohorte del análisis secundario incluyó la afectación aislada del tronco coronario izquierdo, la afectación del tronco coronario izquierdo con una enfermedad de 1 o 2 vasos, la enfermedad de 2 o 3 vasos y la enfermedad de 3 vasos con afectación del tronco coronario izquierdo para la variable de valoración principal consistente en la mortalidad a largo plazo.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En una serie de análisis de sensibilidad, excluimos a los pacientes con un mayor riesgo para la ICP o para la CABG, con objeto de evaluar la robustez de nuestro análisis principal de la mortalidad a largo plazo. Concretamente, excluimos a los pacientes a los que se practicó una ICP después de una intervención de cirugía cardíaca, ya que estos pacientes podrían ser considerados posibles casos de rechazo de tratamiento quirúrgico, a los pacientes con un diagnóstico inicial de síndrome coronario agudo (es decir, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable) y a los

pacientes con una enfermedad renal grave que necesitaban diálisis. Se compararon las características iniciales, y la variable de valoración principal de supervivencia a largo plazo se comparó según lo descrito con anterioridad. Se llevaron a cabo otros dos análisis de sensibilidad para examinar la robustez temporal de los análisis de la variable de valoración principal. En el primer análisis de sensibilidad, se excluyó a los pacientes a los que se practicó una ICP con implante de un stent metálico sin recubrimiento. En el segundo análisis de sensibilidad, realizamos una igualación exacta respecto al año de la intervención, de tal manera que solamente se emparejaron pacientes tratados en el mismo año, con objeto de tener en cuenta las posibles diferencias debidas al período de tratamiento.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTADOS

ANÁLISIS PRINCIPAL CON EMPAREJAMIENTO. Hubo un total de 4519 pacientes en el grupo de ICP y 9716 pacientes en el grupo de CABG (Suplemento, figura 1). Se observaron diferencias significativas en características iniciales importantes entre las cohortes de ICP y de CABG antes del emparejamiento por puntuación de propensión (tabla 1; Suplemento, figura 2). Los pacientes tratados con una ICP eran de mayor edad, incluían un mayor porcentaje de mujeres y tenían una carga de comorbilidades superior, pero presentaban menos vasos coronarios afectados. El emparejamiento mediante puntuación de propensión respecto a 23 covariables iniciales produjo 4301 pares de pacientes (es decir, un 95% de los pacientes tratados con una ICP fueron emparejados con un paciente tratado con una intervención de CABG) que estaban bien igualados con diferencias medias estandarizadas de < 0,10 para todas las covariables. La extensión de la EC fue similar en los dos grupos de tratamiento después del emparejamiento. Las muertes precoces no mostraron diferencias entre los grupos de ICP y de CABG (2,4% frente a 2,3%; DRA: 0,12; intervalo de confianza [IC] del 95%: -0,52% a 0,76%; $p = 0,721$) (tabla 2). No hubo diferencias en la tasa de nuevos infartos de miocardio intrahospitalarios entre los grupos de ICP y de CABG (0,88% frente a 1,2%; DRA: -0,35%; IC del 95%: -0,78% a 0,08%; $p = 0,112$). La tasa de ictus intrahospitalario fue más alta en el grupo de CABG en comparación con el de ICP (DRA: -0,58%; IC del 95%: -0,84% a -0,32%; $p < 0,001$). Los resultados iniciales, antes y después de aplicar el emparejamiento mediante puntuación de propensión, se presentan en la tabla 2.

En el seguimiento de 8 años (máximo: 11,5 años; rango intercuartílico: 2,7 a 7,5 años), la mortalidad por cualquier causa en las cohortes emparejadas mediante puntuación de propensión fue del 27,0% en los pacientes tratados con una ICP y del 19,4% en los pacientes trata-

TABLA 1 Características iniciales y descripción de la intervención

	Antes del emparejamiento mediante puntuación de propensión				Después del emparejamiento mediante puntuación de propensión		
	ICP (n = 4519)	CABG (n = 9716)	DME	Valor de p	ICP (n = 4301)	CABG (n = 4301)	DME
Edad, años	68,3 ± 11,2	65,7 ± 9,4	0,26	< 0,001	67,9 ± 11,1	67,5 ± 9,2	0,04
Índice de Charlson	3,2 ± 1,9	3,1 ± 1,6	0,04	0,015	3,1 ± 1,9	3,1 ± 1,7	0,00
Puntuación de riesgo de fragilidad en el hospital	2,4 ± 4,0	2,2 ± 3,4	0,08	< 0,001	2,4 ± 4,0	2,3 ± 3,7	0,01
IMC, kg/m ²							
0-25	695 (15,4)	1352 (13,9)	0,04	< 0,001	653 (15,2)	642 (14,9)	0,01
26-30	1132 (25,0)	2180 (22,4)	0,06		1065 (24,8)	1035 (24,1)	0,02
≥ 31	1060 (23,5)	2226 (22,9)	0,01		1011 (23,5)	1011 (23,5)	0,00
Desconocido	1632 (36,1)	3958 (40,7)	0,10		1572 (36,5)	1613 (37,5)	0,02
Concentración de creatinina, mg/dl							
0-120	3339 (73,9)	7566 (77,9)	0,09	< 0,001	3207 (74,6)	3183 (74,0)	0,01
121-180	525 (11,6)	887 (9,1)	0,08		478 (11,1)	491 (11,4)	0,01
≥ 181	243 (5,4)	456 (4,7)	0,03		229 (5,3)	221 (5,1)	0,01
Desconocido	412 (9,1)	807 (8,3)	0,03		387 (9,0)	406 (9,4)	0,02
Hombres	3276 (72,5)	7573 (77,9)	0,13		3161 (73,5)	3174 (73,8)	0,01
Quintil de ingresos							
1	1018 (22,6)	2012 (20,8)	0,04	0,005	954 (22,2)	959 (22,4)	0,00
2	1004 (22,3)	2088 (21,6)	0,02		950 (22,2)	948 (22,1)	0,00
3	968 (21,5)	2049 (21,2)	0,01		934 (21,8)	935 (21,8)	0,00
4	788 (17,5)	1916 (19,8)	0,06		758 (17,7)	757 (17,7)	0,00
5	727 (16,1)	1615 (16,7)	0,01		692 (16,1)	688 (16,0)	0,00
Área rural	572 (12,7)	1314 (13,5)	0,03	0,156	554 (12,9)	569 (13,2)	0,01
Antecedentes de tabaquismo							
Fumador actual	737 (16,3)	1871 (19,3)	0,08	< 0,001	721 (16,8)	737 (17,1)	0,01
Exfumador	1349 (29,9)	2932 (30,2)	0,01		1297 (30,2)	1297 (30,2)	0,00
Nunca ha fumado	2264 (50,1)	4532 (46,6)	0,07		2126 (49,4)	2105 (48,9)	0,01
Desconocido	169 (3,7)	381 (3,9)	0,01		157 (3,7)	162 (3,8)	0,01
IM reciente en 30 días	1105 (24,5)	2472 (25,4)	0,02	0,205	1039 (24,2)	1065 (24,8)	0,01
Antecedentes de IM	1237 (27,4)	2281 (23,5)	0,09	< 0,001	1152 (26,8)	1159 (26,9)	0,00
Hipertensión	3763 (83,3)	7826 (80,5)	0,07	< 0,001	3558 (82,7)	3570 (83,0)	0,01
Enfermedad cerebrovascular	364 (8,1)	541 (5,6)	0,10	< 0,001	322 (7,5)	319 (7,4)	0,00
EPOC	1012 (22,4)	1730 (17,8)	0,11	< 0,001	930 (21,6)	919 (21,4)	0,01
Hiperlipidemia	2271 (50,3)	4434 (45,6)	0,09	< 0,001	2145 (49,9)	2142 (49,8)	0,00
Enfermedad vascular periférica	251 (5,6)	410 (4,2)	0,06	< 0,001	230 (5,3)	229 (5,3)	0,00
Demencia	114 (2,5)	111 (1,1)	0,10	< 0,001	90 (2,1)	85 (2,0)	0,01
Antecedentes de cáncer	513 (11,4)	790 (8,1)	0,11	< 0,001	453 (10,5)	459 (10,7)	0,00
Diálisis	180 (4,0)	287 (3,0)	0,06	0,001	164 (3,8)	169 (3,9)	0,01
Clase de CCS							
0	582 (12,9)	1255 (13,0)	0,00	< 0,001	556 (13,0)	563 (13,2)	0,01
1	435 (9,7)	945 (9,8)	0,00		416 (9,7)	424 (9,9)	0,01
2	1100 (24,4)	2239 (23,2)	0,03		1056 (24,7)	980 (22,9)	0,04
3	761 (16,9)	1457 (15,1)	0,05		713 (16,6)	742 (17,3)	0,02
4	133 (3,0)	268 (2,8)	0,01		125 (2,9)	124 (2,9)	0,00
Características de riesgo alto	355 (7,9)	652 (6,8)	0,04		328 (7,7)	332 (7,8)	0,00
Características de riesgo intermedio	692 (15,4)	1805 (18,7)	0,09		667 (15,6)	687 (16,1)	0,01
Características de riesgo bajo	442 (9,8)	1033 (10,7)	0,03		422 (9,9)	426 (10,0)	0,00
Clase funcional de la NYHA							
I	2125 (47,0)	4868 (50,1)	0,06	0,014	2048 (47,6)	2066 (48,0)	0,01
II	504 (11,2)	1030 (10,6)	0,02		472 (11,0)	468 (10,9)	0,00
III	261 (5,8)	539 (5,5)	0,01		244 (5,7)	233 (5,4)	0,01
IV	118 (2,6)	218 (2,2)	0,02		105 (2,4)	102 (2,4)	0,00
Desconocida	1511 (33,4)	3061 (31,5)	0,04		1432 (33,3)	1432 (33,3)	0,00
Extensión de la EC							
2 vasos	1566 (34,7)	1442 (14,8)	0,47	< 0,001	1362 (31,7)	1349 (31,4)	0,01
3 vasos	2953 (65,3)	8274 (85,2)	0,47		2939 (68,3)	2952 (68,6)	0,01

Continúa en la página siguiente

TABLA 1 Continuación

	Antes del emparejamiento mediante puntuación de propensión				Después del emparejamiento mediante puntuación de propensión		
	ICP (n = 4519)	CABG (n = 9716)	DME	Valor de p	ICP (n = 4301)	CABG (n = 4301)	DME
Fracción de eyección ventricular izquierda, %							
≥ 50	1822 (40,3)	3794 (39,0)	0,03	0,305	1735 (40,3)	1725 (40,1)	0,00
35-49	537 (11,9)	1224 (12,6)	0,02		517 (12,0)	499 (11,6)	0,01
20-34	223 (4,9)	474 (4,9)	0,00		206 (4,8)	208 (4,8)	0,00
< 20	49 (1,1)	83 (0,9)	0,02		44 (1,0)	39 (0,9)	0,01
Desconocida	1888 (41,8)	4141 (42,6)	0,02		1799 (41,8)	1830 (42,5)	0,01
Tipo de <i>stent</i> utilizado*							
SMSR	1009 (23,3)	0 (0,0)	—		945 (22,9)	0 (0,0)	—
SFA	3545 (81,8)	0 (0,0)	—		3395 (82,2)	0 (0,0)	—
Nº. de vasos con injerto (CABG)*							
1	0 (0,0)	120 (1,2)	—		0 (0,0)	76 (1,8)	—
2	0 (0,0)	1076 (11,1)	—		0 (0,0)	627 (14,6)	—
≥ 3	0 (0,0)	8403 (86,5)	—		0 (0,0)	3551 (82,6)	—
Desconocido	0 (0,0)	117 (1,2)	—		0 (0,0)	47 (1,1)	—
Nº. de vasos con implante de <i>stents</i> (ICP)*							
1	2538 (56,2)	0 (0,0)	—		2408 (56,0)	0 (0,0)	—
2	1464 (32,4)	0 (0,0)	—		1393 (32,4)	0 (0,0)	—
≥ 3	209 (4,6)	0 (0,0)	—		205 (4,8)	0 (0,0)	—
Desconocido	308 (6,8)	0 (0,0)	—		295 (6,9)	0 (0,0)	—

Los valores corresponden a media ± DE o a n (%). * No se realizó el emparejamiento para las 3 últimas variables (tipo de *stent* utilizado, número de vasos con implante de *stent*, número de vasos con injerto).
IMC = índice de masa corporal; SMSR = *stent* metálico sin recubrimiento; EC = enfermedad coronaria; CABG, cirugía de revascularización coronaria; CCS = *Canadian Cardiovascular Study*; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SFA = *stent* farmacológico; NYHA = *New York Heart Association*; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; DME = diferencia media estandarizada.

dos con una intervención de CABG. La HR fue de 1,39 (IC del 95%: 1,28 a 1,51; $p < 0,0001$) a lo largo del período completo de seguimiento. En la **figura 1** se presentan las curvas de supervivencia. Además, en el seguimiento a largo plazo, el 51,1% de los pacientes que fueron tratados con una ICP y el 30,4% de los tratados con una intervención de CABG presentaron un MACCE en un plazo de 8 años (**figura 2**). La HR fue de 1,99 (IC del 95%: 1,86 a 2,12) a lo largo del período completo de seguimiento, lo cual indicaba nuevamente un riesgo de eventos adversos superior en los pacientes a los que se practicó una ICP ($p < 0,001$). En el **Suplemento, tabla 1** se indican los valores de HR y los IC del 95% obtenidos en las muestras previa y posterior al emparejamiento mediante puntuación de propensión.

Al analizar por separado cada uno de los componentes de los MACCE, observamos que la incidencia acumulada de infartos de miocardio fue del 16,4% en los pacientes tratados con una ICP en comparación con el 7,2% en los tratados con una intervención de CABG (**Suplemento, figura 3**). La HR de la subdistribución fue de 2,32 (IC del 95%: 2,04 a 2,64), lo cual indicaba un aumento del riesgo de infarto de miocardio en el grupo de ICP ($p < 0,001$). Las nuevas revascularizaciones se dieron con más frecuencia en el grupo de ICP que en el de CABG (25,9% frente a 7,8%) (**Suplemento, figura 4**). El riesgo de una nueva revascularización fue > 3 veces superior en el grupo de ICP (HR de la subdistribución: 3,65; IC del 95%: 3,24 a 4,34; $p < 0,001$). Se presenta una información detallada sobre las nuevas intervenciones de revas-

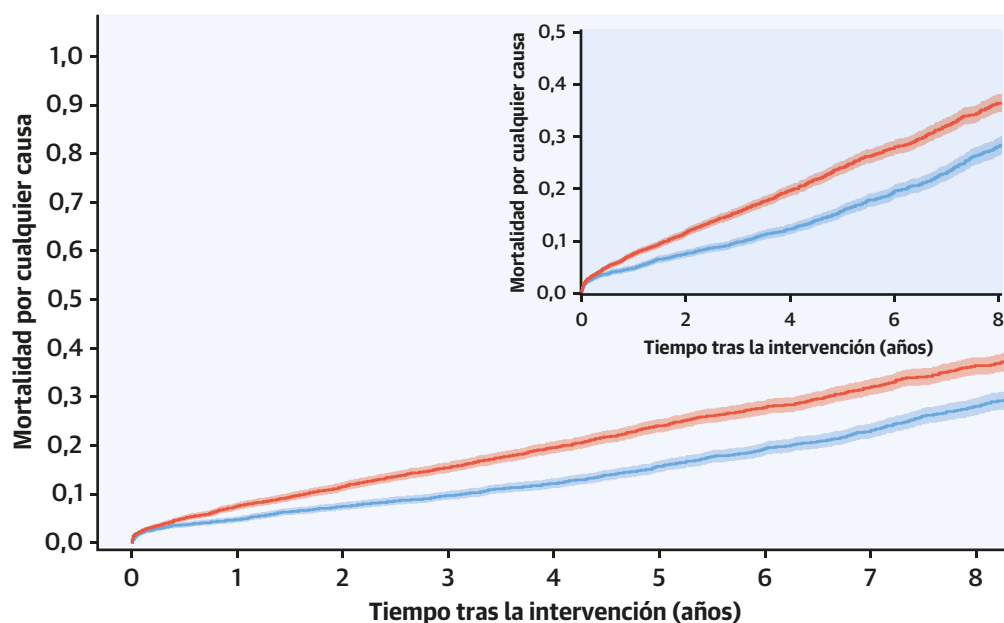
TABLA 2 Resultados iniciales en las cohortes con y sin emparejamiento

	Antes del emparejamiento mediante puntuación de propensión			Después del emparejamiento mediante puntuación de propensión		
	ICP (n = 9716)	CABG (n = 4519)	Valor de p	ICP (n = 4301)	CABG (n = 4301)	Valor de p
Muerte precoz	117 (2,6)	180 (1,9)	< 0,001	104 (2,4)	99 (2,3)	0,721
		0,74 (0,22 a 1,29)			0,12 (-0,52 a 0,76)	
Ictus durante la hospitalización		-0,52 (-0,34 a -0,71)			-0,58 (-0,84 a -0,32)	
IM durante la hospitalización	44 (1,0)	108 (1,1)	0,427	38 (0,88)	53 (1,2)	0,112
		-0,14 (-0,48 a 0,24)			-0,35 (-0,78 a 0,008)	

Los valores corresponden a n (%) o diferencia de riesgo absoluta (intervalos de confianza del 95%) en %. Para las variables de valoración (como el ictus intrahospitalario) con < 6 eventos por grupo, la legislación sobre privacidad impide la notificación del número real de eventos; en consecuencia, en vez de ello presentamos las diferencias de riesgo absoluto (DRA) entre la ICP y la CABG, lo cual cumple la legislación sobre privacidad de Ontario. Una diferencia de riesgo < 0 indica que el riesgo del evento era superior con la CABG en comparación con la ICP.

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

FIGURA 1 Curvas de incidencia acumulada para la supervivencia a 8 años



Número en riesgo									
— CABG	4301	4096	3633	3220	2735	2277	1835	1423	1027
— ICP	4301	3977	3505	2970	2506	2066	1675	1291	948
Intervención — CABG — ICP									

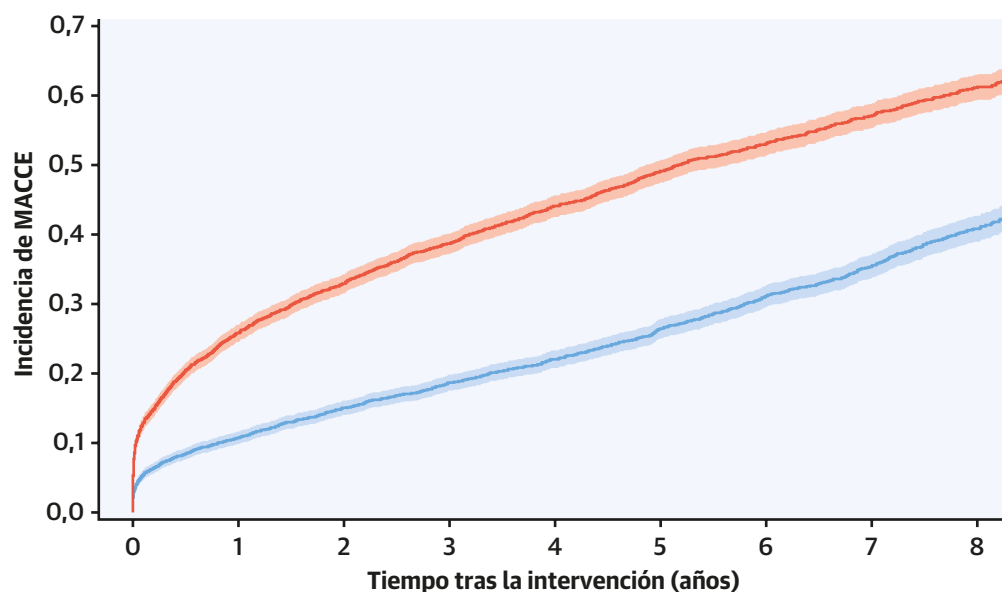
Se comparó la mortalidad por cualquier causa observada con la intervención coronaria percutánea (ICP) frente a la de la cirugía de revascularización coronaria (CABG) después de un emparejamiento mediante puntuación de propensión en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria multivascular (*hazard ratio*: 1,39, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,28 a 1,51; $p < 0,001$). El **área sombreada alrededor de la curva** corresponde a los IC 95%.

cularización en el [Suplemento, tabla 2](#). La incidencia acumulada de ictus a los 8 años fue similar en los grupos de ICP y de CABG (3,5% frente a 4,1%) ([Suplemento, figura 5](#)) con una HR de la subdistribución de 0,87 (IC del 95%: 0,71 a 1,08; $p = 0,203$) a lo largo del período completo de seguimiento. Los resultados clave globales del análisis principal se presentan en la [ilustración central](#).

ANÁLISIS SECUNDARIO. En el análisis secundario, se incluyó en la muestra a los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo. Se llevó a cabo un emparejamiento mediante puntuación de propensión respecto a las mismas covariables que en el análisis principal, con lo que se obtuvieron 5139 pares de pacientes que estaban bien igualados ($DME < 0,10$ para todas las covariables). Los resultados fueron coherentes con los del análisis principal; el riesgo de mortalidad tardía fue significativamente mayor con la ICP en comparación con la CABG ([Suplemento, figura 6](#)) (HR: 1,47; IC del 95%: 1,36 a 1,58; $p < 0,001$).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD De la cohorte de 4519 pacientes con diabetes y una enfermedad de 2 o 3 vasos que

fueron tratados con una ICP, tan solo 375 pacientes (8,3%) fueron visitados por un cirujano cardíaco para una consulta. Estos 375 pacientes eran de mayor edad y tenían más comorbilidades, en comparación con los pacientes que fueron tratados con una ICP sin una consulta de cirugía cardíaca. Tras la exclusión de los pacientes en los que se realizó una consulta de cirugía cardíaca antes de la ICP, y repitiendo el emparejamiento mediante puntuación de propensión, se obtuvieron 3968 pares de pacientes. Nuevamente, la mortalidad tardía fue superior en el grupo de ICP (HR: 1,43; IC del 95%: 1,31 a 1,57) ([Suplemento, figura 7](#)). Al excluir a los pacientes con un diagnóstico de síndrome coronario agudo (es decir, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable), la mortalidad tardía fue superior en el grupo de ICP (HR: 1,36; IC del 95%: 1,19 a 1,56) ([Suplemento, figura 8](#)) en un total de 2337 pares de pacientes bien igualados. Puede consultarse la información completa de los análisis de sensibilidad en los que se excluyó a los pacientes con antecedentes de diálisis ([Suplemento, figura 9](#)), a los que fueron tratados con implantes de *stents* metálicos sin recubrimiento ([Suplemento, figura 10](#)), o se realizó

FIGURA 2 Curvas de incidencia acumulada para la ausencia de MACCE a 8 años

Número en riesgo

CABG	4301	3839	3344	2912	2433	1986	1573	1201	851
ICP	4301	3191	2665	2166	1737	1372	1069	789	565

Intervención — CABG — ICP

Los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) fueron una variable combinada formada por la muerte, el infarto de miocardio, el ictus y la nueva revascularización, y se realizó una comparación de la ICP con la CABG tras un emparejamiento mediante puntuación de propensión en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria multivaso (HR: 1,99; IC del 95%: 1,86 a 2,12; $p < 0,001$). El **área sombreada alrededor de la curva** corresponde a los IC 95%. Abreviaturas como en la **figura 1**.

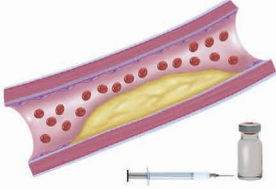
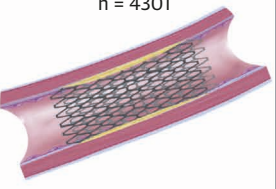
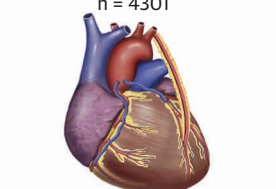
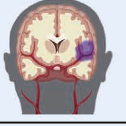
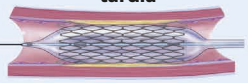
un emparejamiento exacto en cuanto al año ([Suplemento, figura 11](#)) en el Suplemento, apéndice. Los resultados obtenidos respaldaron la robustez del análisis principal.

DISCUSIÓN

En este análisis se obtuvieron varios resultados clave. En primer lugar, la supervivencia a largo plazo fue significativamente mayor en los pacientes con una EC multivaso y diabetes que fueron tratados con una intervención de CABG en comparación con la supervivencia a largo plazo de los pacientes tratados con una ICP. La ausencia de MACCE fue también mayor con la CABG en comparación con la observada con la ICP, y estos resultados se debían a la menor frecuencia de mortalidad, nuevos infartos de miocardio y una menor necesidad de nuevas revascularizaciones. No se observó un exceso de mortalidad precoz con la CABG en comparación con la ICP. Aunque la tasa de ictus tempranos fue mayor con la CABG que con la ICP, la incidencia de ictus fue similar con los 2 tratamientos en el seguimiento de 8 años. Por último, en $< 10\%$ de los pacientes con diabetes y una EC multivaso que fueron tratados con una ICP hubo una consulta previa a un cirujano cardíaco.

En términos generales, estos resultados sugerían que, en los pacientes con diabetes y una EC multivaso, la revascularización mediante CABG podría ser el enfoque preferible. Aunque en nuestro análisis principal excluimos a los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo para ser coherentes con lo realizado en el ensayo FREEDOM, los resultados fueron robustos a pesar de añadir estos pacientes al estudio. Aunque el ensayo FREEDOM fue el ensayo clínico aleatorizado más grande en el que se ha comparado la ICP con la CABG en pacientes con diabetes y una EC multivaso, para la inclusión en este ensayo se examinó a casi 33.000 pacientes, de los cuales 3309 fueron considerados elegibles para el estudio y en última instancia tan solo 1900 fueron incluidos en la asignación aleatoria (8). En el estudio de prolongación del seguimiento del ensayo FREEDOM, la mortalidad fue mayor en el grupo de ICP (24,3%) en comparación con el grupo de CABG (18,3%) a los 8 años; estas cifras son sorprendentemente similares a las de nuestro estudio de observación (26,1% frente a 18,5% a los 8 años). Los resultados de nuestro estudio de observación basado en datos de registros fueron coherentes con los obtenidos en el ensayo FREEDOM. De manera similar a lo indi-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resumen de los resultados iniciales y a largo plazo

Enfermedad coronaria multivaso y diabetes n = 14.235	Intervención coronaria percutánea Pacientes tras emparejamiento por puntuación de propensión n = 4301	Cirugía de revascularización coronaria Pacientes tras emparejamiento por puntuación de propensión n = 4301
		
Muerte en 30 días 	Ausencia de diferencias 2,4% frente a 2,3% p = 0,72	
Mortalidad por cualquier causa 	Favorable a CABG 8 años: 27% frente a 19% Hazard ratio: 1,39; IC95%: 1,28-1,51	
Infarto de miocardio tardío 	Favorable a CABG 8 años: 16% frente a 7% Hazard ratio: 2,32; IC95%: 2,04-2,64	
Ictus tardío 	Ausencia de diferencias 8 años: 3,5% frente a 4,1% Hazard ratio: 0,87; IC95%: 0,71-1,08	
Nueva revascularización tardía 	Favorable a CABG 8 años: 26% frente a 8% Hazard ratio: 3,65; IC95%: 3,24-4,34	

Tam, D.Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(10):1153-64.

Un análisis con emparejamiento de cohortes mediante una puntuación de propensión para comparar la cirugía de revascularización coronaria (CABG) con la intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes con enfermedad coronaria multivaso y diabetes. IC = intervalo de confianza.

cado por el ensayo FREEDOM, no observamos ninguna diferencia en la mortalidad precoz, pero sí detectamos un aumento de los ictus perioperatorios en el grupo de CABG, aunque no hubo diferencias a los 8 años. Es de destacar que nuestra cohorte de pacientes era similar a la cohorte del estudio FREEDOM. Aunque nuestros pacientes tenían, en promedio, una edad 5 años superior, la proporción de hombres (~ 80%) y la proporción de pacientes con una enfermedad de 3 vasos (~ 70%) fueron similares en el ensayo y en nuestro estudio.

Ramanathan et al. (18) examinaron los resultados obtenidos tras la ICP y la CABG en una cohorte de pacientes

con diabetes y una EC multivaso. Estos autores llegaron a la conclusión de que la CABG se asociaba a un riesgo inferior de MACCE a 5 años, en especial en los pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo, más que en los ingresados por una cardiopatía isquémica estable. Aunque en nuestro análisis se obtuvieron resultados similares, existen varias diferencias importantes entre los 2 estudios. En nuestro análisis principal incluimos a > 8000 pacientes, y nuestro análisis secundario incluyó a los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo además de una EC clínicamente relevante de 2 o 3 vasos. Además, utilizamos un emparejamiento me-

dian de puntuación de propensión para generar 2 grupos bien igualados en vez de realizar un análisis multivariable para comparar los resultados a largo plazo. No obstante, las conclusiones similares de estos 2 estudios continúan respaldando el uso de la CABG en los pacientes con una EC multivaso avanzada, por lo que respecta al beneficio obtenido a largo plazo.

En nuestro análisis se observaron también reducciones significativas de los eventos de infarto de miocardio y de necesidad de una nueva revascularización en la cohorte de CABG, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el ensayo FREEDOM y los del subgrupo de pacientes diabéticos del ensayo SYNTAX (19). Nuestros resultados podrían explicarse por el hecho de que la ICP y la CABG tengan mecanismos diferentes de revascularización de los vasos afectados. En la ICP, se implantan *stents* para tratar las lesiones que limitan el flujo local, mientras que se deja sin tratar toda posible lesión distal que no limite el flujo. En cambio, en la CABG, el injerto de *bypass* se coloca a menudo en una posición distal tanto a las lesiones limitantes del flujo como a las que no lo limitan (20). Los eventos futuros tras la revascularización podrían producirse cuando tiene lugar una trombosis aguda de la lesión no limitante del flujo, causando un infarto agudo de miocardio y la posible necesidad de una revascularización posterior. En la ICP, el lecho coronario distal no está protegido, mientras que en la CABG sí hay una protección del lecho coronario distal si el injerto de *bypass* continúa siendo permeable. En pacientes con diabetes, es frecuente que las arterias coronarias muestren una afectación difusa; en consecuencia, la CABG puede ser más eficaz para proporcionar una protección frente a los eventos trombóticos tardíos, en comparación con la ICP (21). Además, numerosos estudios han indicado que el riesgo de reestenosis del *stent* aumenta al doble en los pacientes con diabetes en comparación con los que no la tienen; así pues, los pacientes con diabetes tienen un riesgo especialmente superior de infarto de miocardio y de necesitar una nueva revascularización (22,23). Por último, hay cierta preocupación respecto a las tasas superiores de revascularización incompleta con la ICP en comparación con la CABG. La revascularización incompleta se asocia a una peor supervivencia a largo plazo y a un mayor número de eventos de MACCE tardíos (24,25).

Una observación preocupante de nuestro estudio fue la de que tan solo en un 10% de los pacientes a los que se practicó una ICP se había realizado una consulta a un cirujano cardíaco. Según las guías de práctica clínica, tanto estadounidenses como europeas, hay una recomendación de clase I que indica la preferencia por la CABG frente a la ICP en los pacientes con diabetes y EC multivaso (tanto si se trata de una enfermedad de 3 vasos como si es una enfermedad de 2 vasos compleja que afecta a la DAI proximal) (26,27). Estas recomendaciones están res-

paldadas, además, por los criterios de uso apropiado del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* para los pacientes con diabetes y una EC de 2 o de 3 vasos, que sugieren que la CABG es apropiada con más frecuencia que la ICP para los pacientes con una cardiopatía isquémica estable (28). Además, se recomienda el enfoque de un examen por parte del equipo cardíaco para los pacientes con diabetes y una EC multivaso compleja (recomendación de clase I). Así pues, aunque la mayor parte de los pacientes de nuestro análisis fueron tratados con una CABG, continúa siendo preocupante el hecho de que tan solo un 10% de los pacientes que fueron tratados con una ICP hubieran sido evaluados alguna vez por un cirujano cardíaco, a pesar de que las guías recomiendan aplicar un enfoque de equipo cardíaco. Nuestro estudio fue, hasta donde nosotros sabemos, el más grande realizado hasta la fecha para examinar la práctica clínica real de la revascularización en pacientes con diabetes y respaldó la validez externa de los resultados del ensayo FREEDOM. Sin embargo, debemos señalar que tanto las técnicas de la ICP como las de la CABG mejoran y evolucionan y que el empleo de la ecografía intravascular, la tomografía de coherencia óptica y la reserva fraccional de flujo puede mejorar los resultados, como se ha observado en el estudio SYNTAX II, en el que se examinó la ICP con las técnicas más actuales (29).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio debe interpretarse en el contexto de algunas limitaciones importantes. El estudio fue retrospectivo y de observación, y por consiguiente podría haberse visto afectado por un sesgo de asignación del tratamiento como factor de confusión. Aunque intentamos atenuar todo posible sesgo mediante la aplicación de un emparejamiento mediante puntuación de propensión respecto a 23 variables, reconocemos que podría haber factores de confusión no medidos o desconocidos. Otro motivo de preocupación fue que los pacientes con antecedentes de un síndrome coronario agudo o los pacientes en los que se realizó una ICP después de una consulta de cirugía cardíaca podrían considerarse pacientes de mayor riesgo (es decir, pacientes rechazados para el tratamiento quirúrgico) y, por consiguiente, podría haber un sesgo contrario a la ICP. Sin embargo, llevamos a cabo varios análisis de sensibilidad en los que se excluyó a esos pacientes; los resultados fueron robustos y continuaron siendo favorables a la CABG. La información quirúrgica detallada fue escasa en los pacientes a los que se practicó una intervención de CABG (por ejemplo, uso de injertos secuenciales, *bypass* del vaso diana, tamaño del vaso y completitud de la revascularización) ya que esta información no se incluía en nuestra base de datos. Por último, señalamos que la definición del infarto de miocardio temprano utilizada en nuestro análisis dependía de un diagnóstico clínico y difería de las utilizadas en los

ensayos clínicos que se han basado principalmente en marcadores bioquímicos. Esto podría haber llevado a subestimar el número de infartos de miocardio periprocedimiento en ambos grupos. Continúa existiendo una controversia respecto a la definición del infarto de miocardio clínicamente importante, en particular cuando se usan tan solo marcadores bioquímicos (30).

CONCLUSIONES

La CABG debe considerarse el abordaje preferible en los pacientes con diabetes y una EC multivaso que son buenos candidatos quirúrgicos. Serán necesarios nuevos estudios para conseguir que los pacientes con diabetes y una EC extensa sean tratados en el marco de actuación de un equipo cardiaco.

AGRADECIMIENTOS Los autores reconocen que los datos de registro clínico utilizados en esta publicación proceden de los hospitales participantes a través del registro *CorHealth Ontario Cardiac Registry*, que actúa como organismo asesor del Ministerio de Salud y Cuidados a Largo Plazo (MOHLTC), es financiado por el MOHLTC y tiene como objetivo específico la mejora de la calidad, la eficiencia, el acceso y la equidad en la prestación de toda la gama de servicios cardiacos para adultos en Ontario (Canadá).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Douglas S. Lee, Division of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre & University Health Network, University of Toronto, ICES, G1 06, 2075 Bayview Avenue, Toronto, Ontario M4N 3M5, Canadá. Correo electrónico: dlee@ices.on.ca. Twitter: @DouglasLeeMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En la práctica clínica habitual, en los pacientes con diabetes mellitus y una enfermedad coronaria multivaso, las intervenciones de CABG se asocian a una supervivencia superior a la observada con la ICP a lo largo de un intervalo de seguimiento de 5 a 10 años.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios nuevos estudios para individualizar la elección de las estrategias óptimas de revascularización para los pacientes diabéticos con una EC multivaso a través de la aplicación de la colaboración de un equipo cardiaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
2. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
4. Kappetein AP, Head SJ, Morice M-C, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43: 1006-13.
5. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367: 2375-84.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: e139-228.
7. Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46: 517-92.
8. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes (FREEDOM Follow-On Study). *J Am Coll Cardiol* 2018;73: 629-38.
9. Braga JR, Austin PC, Ross HJ, Tu JV, Lee DS. Importance of nonobstructive coronary artery disease in the prognosis of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7: 493-501.
10. Johnston A, Mesana TG, Lee DS, Edeed AB, Sun LY. Sex differences in long-term survival after major cardiac surgery: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013260.
11. Tu JV, Chu A, Donovan LR, et al. The Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team (CANHEART): using big data to measure and improve cardiovascular health and healthcare services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8: 204-12.
12. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369:750-6.
13. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011;10: 150-61.
14. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083-107.
15. Austin PC, Schuster T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: a simulation study. *Stat Methods Med Res* 2016;25:2214-37.
16. Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat Med* 2013;32:2837-49.
17. Austin PC, Fine JP. Propensity-score matching with competing risks in survival analysis. *Stat Med* 2019;38:751-77.
18. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2995-3006.
19. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients

with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:317-28.

20. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:964-76.

21. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 65-71.

22. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369: 667-78.

23. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:501-8.

24. Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y, Kawai N, Umemoto T. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of adjusted risk estimates for survival from observational studies of complete versus incomplete

revascularization in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18: 679-82.

25. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132-40.

26. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 1929-49.

27. Neumann F-J, Sousa Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018;34:2949.

28. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appro-

priate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-41.

29. Tam DY, Bakaeen F, Feldman DN, et al. Modality selection for the revascularization of left main disease. *Can J Cardiol* 2019;35:983-92.

30. Ruel M, Farkouh ME. Why NOBLE and EXCEL are consistent with each other and with previous trials. *Circulation* 2017;135:822-4.

PALABRAS CLAVE cirugía de revascularización coronaria, diabetes, intervención coronaria percutánea, puntuación de propensión

APÉNDICE Consúltense los apartados de Métodos y Resultados ampliados, así como las tablas y figuras del suplemento, en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Francisco
Fernández-Avilés

Revascularización coronaria multivaso en pacientes con diabetes mellitus: ¿rompemos definitivamente la lanza en favor de la cirugía de bypass?

Ricardo Sanz-Ruiz, MD, PhD; Francisco Fernández-Avilés,* MD, PhD

La diabetes mellitus (DM), un conocido y determinante factor de riesgo cardiovascular, supone un escenario fisiopatológico y metabólico muy específico y con una afectación cardíaca conocida desde hace años. Los pacientes con enfermedad arterioesclerótica coronaria (EAC) y DM desarrollan una afectación de las arterias coronarias que es especialmente desfavorable (difusa, con mayor carga de placa y con remodelado negativo), lo que les confiere un mayor riesgo de eventos coronarios y una mayor mortalidad que a los pacientes sin DM (1). Además, los resultados de la revascularización coronaria también son peores que en otros pacientes (2). Estudios clásicos, desde los tiempos de la angioplastia con balón y posteriormente con stent, sugerían que estos pacientes tenían mejores resultados con la cirugía de revascularización coronaria de bypass que con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), al mostrar menos eventos cardíacos mayores en el seguimiento y menor necesidad de nuevas revascularizaciones. Este hecho se explicó por conseguirse generalmente un tratamiento más completo de todas las arterias coronarias enfermas con la cirugía, anastomosando los injertos en las partes distales de éstas y puentando así las estenosis significativas y también las no significativas (con posibilidad de complicarse en el futuro), en contrapartida a la reparación más “focal” únicamente de las estenosis más significativas conseguida con los stents, que además mostraban peores resultados en términos de reestenosis en los pacientes diabéticos (3,4). En el año 2012 se publicó el estudio FREEDOM (5), que comparó el ICP con stents fármaco-activos y la cirugía de revascularización, y fue determinante a la hora de cambiar las guías de práctica clínica de revascularización

para recomendar esta segunda opción en pacientes con DM y EAC de tres vasos (6). Los resultados de FREEDOM se mantuvieron en el seguimiento a largo plazo (7.5 años) (7), demostrando mejor supervivencia con cirugía que con ICP.

En septiembre se publicó en Journal of the American College of Cardiology (8) un estudio observacional retrospectivo con dos grupos de pacientes diabéticos con EAC multivaso, sometidos a revascularización percutánea o quirúrgica desde 2008 a 2018, y cuyos resultados fueron analizados y comparados gracias a un emparejado con puntuación de propensión (“propensity score”). Este estudio se diseñó para corroborar los resultados de FREEDOM en una población de la vida real y con un seguimiento a largo plazo. El estudio se realizó en la provincia de Ontario e incluyó 4301 pacientes en cada grupo. Con 12 millones de habitantes, tanto en el ámbito rural como urbano, es la provincia más poblada y con más diversidad étnica de Canadá (9). Este país cuenta con un sistema administrativo de información en datos de salud (CANHEART) fiable y que ha sido ampliamente validado para estudios de este tipo (10).

Habida cuenta de las limitaciones de los estudios retrospectivos, el estudio se diseñó con un emparejado adecuado y exhaustivo de pacientes mediante 23 variables que pudieron influir en la decisión del tipo de revascularización, y además con análisis pre-especificados que tuvieron en cuenta posibles factores de confusión como la afectación del tronco común (pacientes excluidos en FREEDOM), el año del procedimiento de revascularización, el hecho de que el paciente hubiera consultado con un cirujano cardíaco, la presentación como síndrome coronario agudo, la existencia de insufi-

ciencia renal que precisara hemodiálisis y el uso de stents desnudos.

Los resultados de este estudio demostraron que en el primer mes tras la revascularización no hubo diferencias en mortalidad o reinfarto, con mayor incidencia de ictus en pacientes operados. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo (8 años) sí que se observaron diferencias en el objetivo primario (mortalidad por cualquier causa) y en el secundario (compuesto por reinfarto, ictus y nueva revascularización) a favor de la cirugía. Excepto en ictus (similar incidencia), en el resto de variables los resultados fueron mejores para la cirugía, incluso tras analizar los subgrupos pre-especificados que hemos mencionado y que podían haber beneficiado a la cirugía de bypass.

En resumen, el estudio de Tam et al. (8) es concordante con los resultados principales (5) y el seguimiento del estudio FREEDOM, (7) de otros estudios como el del subgrupo de diabéticos de SYNTAX (11) y de importantes meta-análisis publicados (12). Las limitaciones reconocidas del análisis, como su carácter retrospectivo o la calidad y precisión de los datos, no parecen suficientes como para no reconocer la superioridad de la cirugía de revascularización sobre el ICP. Es cierto que los detalles técnicos sobre el procedimiento de revascularización quirúrgica fueron escasos y que la definición de reinfarto fue clínica y no bioquímica, como reconocen los propios autores. Sin embargo, creemos que hay otros puntos importantes sobre los que no se ha hecho especial hincapié, además del carácter regional del estudio (realizado en una sola provincia de Canadá) lo que pudiera limitar su aplicabilidad en nuestro medio. Entre estos puntos se encuentran los siguientes:

Aunque se detalla que únicamente el 8.3% de los pacientes tratados con ICP conversaron con un cirujano cardíaco antes de la revascularización, no queda claro cómo se tomó la decisión sobre un tipo de revascularización u otro. Se ensalza el valor de las decisiones del "heart team", pero no se comenta su participación y su funcionamiento. En nuestro medio, desde hace más de 20 años, todos los pacientes con EAC multivaso se discuten en sesiones médico-quirúrgicas con los cirujanos cardíacos, y en muchas ocasiones con otros especialistas (anestesiólogos, pediatras, cirujanos pediátricos o vasculares, etc...), y se toma la decisión de revascularización de manera individualizada y personalizada. En los casos en los que la decisión es especialmente compleja, los pacientes conversan con los cardiólogos intervencionistas y con los cirujanos cardíacos, y se les explican los detalles del procedimiento y sus resultados concretos. Por lo tanto, el escenario de toma de decisiones en nuestro ámbito pudiera tener consecuencias clínicas diferentes a las del estudio canadiense.

Tampoco queda claro - ni siquiera en el material suplementario - el porcentaje de pacientes diabéticos que

presentaron como debut de la EAC un síndrome coronario agudo. Este escenario concreto, además de mostrar una fisiopatología peculiar y de mayor riesgo, condiciona la decisión del método de revascularización (al menos en el momento inicial) de forma determinante.

Un porcentaje muy alto de los pacientes revascularizados mediante ICP vieron reparados únicamente uno o dos vasos de su árbol coronario (56% y 32.4%, respectivamente), mientras que en el grupo quirúrgico el 82.6% de los pacientes recibieron injertos en tres o más vasos. Es decir, el grupo percutáneo se vio penalizado por un grado de revascularización menos completa que el quirúrgico.

En el grupo de ICP, el 22.9% de los pacientes recibieron implantes de stents desnudos. Aunque existe un subanálisis específico del total de pacientes incluyendo sólo a los tratados con stents fármaco-activos que muestra los mismos resultados que el estudio global, es evidente que el uso de stents desnudos en pacientes diabéticos con EAC multivaso hoy en día es anecdótico.

La revascularización de los pacientes diabéticos con afectación extensa del árbol coronario es uno de los escenarios más adversos a los que nos enfrentamos en nuestro día a día. Las técnicas quirúrgicas han evolucionado enormemente durante los últimos años hacia procedimientos menos invasivos, con una mayor utilización de injertos arteriales, materiales de circulación extracorpórea cada vez más bio-compatibles o incluso procedimientos sin ella y que sin embargo permiten revascularizar el árbol coronario de forma completa. Esto es igualmente cierto para las técnicas percutáneas, con el uso de la imagen intracoronaria y el estudio fisiológico coronario, de dispositivos de preparación de la placa de ateroma, de mejores plataformas de stents (con menores grados de reestenosis) y de materiales específicos para el ICP complejo (oclusiones crónicas, equipos de asistencia mecánica circulatoria, etc...). Además de eso, el desarrollo de nuevos fármacos puede llegar a mejorar el grado y el tipo de afectación de la EAC en las arterias coronarias de los pacientes diabéticos, (13) teniendo implicaciones clínicas antes o después de la revascularización. Es importante recordar también que la DM no es una condición dicotómica, y que, aunque generalmente los diabéticos muestran una EAC agresiva y difusa, también pueden presentarse con lesiones focales y limitadas (14). Con todo ello queremos decir que el tratamiento médico, intervencionista y quirúrgico de la DM y su afectación cardiovascular debe adaptarse a cada paciente, y que sigue evolucionando y verá sin duda nuevos avances en los próximos años que nos obligarán a replantearnos todas estas estrategias terapéuticas.

Hasta ese momento, y siempre teniendo en cuenta en cada paciente concreto sus características clínicas específicas (forma de presentación, co-morbilidades, compli-

caciones meta-diabéticas y metabólicas), su anatomía y fisiología coronarias y su función cardiovascular, nos parece razonable seguir pensando en la revascularización quirúrgica como primera opción en los pacientes diabéticos con EAC multivaso (afectación de tres vasos o de dos vasos que incluya la descendente anterior). No cabe tampoco ninguna duda de que este tipo de pacientes

deben ser inexcusablemente presentados y discutidos en sesiones multidisciplinarias o médico-quirúrgicas ("heart team"), y que siempre deberán tenerse en cuenta además los deseos, inquietudes y necesidades de cada paciente, en una forma más de personalizar la medicina cardiovascular en general y la revascularización coronaria del paciente diabético en particular.

REFERENCIAS

1. Miller KJ, Park JE, Ramanathan K, et al. Examining Coronary Revascularization Practice Patterns for Diabetics: Perceived Barriers, Facilitators, and Implications for Knowledge Translation. *Can J Cardiol*. 2020 Aug;36(8):1236-1243.
2. Qintar M, Humphries KH, Park JE, et al. Individualizing Revascularization Strategy for Diabetic Patients With Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 22;74(16):2074-2084.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2503-15.
4. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 May;43(5):1006-13.
5. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2375-84.
6. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
7. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al; FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):629-638.
8. Tam DY, Dharma C, Rocha R, et al. Long-Term Survival After Surgical or Percutaneous Revascularization in Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 8;76(10):1153-1164.
9. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):750-756.
10. Tu JV, Chu A, Donovan LR, et al. The Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team (CANHEART): using big data to measure and improve cardiovascular health and healthcare services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar;8(2):204-12.
11. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec;1(4):317-28.
12. Tu B, Rich B, Labos C, Brophy JM. Coronary revascularization in diabetic patients: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 18;161(10):724-32.
13. Puri R, Brophy JM, Mack MJ. Revascularizing Diabetic Multivessel Coronary Artery Disease in the 2020s: Forever Surgically Sweet? *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 8;76(10):1165-1167.
14. Colombo A, Khokhar AA, Mangieri A. PCI Only for Left Main Ostial and Shaft Lesions?: Look at the Bifurcation and Beyond. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2020 Dec 28;13(24):2837-9.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Elevada carga de trombo en pacientes con COVID-19 que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST



Fizzah A. Choudry, PhD,^{a,b} Stephen M. Hamshere, MD,^{a,b} Krishnaraj S. Rathod, PhD,^{a,b} Mohammed M. Akhtar, MD,^{a,b} R. Andrew Archbold, MD,^a Oliver P. Guttmann, MD,^{a,b} Simon Woldman, MD,^{a,b} Ajay K. Jain, MD,^{a,b} Charles J. Knight, MD,^{a,b} Andreas Baumbach, MD,^{a,b} Anthony Mathur, PhD,^{a,b} Daniel A. Jones, PhD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Se cree que la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) predispone a los pacientes a la enfermedad trombótica. Hasta la fecha ha habido pocos estudios sobre infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) de tipo 1 en pacientes con COVID-19.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, angiográficas y de la intervención, así como los resultados clínicos en casos consecutivos de pacientes con un IAMCEST positivos para la COVID-19 en comparación con los pacientes negativos para la COVID-19.

MÉTODOS Se presenta un estudio de observación realizado en un solo centro, en 115 pacientes consecutivos ingresados por un IAMCEST confirmado y tratados con una intervención coronaria percutánea primaria en el *Barts Heart Centre* entre el 1 de marzo de 2020 y el 20 de mayo de 2020.

RESULTADOS Los pacientes con un IAMCEST que presentaban al mismo tiempo una infección de COVID-19 tuvieron unas concentraciones de troponina T superiores y un recuento de linfocitos inferior, pero con una elevación del dímero D y de la proteína C reactiva. Se observaron unas tasas significativamente superiores de trombosis de múltiples vasos, trombosis de *stent*, un grado de trombo modificado superior tras el primer dispositivo con el consiguiente mayor uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa y de aspiración del trombo. El grado de opacificación (*blush*) del miocardio y la función ventricular izquierda fueron significativamente inferiores en los pacientes con COVID-19 y un IAMCEST. Se observó también el empleo de dosis superiores de heparina para alcanzar los tiempos de coagulación activados terapéuticos. Es importante señalar que los pacientes con un IAMCEST que presentaban también una infección de COVID-19 tuvieron un ingreso hospitalario más prolongado y una tasa más alta de ingresos en cuidados intensivos.

CONCLUSIONES En los pacientes que presentan un IAMCEST y al mismo tiempo una infección de COVID-19, hay indicios claros de una mayor carga de trombo y una peor evolución clínica. Esto respalda la necesidad de establecer la presencia o no de la COVID-19 en todos los casos de IAMCEST. Serán necesarios nuevos estudios para comprender el mecanismo que conduce al aumento de la trombosis y el posible beneficio aportado por un tratamiento antitrombótico agresivo en casos seleccionados. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1168-76) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Cardiology, Barts Heart Centre, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Reino Unido; y ^bCentre for Cardiovascular Medicine and Devices, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido. El Dr. Jones cuenta con financiación de The Barts Charity. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Se ha observado que la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2) da lugar a anomalías de la coagulación y predispone a los pacientes a sufrir una enfermedad trombótica, tanto en la circulación venosa como en la arterial (1). Se cree que esto es secundario a la inflamación, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis (2). A pesar de este riesgo exagerado, durante la pandemia se ha observado una reducción de los casos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y otros trastornos trombóticos como los accidentes cerebrovasculares, debido principalmente al aislamiento social y los cambios de comportamiento de los pacientes. Además, el cateterismo cardiaco de urgencia ha mostrado diversas alteraciones en los pacientes con COVID-19, con una elevación del segmento ST, incluido el infarto de miocardio de tipo 1 clásico (enfermedad coronaria obstructiva), unas arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales y/o una disfunción ventricular debida a miocarditis o miocardiopatía inducida por estrés (3-5). Algunas instituciones y líderes de opinión han sugerido el empleo del tratamiento trombolítico como modo inicial preferible de reperusión para proteger a los profesionales de la salud (6), si bien los organismos clínicos han recomendado continuar con la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria como estrategia a utilizar de manera habitual (7,8). Los datos publicados sobre el tratamiento de los pacientes positivos para COVID-19 que presentan un infarto de miocardio de tipo I conducente a un IAMCEST a los que se ha aplicado una ICP primaria son limitados y ello se pone de manifiesto en el hecho de que en estudios recientes tan solo 10 de 18 pacientes con un IAMCEST en el electrocardiograma presentaron una enfermedad obstructiva (4).

El conocimiento de la evolución natural y las respuestas al tratamiento en los pacientes con COVID-19 que presentan un IAMCEST es una información esencial para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes y para la protección de los profesionales de la salud. El *Barts Heart Centre* es el mayor centro de intervención coronaria del Reino Unido y se encuentra en una situación idónea para presentar un análisis actual de los casos de IAMCEST durante el período de la COVID-19. Describimos aquí las características demográficas, angiográficas y de la intervención, así como los resultados clínicos en casos consecutivos de pacientes con IAMCEST positivos para la COVID-19 y los comparamos con los de pacientes negativos para la COVID-19.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE PACIENTES.

Se presenta un estudio de observación realizado en un solo centro, en 115 pacientes consecutivos ingresados por un IAMCEST confirmado en el *Barts Heart Centre* entre el 1 de marzo de 2020 y el 20 de mayo de 2020. Este estudio se diseñó para evaluar la incidencia de la COVID-19 en los pacientes ingresados por un IAMCEST y comparar sus características iniciales y sus resultados angiográficos, clínicos y de la intervención con los de los pacientes con un IAMCEST que fueron negativos para la COVID-19. Se incluyó en el estudio a pacientes que fueron ingresados en el *Barts Heart Centre* a través del Servicio de Ambulancias de Londres procedentes directamente de su domicilio o a través de los hospitales de distrito asociados, debido a un dolor torácico cardiaco y un IAMCEST (elevación del segmento ST $\geq 0,2$ mV en 2 o más derivaciones contiguas) en el electrocardiograma (ECG) y a pacientes ingresados tras haber sufrido una parada cardiaca extrahospitalaria que tenían un ECG que cumplía los criterios diagnósticos de un IAMCEST tras el retorno de la circulación espontánea. Se llevó a cabo una confirmación de la enfermedad coronaria oclusiva mediante coronariografía en todos los casos. Se excluyó del estudio a los pacientes con una parada cardiaca extrahospitalaria en los que no se logró un retorno de la circulación espontánea, así como a los pacientes con un IAMCEST.

TÉCNICAS DE INTERVENCIÓN. Todos los profesionales de la salud que participaron en cada una de las intervenciones llevaron un equipo de protección individual completo; esta fue la política hospitalaria para todos los casos de IAMCEST durante el período del estudio. La estrategia de la intervención se dejó al criterio del operador, incluido el uso de un implante directo de *stents*, pre/postdilatación, trombectomía por aspiración y tratamiento de otras estenosis presentes que no afectaran a la arteria relacionada con el infarto. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico y o bien 600 mg de clopidogrel o bien 180 mg de ticagrelor antes de la intervención. A continuación se utilizó en todos los pacientes un tratamiento de mantenimiento con 75 mg de ácido acetilsalicílico al día junto con o bien 75 mg de clopidogrel al día o bien 90 mg de ticagrelor dos veces al día. Durante la ICP primaria, se administró

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019

ECG = electrocardiograma

GP = glucoproteína

IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

ICP = intervención coronaria percutánea

SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2

TCA = tiempo de coagulación activado

TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 29 de junio de 2020; original revisado recibido el 6 de julio de 2020, aceptado el 7 de julio de 2020.

heparina no fraccionada en una dosis de carga de 70 a 100 U/kg manteniendo un tiempo de coagulación activado (TCA) > 250 s. Se registraron los valores del TCA a intervalos de 10 a 15 minutos tras la dosis inicial de heparina. Se utilizaron inhibidores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa a criterio del operador y según las guías de práctica clínica locales.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. En todos los pacientes con IAMCEST se obtuvieron muestras para serología en la situación inicial, antes del cateterismo cardíaco, para la determinación del hemograma completo, pruebas de la función renal y hepática, proteína C reactiva, dímero D, fibrinógeno, coagulación, ferritina, lactato deshidrogenasa, creatinquinasa y troponina T de alta sensibilidad. Después del cateterismo, se tomaron en todos los pacientes muestras mediante hisopo nasal/faríngeo, de forma sistemática, para la detección del virus SARS-CoV-2 con el empleo de una reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real, con independencia de la presencia de síntomas.

En los pacientes con COVID-19 se confirmó el diagnóstico mediante la identificación del SARS-CoV-2 en muestras nasales/faríngeas o la existencia de síntomas de COVID-19 precedentes junto con signos diagnósticos en la radiografía de tórax. Todos estos pacientes fueron tratados como casos positivos para la COVID-19 según la política del centro.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Se obtuvieron datos relativos a los siguientes parámetros como parte de la práctica ordinaria de nuestro centro para las presentaciones a la auditoria de la *British Cardiovascular Intervention Society*: edad del paciente, sexo, origen étnico, altura, peso, factores de riesgo cardiovascular, hora de inicio de los síntomas y hora de llegada al hospital en el que se practica la ICP primaria. Además, se obtuvieron prospectivamente los siguientes datos relativos a la intervención: vaso diana; número de vasos afectados; uso de dispositivos diagnósticos como ecografía intravascular, tomografía de coherencia óptica o guía de presión; uso de trombectomía por aspiración; posdilatación; y uso de inhibidores de GP IIb/IIIa. Los datos relativos al uso de anticoagulantes durante la intervención y los valores del TCA se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y se ocultó la información sobre positividad o no para la COVID-19 a las personas encargadas de la obtención de esos datos.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron la carga de trombo, el flujo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI), el grado de opacificación (*blush*) del miocardio, la duración de la hospitalización y la necesidad de ingre-

so en la unidad de cuidados intensivos. Un panel de 3 cardiólogos intervencionistas, a los que se ocultó la información sobre la presencia o no de COVID-19 en los pacientes, examinó de forma retrospectiva las imágenes de cineangiografía de todos los pacientes y asignó la puntuación de flujo TIMI previa y posterior a la ICP en la arteria relacionada con el infarto, la carga de trombo antes y después de la ICP (grado de trombo modificado para el trombo de grado 5 tras el hinchado inicial del balón (9) y el grado de opacificación (*blush*) del miocardio (10).

Se anonimizaron los datos de todos los pacientes antes del análisis. El comité de ética local indicó que no era necesaria una aprobación ética formal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis de estadística descriptiva se realizaron con el programa SPSS Statistics, versión 25.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). La significación estadística se definió por un valor de p bilateral < 0,05. Las variables se expresan en forma de número (porcentaje), media $\pm$ DE y mediana (rango intercuartílico) según proceda. Se utilizó un análisis de χ^2 o una prueba exacta de Fisher para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables cualitativas. Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes o la prueba de análisis de la varianza para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables continuas de distribución normal, y se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables continuas con una distribución asimétrica. Las pruebas de correlación se llevaron a cabo con el empleo de un análisis de correlación de Pearson o con un análisis de correlación de Spearman en el caso de variables de distribución no normal.

RESULTADOS

La población en estudio la formaron 115 pacientes consecutivos con un IAMCEST confirmado que fueron ingresados durante un período de 12 semanas. La mediana de edad fue de 62 años; un 78% fueron varones y un 48,7% fueron de un origen étnico negro, asiático o de minorías. De los 115 pacientes, en 39 (33,9%) se diagnosticó la presencia simultánea de una infección de COVID-19, y en 76 (66,1%) pacientes no hubo signos clínicos de infección de COVID-19 (grupo sin COVID-19).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, origen étnico o índice de masa corporal entre los 2 grupos (**tabla 1**). En los pacientes con una infección simultánea de COVID-19 fue más probable que en los pacientes sin COVID-19 la

presencia de diabetes (46% frente a 26%, $p = 0,038$), hipertensión (72% frente a 42%, $p = 0,003$) e hiperlipidemia (62% frente a 37%, $p = 0,038$), y fue más probable la existencia de antecedentes de una ICP previa (23% frente a 7%, $p = 0,016$). El tiempo transcurrido desde los síntomas hasta la reperusión, los signos iniciales en el ECG, las tasas de *shock* cardiogénico, y la necesidad de intubación antes de la llegada al hospital fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, hubo una incidencia superior de paradas cardíacas en los pacientes positivos para la COVID-19 en comparación con los del grupo sin COVID-19 (28% frente a 9%, $p = 0,0013$).

Los pacientes con una infección de COVID-19 simultánea presentaron concentraciones superiores de troponina de alta sensibilidad (1221 ng/l frente a 369 ng/l, $p = 0,0028$), dímero D (1,86 mg/l frente a 0,52 mg/l, $p = 0,0012$) y proteína C reactiva (12 mg/l frente a 50 mg/l, $p = 0,01$) pero un recuento de linfocitos inferior ($1,3 \times 10^9/l$ frente a $1,7 \times 10^9/l$, $p = 0,0002$) en comparación con los pacientes sin COVID-19. Se observaron unas concentraciones de lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y ferritina similares en los 2 grupos, si bien hubo una tendencia a unos valores superiores en el grupo de COVID-19 para los 3 parámetros ($p = 0,14$, $p = 0,08$ y $p = 0,09$, respectivamente).

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN. Se practicó una intervención de ICP primaria en todos los pacientes de ambos grupos (tabla 2). La mediana de tiempo puertaballón fue de 60 minutos, con valores similares en los dos grupos. Se observaron signos de una mayor trombogenicidad en el grupo de COVID-19, con tasas significativamente superiores de trombosis de vasos múltiples ($p = 0,0003$) y de trombosis de *stents* ($p = 0,04$). A pesar de los niveles similares de grado de flujo TIMI 0/1 y de grado de trombo 4/5 en la situación inicial, el grado de trombo modificado tras el primer dispositivo en los casos con un grado de trombo 5 fue significativamente superior en el grupo de COVID-19 (grado de trombo modificado 4/5 en el 75% frente al 31% de los casos, $p = 0,0006$). De manera coherente con ello, hubo un uso significativamente superior de inhibidores de GP IIb/IIIa ($p < 0,0001$) y de trombectomía por aspiración ($p = 0,0021$) en los pacientes con COVID-19. Aunque el flujo TIMI de grado 3 se alcanzó en porcentajes similares de pacientes en los dos grupos, el grado de *blush* del miocardio fue significativamente inferior en el grupo con COVID-19 (grado de *blush* del miocardio de 2 a 3 en un 54% frente a un 93% de los pacientes, $p < 0,0001$), la mediana de la concentración plasmática máxima de troponina de alta sensibilidad fue mayor y la fracción de eyección ventricular izquierda fue significativamente inferior en el grupo con COVID-19 en comparación con el grupo sin COVID-19 (42,5% frente a 45%, $p = 0,019$).

TABLA 1 Características basales de los pacientes

	Sin COVID-19 (n = 76)	Con COVID-19 (n = 39)	Valor de p
Edad, años	61,7 $\pm$ 12,6	61,7 $\pm$ 11,0	0,633
Varones	57 (75,0)	33 (84,6)	0,340
Negros, asiáticos, origen étnico minoritario	34 (44,7)	22 (56,4)	0,246
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,87 (22,6–29,4)	26,7 (24,8–30,7)	0,363
Antecedentes patológicos			
Hipertensión	32 (42,1)	28 (71,8)	0,003*
Hipercolesterolemia	28 (36,8)	24 (61,6)	0,017†
Diabetes mellitus	20 (26,3)	18 (46,2)	0,038†
Antecedentes de tabaquismo	35 (46,1)	24 (61,6)	0,167
Infarto de miocardio previo	3 (3,9)	6 (15,4)	0,060
ICP previa	5 (6,6)	9 (23,1)	0,016†
Forma de presentación del IAMCEST			
Tiempo entre dolor torácico y reperusión, h	4 (2–7)	4 (2–6)	0,845
Forma de presentación en ECG			
Cara anterior/BRH	43 (56,7)	24 (61,6)	–
Cara inferior	27 (35,5)	11 (28,2)	–
Cara lateral	3 (3,9)	3 (7,7)	–
Cara posterior	3 (3,9)	1 (2,6)	–
Paro cardíaco	7 (9,2)	11 (28,2)	0,0133†
Shock cardiogénico	8 (10,5)	6 (15,4)	0,549
Intubado	5 (6,6)	5 (12,8)	0,303
Valores analíticos			
Troponina T, ng/l	369 (78,5–1109)	1221 (179–4143)	0,0028*
Recuento leucocitario, $10^9/l$	12,2 (9,7–14,9)	12,9 (10,6–16,4)	0,596
Recuento de linfocitos, $10^9/l$	1,7 (1,3–2,2)	1,3 (0,7–2,0)	0,0002‡
Lactato deshidrogenasa, unidades/l	374,5 (268–707)	553 (340–935)	0,1489
Dímero D, mg/l	0,52 (0,40–1,0)	1,86 (0,98–6,6)	0,0012*
Fibrinógeno, g/l	3,88 (3,2–4,6)	4,26 (3,2–7,3)	0,0842
Ferritina, $\mu g/l$	194 (121–308)	323 (174–859)	0,0976
Creatinina, $\mu mol/l$	81 (72–98)	80 (71–118)	0,827
Creatinquinasa, μl	641,5 (163,5–1376)	493 (165–1613)	0,822
Proteína C reactiva, mg/l	12 (5–50)	50 (8–185)	0,010†

Los valores corresponden a media $\pm$ DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * $p < 0,01$, † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$.

COVID = enfermedad por coronavirus; ECG = electrocardiograma; BRH = bloqueo de rama izquierda del haz; ICP = intervención coronaria percutánea; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Se observó que las concentraciones de dímero D en sangre estaban correlacionadas con el grado de trombo modificado ($r = 0,299$, $p = 0,068$), el grado de *blush* del miocardio ($r = 0,501$, $p = 0,0003$) (figura 1) y el nivel de heparinización requerido para mantener un TCA > 250 s durante la ICP primaria ($r = 0,488$, $p = 0,0029$) (figura 2).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la dosis total de heparina administrada (grupo con COVID-19 11.125 U frente a grupo sin COVID-19 10.066 U, $p = 0,15$), y el promedio del TCA alcanzado fue similar durante las intervenciones ($p = 0,261$). Aunque hubo una correlación entre los primeros valores de TCA determinados y la dosis de heparina inicial administrada en el conjunto de la cohorte ($r = 0,401$, $p = 0,0002$), y en el grupo sin COVID-19 ($r = 0,461$, $p = 0,0004$), esta correlación no se observó en el grupo con COVID-19 ($r = 0,279$, $p = 0,144$), lo cual sugiere que fue necesaria más hepari-

TABLA 2 Características de la intervención

	Sin COVID-19 (n = 76)	Con COVID-19 (n = 39)	Valor de p
Intervención coronaria	74 (97,3)	38 (97,4)	1,000
Tiempo puerta-balón, min	50 (34,8-57,5)	52 (39-70)	0,248
Duración del caso, min	50 (39-70)	55 (44-90)	0,054
Vaso culpable			0,621
TPI	1 (1,4)	2 (5,1)	-
DAI	41 (55,4)	22 (56,4)	-
Cx	1 (1,4)	4 (10,3)	-
ACD	24 (32,4)	10 (25,6)	-
Trombosis multivaso	0 (0,0)	7 (17,9)	0,0003‡
Trombosis de <i>stent</i>	1 (1,2)	4 (10,3)	0,0445†
Grado 0-1 de flujo TIMI inicial	60 (80,0)	32 (82,1)	0,798
Grado de trombo inicial (4-5)	59 (77,3)	33 (84,6)	0,440
Grado de trombo modificado tras el primer dispositivo	51	28	0,005*
0	2 (3,9)	0 (0,0)	
1	9 (17,6)	0 (0,0)	
2	11 (21,6)	1 (3,6)	
3	13 (25,5)	7 (25,0)	
4	12 (23,5)	12 (42,9)	
5	4 (7,8)	8 (28,6)	
Grado de trombo modificado (4-5)	16 (31,4)	21 (75)	0,0006‡
Uso de inhibidor de GP IIb/IIIa	7 (9,2)	23 (59,0)	<0,0001‡
Uso de trombectomía por aspiración	1 (1,3)	7 (17,9)	0,0021*
Dosis total de heparina, U	10066 ± 3176	11125 ± 3875	0,151
Promedio del TCA	287,8 ± 66,9	270,6 ± 69,5	0,261
Dosis total de heparina por peso, U/kg	134,1 ± 35,9	146,2 ± 43,5	0,151
Dosis total de heparina por kg por min del caso, unidades/kg/min	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,8	0,144
ICP multivaso	5 (6,8)	8 (20,5)	0,033†
Éxito de la intervención			
Grado de flujo TIMI 3 después de la ICP	70 (93,3)	35 (89,7)	0,687
Grado de opacificación (<i>blush</i>) del miocardio (final) 2-3	70 (93,3)	21 (53,8)	<0,0001‡
Fracción de eyección VI, %	45 (40-55)	42,5 (30-50)	0,019†

Los valores corresponden a n (%), mediana (rango intercuartílico), media ± DE o n. * p < 0,01, † p < 0,05, ‡ p < 0,001.

TCA = tiempo de coagulación activado; Cx = circunfleja; GP = glucoproteína; DAI = descendente anterior izquierdo; TPI = tronco principal izquierdo; ACD = arteria coronaria derecha; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. Otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

na en el grupo de COVID-19 para alcanzar unos valores de TCA similares. Se observó una dosis de heparina por kg superior ($p = 0,15$) en el grupo con COVID-19; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística y no se observó diferencia tras aplicar un ajuste respecto al tiempo de intervención ($p = 0,14$).

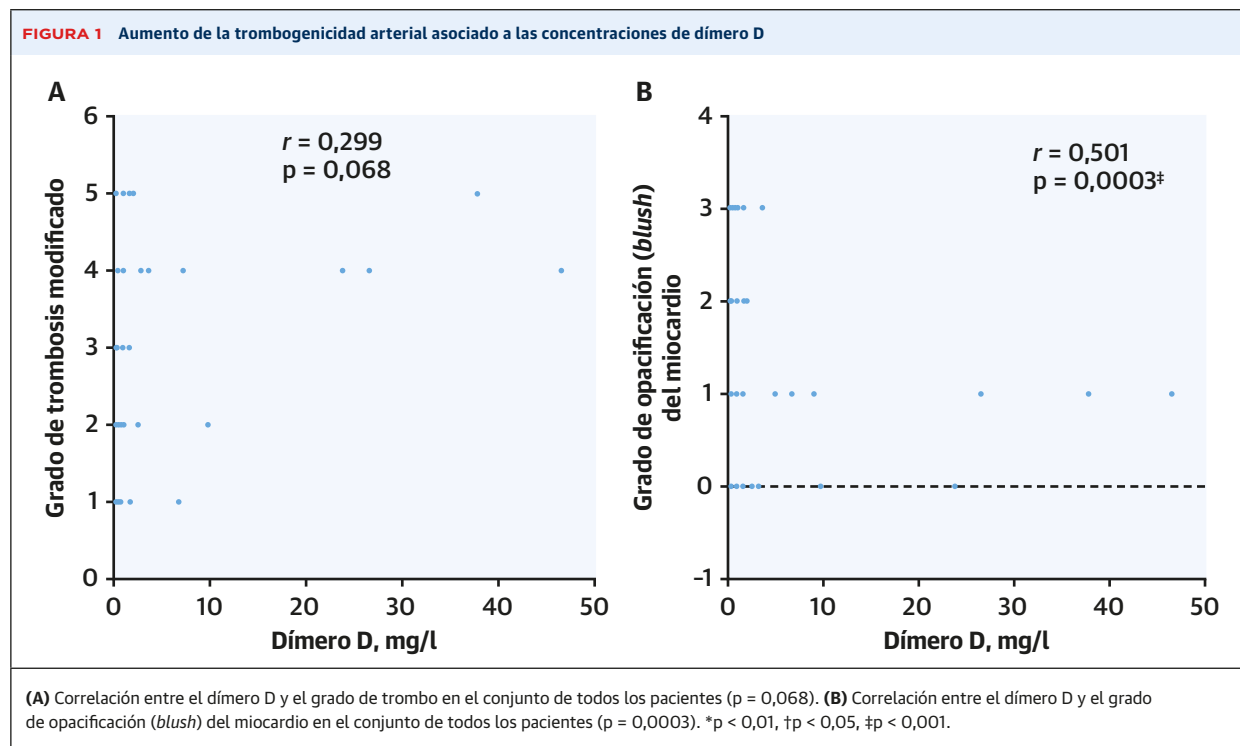
RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS. En el grupo con COVID-19 hubo un período de hospitalización significativamente más prolongado ($p = 0,0004$) y fue más probable la necesidad de ingreso en cuidados intensivos ($p = 0,003$), lo cual refleja un mayor grado de morbilidad en esta cohorte de pacientes con IAMCEST. Sin embargo, a pesar de las tasas numéricamente superiores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IAMCEST positivos para la COVID-19, esto no alcanzó signifi-

cación estadística (17,9% frente a 6,5%, $p = 0,10$) (**figura 3**).

DISCUSIÓN. Este estudio observacional es el primero que presenta datos comparativos para describir la repercusión de la infección de COVID-19 en los pacientes que son tratados por un IAMCEST en un centro de ICP primaria (**ilustración central**). Este análisis pone de manifiesto un signo claro de aumento de la carga de trombo en los pacientes con un IAMCEST que presentan una infección de COVID-19 en comparación con los pacientes con IAMCEST sin esa infección. Esto se pone de relieve en la mayor incidencia de múltiples lesiones culpables trombóticas, así como de trombosis de *stents*, el mayor grado de trombo, el menor grado de *blush* del miocardio resultante y el mayor uso asociado de inhibidores de GP IIb/IIIa y de tromboaspiración. De manera coherente con ello, la infección de COVID-19 se asoció a una mayor lesión del miocardio con una función sistólica ventricular izquierdo inferior y un aumento de las concentraciones de troponina, a pesar de una mediana de tiempo de isquemia similar en los 2 grupos. En ese grupo de pacientes se observaron también unas tasas más altas de parada cardíaca antes de la llegada al hospital y de ingreso en cuidados intensivos, una estancia más prolongada en el hospital y una tendencia a una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Los pacientes con IAMCEST que eran positivos para la COVID-19 presentaron con más frecuencia diabetes, hipertensión y anomalías de parámetros sanguíneos indicativas de una respuesta inflamatoria sistémica (linfopenia, elevación de los dímeros D y de las concentraciones de proteína C reactiva) en comparación con lo observado en los pacientes negativos para la COVID-19. Estas características son las que se han descrito anteriormente como asociadas a una infección más agresiva y un peor resultado clínico en las cohortes de pacientes con COVID-19 sin IAMCEST (11-14). Tiene interés señalar que se observó una correlación de las concentraciones de dímero D con el grado de trombo, el grado de *blush* del miocardio y el nivel de necesidad de heparina necesaria durante la intervención de ICP primaria, lo cual sugería que fueron precisas dosis de heparina más altas para alcanzar los valores de TCA terapéuticos en esta cohorte. Considerados conjuntamente, estos datos respaldan el papel de la evaluación temprana respecto a la presencia o no de la COVID-19 en todos los pacientes con IAMCEST, ya que ello puede tener consecuencias importantes en el tratamiento de los pacientes.

La infección de COVID-19 se asocia a un estado pro-trombótico. La aparición de complicaciones tromboembólicas venosas, tanto clínicamente manifiestas como subclínicas, parece ser una manifestación importante de la enfermedad y está relacionada con la gravedad de esta

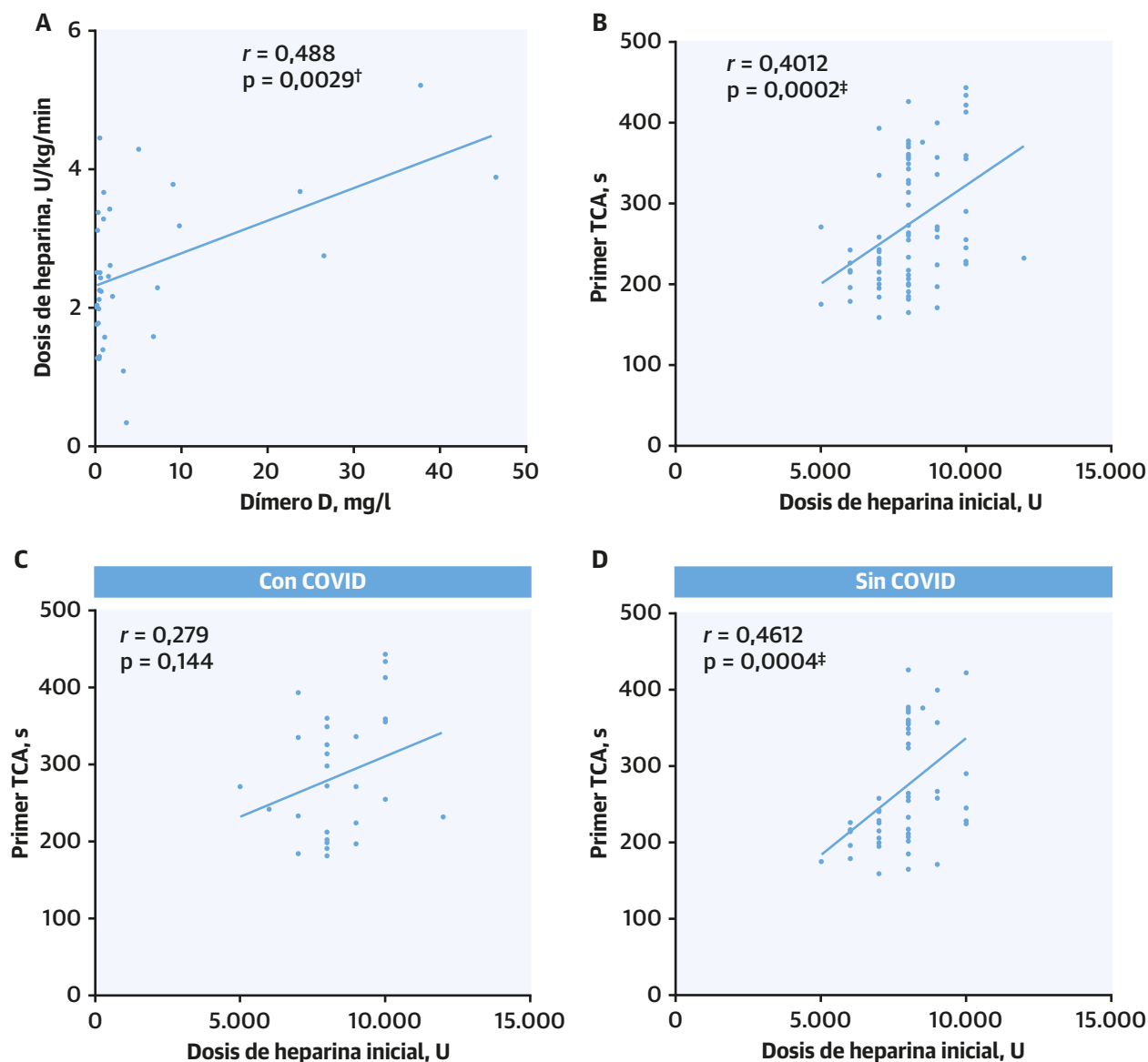


y con los resultados clínicos (1, 15-17). También se ha descrito un aumento de la trombogenicidad en el ictus isquémico agudo (18). Además, los datos que están apareciendo de cohortes grandes de pacientes con COVID-19 sin IAMCEST (19) sugieren que el uso de anticoagulación proporciona un beneficio en cuanto a la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, hasta la fecha no se ha publicado ninguna descripción de un aumento de la carga de trombo arterial coronario, sino que el número de pacientes con IAMCEST se ha reducido, con un aumento de la incidencia de arterias coronarias sin obstrucción en las series de casos pequeñas de pacientes con IAMCEST (3,4). En nuestro estudio presentamos ciertas características apreciables en la evaluación angiográfica, como la trombosis de múltiples vasos, la trombosis de stents y la carga de trombo elevada, que deben hacer sospechar la presencia de una infección de COVID-19. El IAMCEST fue la primera manifestación de la enfermedad en esta cohorte, y nuestros datos sugieren que la aparición de un IAMCEST podría considerarse de por sí una complicación trombótica de la infección de COVID-19. Es de destacar que la mediana de duración de los síntomas hasta la reperusión fue de 4 h tanto en los pacientes positivos para la COVID-19 como en los pacientes negativos para la COVID-19. Así pues, una presentación tardía en pacientes positivos para la COVID-19 no permitiría explicar las diferencias observadas entre los grupos.

No se conocen todavía los mecanismos que desencadenan la aparición del IAMCEST y su mayor carga de

trombo arterial asociada en los pacientes con COVID-19. En comparación con lo que ocurre en el tromboembolismo venoso, la formación un trombo arterial es más probable que se deba a la activación plaquetaria y a la disfunción endotelial. Los datos previos a la COVID-19 relativos al virus de la gripe sugieren que los pacientes con infecciones respiratorias agudas presentan una elevación significativa del riesgo de presentar una ruptura de la placa aterosclerótica que conduzca a un infarto de miocardio como resultado de la profunda respuesta inflamatoria y las alteraciones hemodinámicas (20). La infección por el SARS-CoV-2 causa una respuesta inflamatoria sistémica que da lugar a una activación endotelial y hemostática, incluida la activación de las plaquetas y la cascada de la coagulación (21). En los pacientes de los grupos de riesgo coronario definidos por la presencia de diabetes e hipertensión se ha observado un aumento de la incidencia de COVID-19 y de la posterior letalidad de esta infección (11). En consonancia con ello, los datos presentados aquí muestran unas tasas de diabetes, hiperlipidemia e hipertensión significativamente superiores en el grupo de COVID-19, lo cual sugiere que estos trastornos pueden comportar también un aumento del riesgo de IAMCEST en los pacientes con infección de COVID-19. Los mecanismos a través de los cuales tiene lugar este proceso podrían incluir un aumento de la disfunción endotelial o de sus efectos sobre el sistema inmunitario (21-25).

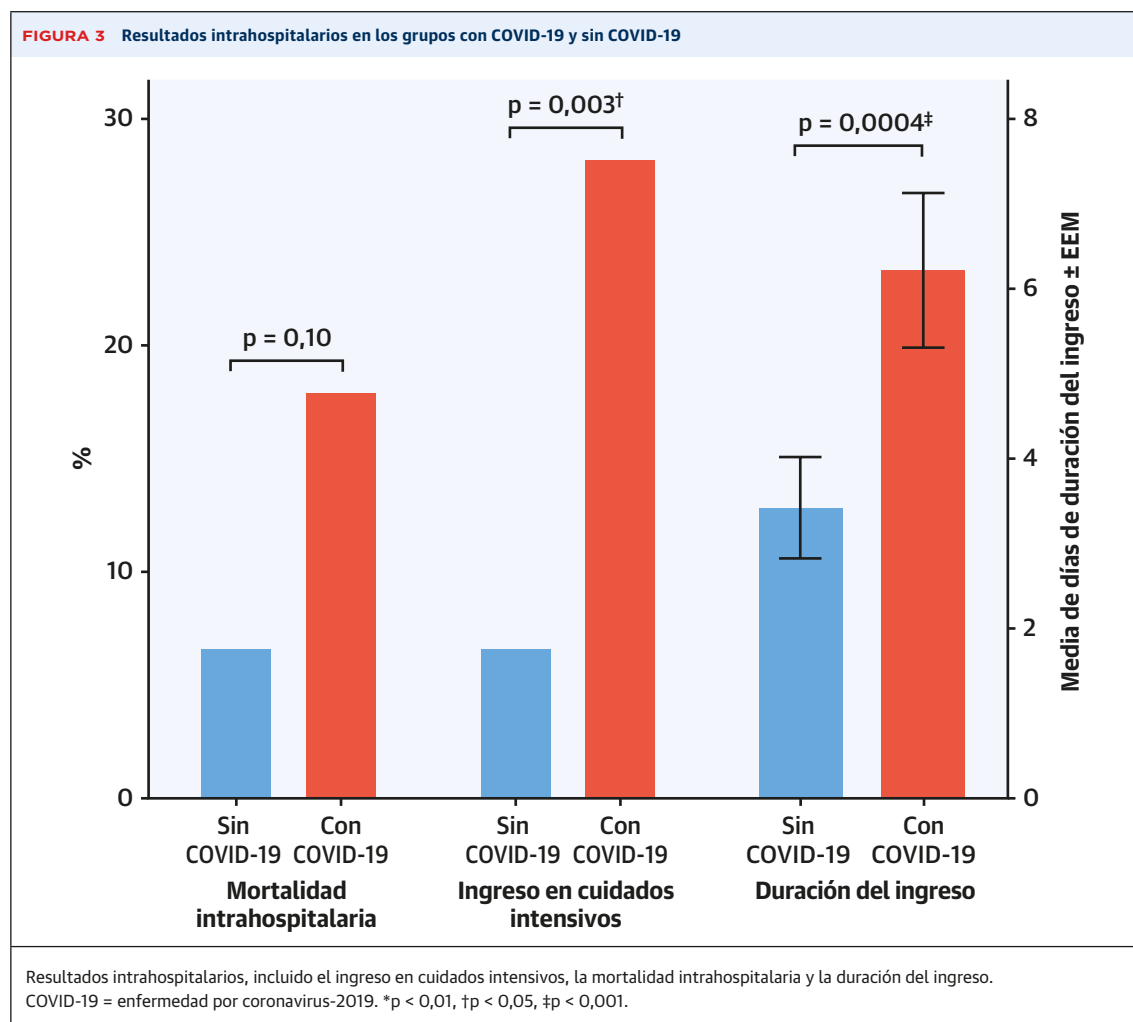
Aunque nuestros datos apuntan a una mayor morbilidad y mortalidad en el grupo de COVID-19 en compara-

FIGURA 2 Necesidad de heparina durante la ICP primaria

(A) Correlación entre el dímero D y la dosis total de heparina en U/kg/min necesaria para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) > 250 s durante la intervención coronaria percutánea primaria (ICP) en el conjunto de todos los pacientes ($p = 0,0029$). (B) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el conjunto de todos los pacientes ($p = 0,0002$). (C) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el grupo con enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ($p = 0,144$). (D) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el grupo sin COVID-19 ($p = 0,0004$). * $p < 0,01$, $^\dagger p < 0,05$, $^\ddagger p < 0,001$.

ción con el grupo sin COVID-19, la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue inferior a la publicada anteriormente en una cohorte más pequeña de 18 pacientes positivos para la COVID-19 con un IAMCEST (4) (mortalidad intrahospitalaria del 18% en comparación con el 72%). Es probable que esto esté relacionado con la diferencia existente entre las cohortes estudiadas. Mientras que nuestro estudio se centró en pacientes que fueron aten-

didos a través de la vía de la ICP primaria y que presentaron un IAMCEST como primera manifestación de la COVID-19 y fueron tratados en todos los casos con una ICP, la serie anterior es una cohorte más heterogénea, en la que tan solo 6 pacientes fueron atendidos a través de esta vía y fueron objeto de una evaluación coronaria de urgencia, mientras que los demás pacientes presentaron alteraciones del ECG mientras estaban ingresados por

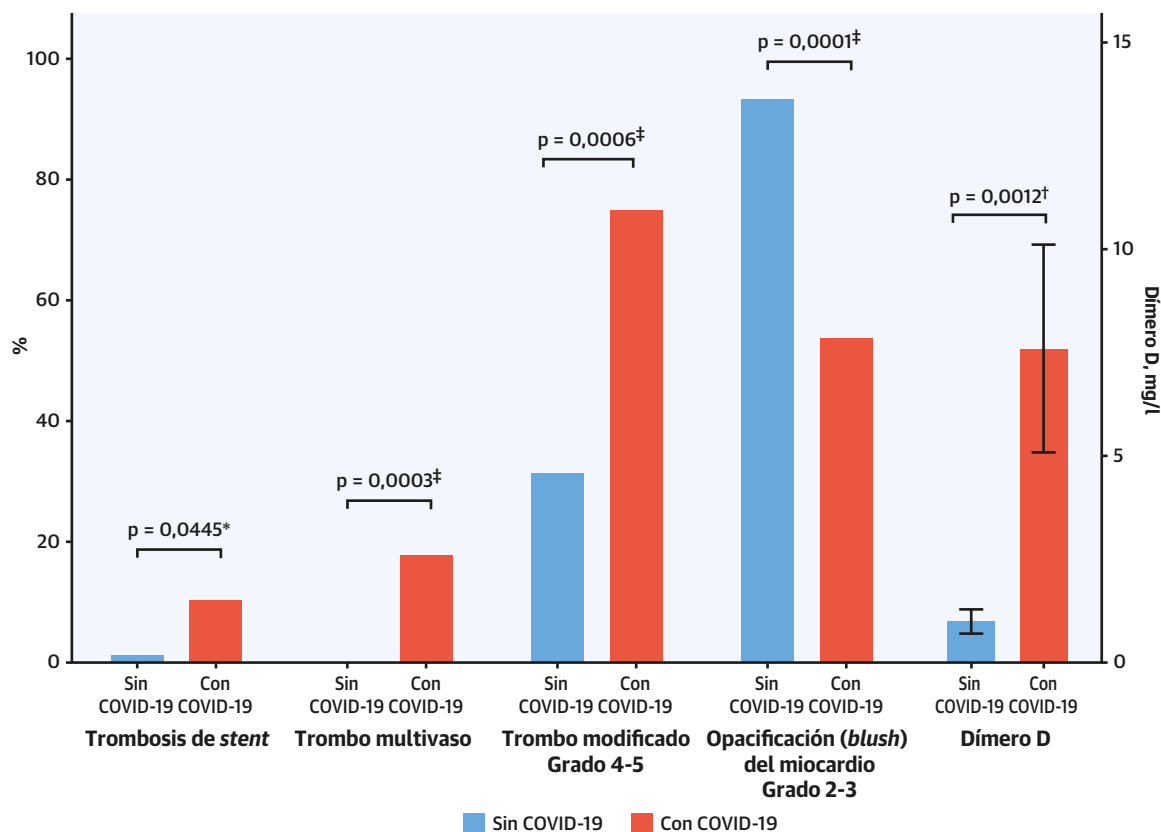


una infección de COVID-19 avanzada. Así pues, es probable que la gravedad de la infección de COVID-19 pueda haber sido inferior en la cohorte de nuestro estudio, en la que un 12,8% de los pacientes recibieron respiración asistida, en comparación con el 70% de los de la otra serie.

En el período de la COVID-19 se han planteado numerosos retos a los servicios de intervención de urgencia, que han requerido una reestructuración para mantener la prestación de la asistencia sanitaria (26). En la situación inicial se desconoce invariablemente la presencia o ausencia de COVID-19. La mayor parte de las unidades de ICP primaria tratan a los pacientes con IAMCEST como si fueran positivos para la COVID-19, debido al riesgo de parada cardíaca periintervención y a la posibilidad de generación de aerosoles. Ha sido necesario introducir cambios en la gestión del acceso a la unidad, la designación de laboratorios de cateterismo para pacientes con COVID-19, el uso de los equipos de protección individual, la limpieza profunda del laboratorio tras el tratamiento

de los casos, la reorganización de las salas y los protocolos de pruebas de la COVID-19 en los pacientes. A pesar de estos retos, se aplicó la ICP primaria según lo establecido en las guías de práctica clínica existentes (mediana de tiempo puerta-balón de 50 min).

El punto fuerte de este estudio es que presenta datos consecutivos de la práctica clínica real procedentes de todos los pacientes con IAMCEST ingresados en un mismo centro durante el brote de COVID-19 en el Reino Unido, con o sin la infección. Los grupos comparados con COVID-19 y sin COVID-19 afrontaron las mismas limitaciones de asistencia sanitaria y fueron tratados por la misma vía y el mismo protocolo de ICP primaria modificados por la COVID-19. Además, en nuestro centro se adoptó de forma temprana el uso de pruebas de COVID-19 en todos los pacientes con IAMCEST. En todos los pacientes con IAMCEST se obtuvieron muestras con hisopo nasal/faríngeo y se realizó una exploración de diagnóstico por la imagen torácica y un análisis de laboratorio de marcadores de la infección de COVID-19 grave para faci-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Características del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la infección de COVID-19

Choudry, F.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(10):1168-76.

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en la infección de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) se asocia a unas tasas significativamente superiores de trombosis de *stent* ($p = 0,0445$), trombo en múltiples vasos ($p = 0,0003$), grado de trombo modificado 4 o 5 ($p = 0,0006$); unas tasas inferiores de opacificación (*blush*) del miocardio de grado 2 o 3 ($p = 0,0001$) y una elevación de las concentraciones de dímero D ($p = 0,012$). * $p < 0,01$, † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$.

litar el diagnóstico en el caso de que la muestra nasal/faríngea fuera negativa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. A pesar de que esta es la serie más grande presentada hasta la fecha, se trata de un estudio observacional retrospectivo relativamente pequeño de un solo centro, por lo que tiene todas las limitaciones de este tipo de análisis, incluido el sesgo y la posible existencia de factores de confusión. Además, tal como se ha aceptado de manera universal, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 es modesta, de aproximadamente un 60% a 70% con las muestras nasales/faríngeas con hisopo (27).

CONCLUSIONES

Presentamos la serie de datos comparativa más grande hasta la fecha de pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes sin COVID-19 que fueron atendidos a causa

de un IAMCEST. La infección simultánea de COVID-19 plantea nuevos retos para la intervención y se asocia a un peor resultado clínico. El indicio claro de una carga de trombo significativamente mayor constituye una observación novedosa que plantea la cuestión de la posible conveniencia de un tratamiento antitrombótico más agresivo en algunos casos de IAMCEST con presencia de la COVID-19 y proporciona una justificación para la determinación de la presencia o ausencia de COVID-19 en todos los casos de IAMCEST. Serán necesarios nuevos trabajos para develar el mecanismo subyacente en la trombosis coronaria en los pacientes con infección de COVID-19.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias al personal de la 3ª planta y del laboratorio de cateterismo del *Barts Heart Centre* por su duro trabajo y profesionalidad durante el brote de COVID-19, así como a los pacientes del NHS que han prestado su apoyo durante este tiempo difícil.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes que presentan un IAMCEST y tienen una prueba de COVID-19 positiva hay una carga de trombo superior a la de los pacientes sin COVID-19.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para conocer los mecanismos

responsables del aumento de la carga de trombo de los pacientes con un IAMCEST y una infección de COVID-19 simultáneas y establecer el tratamiento antitrombótico óptimo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Daniel A. Jones, Barts Heart Centre, West Smithfield, London EC1A 7BE, Reino Unido. Correo electrónico: dan.jones8@nhs.net. Twitter: @bhcintervention.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-40.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
3. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113-6.
4. Bangalore S, Sharma A, Slotwiler A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478-80.
5. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [Epub ahead of print].
6. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ, Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J* 2020;41:1791-4.
7. Curzen N. An extended statement by the British Cardiovascular Intervention Society president regarding the COVID-19 pandemic. *Interv Cardiol Rev* 2020;15:e01.
8. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, et al. EAPCI position statement on invasive management of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2020;41:1839-51.
9. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B-14B.
10. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-6.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020;323:1061-9.
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
15. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:e131-4.
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
18. Beyrouth R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 Apr 30 [E-pub ahead of print].
19. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 May 5 [E-pub ahead of print].
20. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
21. Masi P, Hekimian G, Lejeune M, et al. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID-19-associated coagulopathy: insights from a prospective single center cohort study. *Circulation* 2020;142:611-4.
22. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2129-38.
23. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.
24. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.
25. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.
26. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 2352-71.
27. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *J Am Med Assoc* 2020;323: 1843-4.

PALABRAS CLAVE COVID-19, intervención coronaria percutánea primaria, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, trombosis

COMENTARIO EDITORIAL



Sergio Baratta

La pandemia COVID19, el infarto agudo de miocardio y sus circunstancias. La necesidad de unificar los criterios para que los registros sean de mayor utilidad

Sergio Juan Baratta, MD, MTSAC, FECOSIAC^a, Horacio Fernández, MD, MTSAC^b

Los pacientes con factores de riesgo o antecedentes de patología cardiovascular presentan mayor predisposición a infectarse por COVID-19 y mayor morbi-mortalidad general y cardiovascular al contraer la infección. En un metaanálisis que incluyó 1527 pacientes con COVID-19 se describe una prevalencia del 17.1% de hipertensión arterial, 16.4% de patología cerebrovascular y 9.7% diabetes. La tasa de muerte de pacientes positivos para COVID-19 fue de 2,3%, mientras que en los que presentaban antecedentes cardiovasculares la misma fue de 10.5%, en diabéticos del 7.3% y en hipertensos del 6% según la serie de Wuhan que analizó 44672 pacientes (1).

El SARS-CoV-2 (familia coronaviridae), causante de la infección COVID-19 utiliza la proteína de membrana exopeptidasa "Enzima Convertidora de Angiotensina 2" (ACE2 en su sigla en inglés) para ingresar a las células; característica que se ha interpretado como uno de los principales factores de la mayor susceptibilidad y peor pronóstico (2).

Los pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular tienen una mayor expresión de ACE2 que se suma a la alteración en su respuesta inmunológica. Los daños directos del virus sobre el miocardio y la vasculatura, la alteración del sistema renina angiotensina aldosterona, la hipoxia y las citoquinas derivadas del estado de shock se suman a los mecanismos que hacen más mortal esta enfermedad entre los enfermos cardiovasculares (3, 4).

Los efectos protrombóticos de la infección COVID-19 también incrementan el riesgo tromboembólico, llevando al infarto de miocardio, la isquemia periférica, cerebral y a la trombosis venosa. El dímero D y la presencia

de anticuerpos antifosfolípidos evidencian esta tendencia (5-7).

Diversos reportes observacionales están intentando determinar si la pandemia COVID-19 pudo haber cambiado la forma de presentación y el tratamiento del infarto con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST). Las consultas son más tardías por temor a contraer la enfermedad en el centro de salud, el uso de mayores medidas de protección del personal de salud suele prolongar el tiempo de diagnóstico e incluso de la reperusión. También la presencia de otros tipos de daño miocárdico no vinculados a la oclusión trombótica por accidente de placa puede plantear otras estrategias de tratamiento como el uso más frecuente de trombolíticos (8).

Sin embargo estos reportes no han sido aún sistematizados y presentan diseños muy disímiles en cuanto a los criterios de inclusión, población control y medición de eventos. En el cuadro I, graficamos diferentes registros que han analizado la evolución y el riesgo de los pacientes con IAMCEST (8-15).

En esta edición, Choudry y col. presentan su experiencia de cohorte de corto seguimiento (intrahospitalaria) de la mayor institución con capacidad de hemodinamia del centro de Londres (9).

Se incluyeron 115 pacientes ingresados por dolor precordial o paro cardíaco resucitado con elevación del ST en el electrocardiograma y que fueron reperfundidos con angioplastia primaria. Todos los pacientes fueron hisopados para COVID-19 y fueron comparados los pacientes positivos y negativos en cuanto a sus características clínicas, angiográficas y evolutivas. La incidencia de positividad COVID-19 fue de 33.9% y ese grupo presentó mayor prevalencia de diabetes, hipertensión, dislipemia y an-

^a Jefe de Cardiología no Invasiva - Hospital Universitario Austral. Subdirector de la carrera de especialista en Cardiología - Universidad Austral (Argentina). Profesor adjunto de cardiología Facultad de Medicina - Universidad Austral. ^b Jefe de Unidad Coronaria - Hospital Universitario Austral. Profesor de Fisiopatología Facultad de Medicina - Universidad Austral (Argentina).

TABLA Registros que incluyeron angioplastia primaria en infarto con supradesnivel del ST durante la pandemia COVID-19

Registro	Londres (Inglaterra) (n: 115) (9)	Lombardía, Italia (n: 28) (10)	Nueva York City, USA (n: 18) (8)	Hong Kong, China (n: 125) (11)	España (n: 111) (12)	España (n: 1009) (13)	Reino Unido (Inglaterra) (n: 348) (14)	Italia, Lituania, España e Irak (n: 67) (15)
Diseño del estudio	Unicéntrico Con grupo de comparación	Multicéntrico Sin comparador Todos COVID +	Multicéntrico Sin comparador Todos COVID +	Unicéntrico todos pacientes COVID- Con grupo comparador histórico	Multicéntrico Prospectivo	Multicéntrico, nacional, retrospectivo con grupo comparador histórico	Multicéntrico, nacional, retrospectivo con grupo comparador histórico	Multicéntrico, retrospectivo
Población	Pacientes con angioplastia primaria COVID(+) n:39 vs COVID (-) n:76	Pacientes consecutivos con IAMCEST derivados para angiografía coronaria	Pacientes consecutivos con IAMCEST	Pacientes con angioplastia primaria Período pandemia COVID-19 (n:7) vs control histórico n:108)	De 187 pacientes con IAM derivados a cinecoronariografía, 111 paciente presentaron IAMCSST COVID(+) n: 20 vs COVID (-) n: 91	Pacientes con IAMCEST Período pandemia (n:1009, COVID(+) 60 (6,3%) vs control histórico igual período en el año previo: n:1305)	Pacientes con IAMCEST Período pandemia (n:348, 46 fueron COVID+) vs. control histórico igual período en el año previo: n:440)	Pacientes consecutivos con IAMCSST 24% angioplastia 76% trombolíticos (8 p angioplastia rescate) 17% con maniobras de resucitación
IAMCEST sin lesiones coronarias	Ninguno por el diseño del estudio	n:11 (39,3%)	≥50% de la cohorte (no todos los p con angiografía)	Ninguno por el diseño del estudio	Se excluyeron 3 p con miocarditis y 3 p con enfermedad de Tako-tsubo	Ninguno por el diseño del estudio	No incluidos	2 p (no todos los p con angiografía)
ARM	COVID(+): 12,8% COVID(-): 6,6%	No reportado	Total: 67% Infarto de miocardio:62% Injuria miocárdica sin enfermedad coronaria: 70%	No reportado	No reportado	Período pandemia 3,7% vs control histórico 3,2%	No reportado	18%
Tiempo síntomas- reperusión	4 hs en ambos grupos	No reportado	No reportado	Tiempos más prolongados en pandemia	Sin prolongación en ambos grupos	Mayor demora en pandemia	Mayor demora en pandemia	Mediana de tiempo a la reperusión 12,6 [8, 15] hs
Tiempo puerta balón	50 minutos en ambos grupos	No reportado	No reportado	Tiempos más prolongados en pandemia	No reportado	Sin cambios entre períodos	Sin cambios entre períodos	
Mortalidad hospitalaria	COVID (+): 17,9% COVID (-): 6,5% (p < 0,10)	Total: 39,3% Sin lesión culpable: 45,55% Con lesión culpable: 35,3%	Total: 72% Infarto de miocardio tipo 1 :50% Injuria miocárdica sin enfermedad coronaria: 90%	No reportada	COVID (+): 30% COVID (-): 5,5%	Período pandemia 7,5% vs control histórico 5,1%	Mortalidad en período pandemia 10,9% vs 8,6% en 2019, p:0,28). COVID (+): 21,7% COVID (-): 9,3%	Total: 12% ATC primaria 26% Grupo líticos 7%
Conclusiones	Los enfermos COVID + presentaron una mayor carga trombótica COVID(+): 75,0% COVID(-)19: 31,4% (p <0,0006)	El 40% de los paciente con IAMCEST no presentaron lesión culpable	El 50% de los pacientes con IAMCEST no presentaron lesión culpable	La Pandemia COVID19 ha impactado en el tiempo a la reperusión	En el análisis ajustado por puntuación de propensión la mortalidad fue significativamente mayor en p COVID-19 (+) La evolución de estos pacientes estuvo determinada por la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y la lesión miocárdica directa.	El brote de COVID-19 ha implicado una disminución en el número de pacientes con IAMCSST, un aumento del tiempo de isquemia y un aumento en la mortalidad hospitalaria. En la cohorte en pandemia se observó un aumento en trombectomía mecánica y uso de inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. No hubo diferencias en la estrategia de reperusión (94% ATC primaria)	Los 46 p COVID+ presentaron > trombo, <TIMI post ATC y necesidad de cuidados intensivos	21% trombosis del stent

ATC: angioplastia coronaria, IAMCSST: infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST, IAM infarto agudo de miocardio.

gioplastia previa. Los tiempos de isquemia y puerta balón fueron similares en ambos grupos. Los autores se enfocaron en demostrar una mayor trombogenicidad y daño miocárdico asociado a la infección COVID-19. Lo primero fue evidente por el dímero D incrementado, mayor dificultad para anticoagular a los pacientes y la mayor presencia de trombosis multivaso, alto grado de trombo luego de la angioplastia, mayor necesidad de tromboaspiración, uso de inhibidores de los receptores IIb-IIIa y peor "blush". El mayor daño miocárdico se hizo evidente en una mayor elevación de la troponina y una peor fracción de eyección. Los pacientes COVID-19 positivos tuvieron una estadía hospitalaria más prolongada y una mayor mortalidad, aunque esta última sin significación estadística.

El análisis de un estudio observacional nos obliga al análisis de posibles sesgos que alteren las conclusiones o la información que pretendíamos obtener de este estudio, algunos de ellos bien remarcados por los autores. En primer lugar, la inclusión de los casos a partir de la angioplastia primaria no nos permite conocer la incidencia de COVID-19 en todos los casos que se presentaron con IAMCEST ni la prevalencia de enfermedad coronaria no obstructiva. En el estudio multicéntrico italiano que analizó todas las coronariografías de los pacientes ingresados con IAMCEST se hallaron un 39% de casos sin lesiones angiográficamente significativas, población que presentó una mayor mortalidad (10).

Del mismo modo, la falta de una comparación histórica de los tiempos de isquemia y puerta balón hubiese permitido establecer diferencias en el proceso de atención de los pacientes. Los excelentes tiempos de isquemia mostrados en este estudio son difíciles de reproducir en todos los países y regiones con menores recursos. En este sentido, indican una población educada en la consulta rápida y un proceso de atención del infarto de alta calidad.

Otro sesgo importante puede devenir de la mayor presencia de paro cardíaco resucitado en el grupo COVID-19 (28.2% vs. 9.2%). Una mayor falla circulatoria

pudo haber incrementado no sólo la estasis sanguínea, la hipoperfusión y una mayor liberación de citoquinas sino también los fenómenos trombóticos, los marcadores de inflamación y el daño cardíaco en ese grupo. Finalmente la peor fracción de eyección medida en el período intrahospitalario, aunque estadísticamente significativa, no impresiona tener una relevancia clínica (45% vs. 42.5%) y la más alta mortalidad y estadía hospitalaria podrían estar relacionadas con la evolución de la infección COVID-19 más que con la evolución del infarto.

¿CUÁLES SERÍAN LOS MENSAJES DE ESTA EXPERIENCIA LONDINENSE?

La presencia de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares siguen asociándose al COVID-19 y le agregan mayor morbimortalidad. La mayor trombogenicidad asociada a la infección COVID-19 tal como revelan los autores podría tener implicancias en un cambio en la terapéutica. ¿Deberíamos hisopar a todos los pacientes al ingreso y utilizar mayores dosis de anti-trombóticos en los positivos y controles de coagulación más frecuentes?, ¿Extender el uso de anticoagulantes aún en quienes no manifiestan la forma severa de la enfermedad? ¿Indicar mayores dosis de antiplaquetarios? Estudios prospectivos y aleatorizados deberían contestar estas preguntas.

Asimismo, se resalta la importancia de continuar educando a la población en la consulta precoz, aún en época de pandemia, y de tener un proceso de atención de los infartos de alta calidad en tiempos y con angioplastia primaria. Mientras esperamos que la indicación de la vacuna nos remita a los tiempos prepandemia, las sociedades científicas deberían aunar esfuerzos para estandarizar los registros de los eventos cardiovasculares asociados a esta enfermedad, para que puedan agruparse sus resultados y mejorar su interpretación.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: sbaratta@cas.austral.edu.ar

BIBLIOGRAFÍA

- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, et al. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol*. 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
- Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(10):1244-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1421-1424.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; DOI: 10.1172/JCI137244.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e438-40.
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N Engl J Med*. 2020; 382:2478-80.
- Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1168-76.
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients

with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113-6.

11. Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006631.

12. Solano-López J, Zamorano JL, Pardo Sanz A, et al. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the

COVID-19 outbreak. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2020.07.009>.

13. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, de Prado AP, Rossello X, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española [Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience]. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Oct 9. Spanish. doi: 10.1016/j.recsp.2020.07.033. Epub ahead of print.

14. Little CD, Kotecha T, Candilio L, et al. COVID-19 pandemic and STEMI: pathway activation and outcomes from the pan-London heart attack group. *Open Heart*. 2020 Oct;7(2):e001432. doi: 10.1136/openhrt-2020-001432.

15. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;131:1-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Evolución natural de la insuficiencia tricuspídea funcional cuantificada mediante cardiorresonancia magnética



Yang Zhan, MD,^{a,b} Dany Debs, MD,^a Mohammad A. Khan, MD,^a Duc T. Nguyen, MD, PhD,^c
Edward A. Graviss, PhD, MPH,^{c,d} Shaden Khalaf, MD,^a Stephen H. Little, MD,^a Michael J. Reardon, MD,^a
Sherif Nagueh, MD,^a Miguel A. Quiñones, MD,^a Neal Kleiman, MD,^a William A. Zoghbi, MD,^a Dipan J. Shah, MD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES La cuantificación del grado de insuficiencia tricuspídea (IT) puede resultar difícil de realizar con las imágenes de ecocardiografía convencionales y es posible que pueda evaluarse mejor con la cardiorresonancia magnética (CRM).

OBJETIVOS En este estudio se examinó, en pacientes con una IT funcional, la relación del volumen de regurgitación tricuspídea (VRT) y la fracción de regurgitación tricuspídea (FRT) con la mortalidad por cualquier causa.

MÉTODOS Examinamos a 547 pacientes con IT funcional mediante el empleo de CRM para cuantificar el VRT y la FRT. La variable de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Se establecieron umbrales para la IT leve, moderada y grave, basados en los datos pronósticos en la evolución natural del trastorno.

RESULTADOS Durante una mediana de seguimiento de 2,6 años (rango intercuartílico: 1,7 a 3,3 años), hubo 93 muertes, con una supervivencia a 5 años estimada del 79% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 73% a 83%). Tras un ajuste respecto a las variables clínicas y de las exploraciones de imagen, incluida la función del VI, tanto la FRT (*hazard ratio* ajustada [AHR] por incremento de un 10%: 1,26; IC del 95%: 1,10 a 1,45; $p = 0,001$) como el VRT (AHR por incremento de 10 ml: 1,15; IC del 95%: 1,04 a 1,26; $p = 0,004$) mostraron una asociación con la mortalidad. Los pacientes de los estratos de máximo riesgo con un VRT ≥ 45 ml o una FRT $\geq 50\%$ fueron los que tuvieron un peor pronóstico (AHR: 2,26; IC del 95%: 1,36 a 3,76; $p = 0,002$ para el VRT y AHR: 2,60; IC del 95%: 1,45 a 4,66; $p = 0,001$ para la FRT).

CONCLUSIONES Este es el primer estudio en el que se utiliza la CRM para evaluar las consecuencias pronósticas independientes que tiene la IT. Tanto la FRT como el VRT se asociaron a un aumento de la mortalidad tras un ajuste respecto a las covariables clínicas y de exploraciones de imagen, incluida la fracción de eyección ventricular derecha. Un valor del VRT de ≥ 45 ml o una FRT de $\geq 50\%$ identificaron a los pacientes de los estratos con un riesgo máximo de mortalidad. Estos umbrales de CRM deberán usarse para la selección de los pacientes en futuros ensayos destinados a determinar si las intervenciones en la válvula tricúspide mejoran los resultados en este grupo de alto riesgo. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1291-301) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Cardiology, Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center, Houston, Texas; ^bDepartment of Cardiology, Regina General Hospital, University of Saskatchewan, Regina, Saskatchewan, Canadá; ^cDepartment of Pathology and Genomic Medicine, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos; y ^dDepartment of Surgery, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos. El Dr. Shah ha recibido financiación de la National Science Foundation (CNS-1931884) y el Beverly B. and Daniel C. Arnold Distinguished Centennial Chair Endowment. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

La insuficiencia tricuspídea (IT) significativa afecta a 1,6 millones de pacientes en los Estados Unidos, y se asocia de manera independiente a la morbilidad y mortalidad (1). Más del 90% de estos casos de IT significativa se deben a una etiología funcional, que no corresponde a una enfermedad inherente de la válvula sino más bien a la culminación de diversos procesos patológicos (valvulopatía del lado izquierdo, miocardiopatía, hipertensión pulmonar o fibrilación auricular) que conducen a una combinación de dilatación del anillo tricuspídeo y tensión por fijación (*tethering*) de valvas tricuspídeas como consecuencia del remodelado del ventrículo derecho (VD) (2-4).

Aunque la IT secundaria comporta un mal pronóstico (5-9), hay una incertidumbre clínica respecto al papel que puede desempeñar una intervención quirúrgica aislada (10). El tratamiento quirúrgico de una IT aislada puede no ser mejor que el tratamiento médico (11) y comporta la mortalidad más alta de entre todas las intervenciones valvulares (12). Esto puede deberse, en parte, a las comorbilidades concomitantes de hipertensión pulmonar y disfunción del VD. Se están desarrollando nuevas intervenciones percutáneas (13) que pueden reducir el grado de IT con una menor mortalidad de la intervención. Por consiguiente, en la actualidad es esencial disponer de una cuantificación exacta de la IT para la selección de los pacientes y el seguimiento de la intervención.

La ecocardiografía ha sido el método convencional utilizado para cuantificar la IT, pero el empleo de esta modalidad de diagnóstico por la imagen para este fin tiene dificultades (14) y limitaciones (15). Además, los umbrales utilizados para establecer la IT grave no se han obtenido a partir de datos sobre la evolución natural del trastorno, sino con el empleo de datos extrapolados a partir de la insuficiencia mitral. Este enfoque tiene limitaciones, ya que la anatomía, la hemodinámica y la geometría del orificio de regurgitación son diferentes en las 2 válvulas (16).

Las guías actuales sugieren el empleo de la cardiiorresonancia magnética (CRM) para evaluar el tamaño y la función del corazón derecho en los pacientes con una IT grave (17) y valorar el remodelado inverso del VD después de las intervenciones sobre la válvula tricúspide (18). Sin embargo, la CRM permite cuantificar también el volumen de regurgitación tricuspídea (VRT) y la fracción de regurgitación tricuspídea (FRT). Se ha demostrado que el volumen y la fracción de regurgitación mitrales y aórticas cuantificados mediante CRM son factores predictivos adversos potentes en sus respectivas lesiones

valvulares izquierdas (19,20). Hasta la fecha, no ha habido ningún estudio en el que se haya evaluado la evolución natural de los parámetros de IT cuantificados mediante CRM. Así pues, investigamos si la intensidad cuantitativa de la IT funcional continuaba siendo un marcador independiente para la mortalidad tras aplicar un ajuste respecto a covariables clínicas y de imagen, incluidas las medidas cuantitativas de la fracción de eyección VD (FEVD). Además, determinamos unos umbrales de IT específicos que podían ser útiles para identificar un estrato de pacientes de alto riesgo.

MÉTODOS

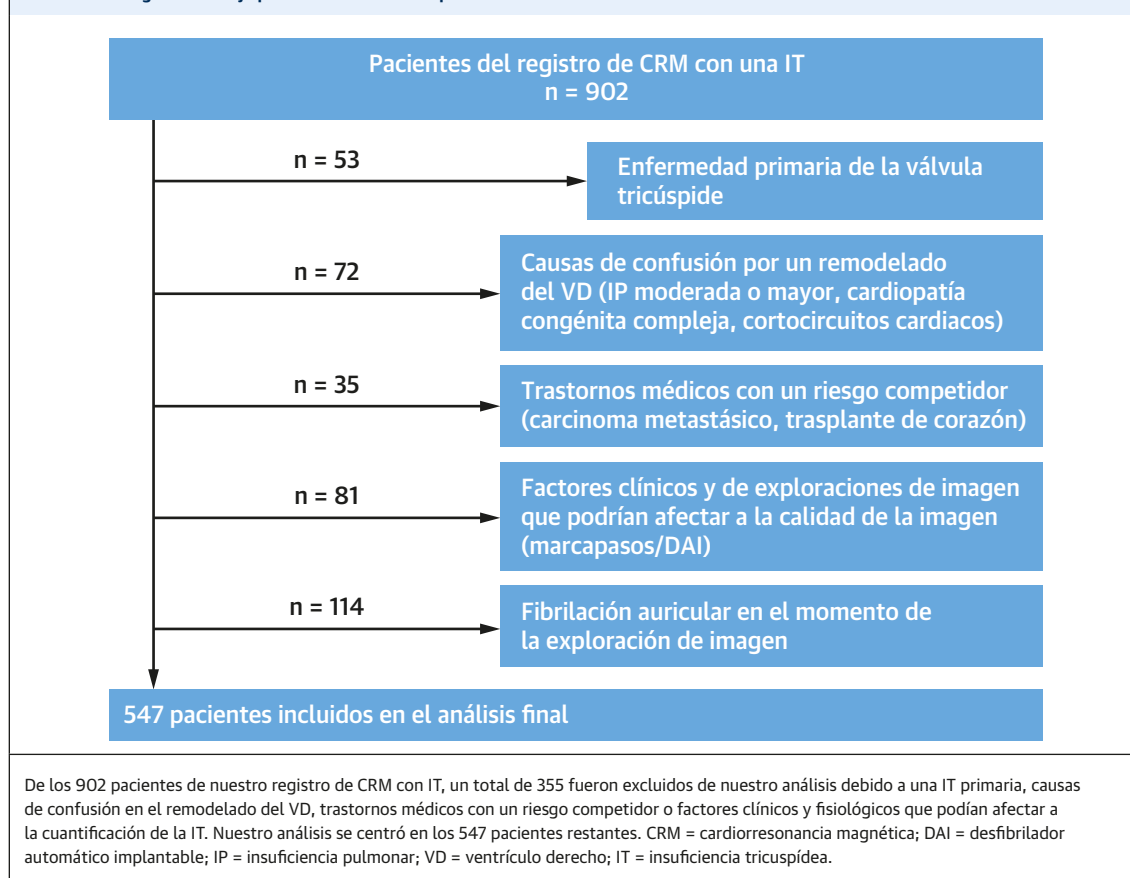
SELECCIÓN DE LOS PACIENTES. Se incluyeron en este registro prospectivo observacional pacientes consecutivos a los que se practicó una CRM en el *Houston Methodist Hospital* (Houston, Texas, Estados Unidos) entre 2008 y 2017 en los que se observaron signos de IT. Llevamos a cabo un examen detallado de las historias clínicas en el momento de realizar la exploración de diagnóstico por la imagen. Se excluyó a los pacientes con una valvulopatía tricuspídea primaria, factores de confusión causantes de un remodelado del VD (miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, cardiopatía congénita con cortocircuito o insuficiencia pulmonar de un grado superior al leve); un riesgo competitivo para la mortalidad no cardíaca por un cáncer activo; o factores que pudieran afectar a la calidad de imagen óptima como la presencia de marcapasos o desfibriladores implantados.

Se excluyó también a los pacientes que estaban en fibrilación auricular en el momento de realizar la exploración de diagnóstico por la imagen debido a la variabilidad inherente entre latido y latido por lo que respecta al grado de IT. Sin embargo, se incluyó en la cohorte final a los pacientes con antecedentes de fibrilación auricular que estaban en ritmo sinusal en el momento de obtener la exploración de imagen. Tras las exclusiones, hubo un total de 547 pacientes (**figura 1**). El comité de ética de investigación del *Houston Methodist Research Institute* aprobó el estudio, y los pacientes dieron su consentimiento informado.

EVALUACIÓN CLÍNICA. Además de la determinación de los antecedentes patológicos iniciales, los factores de riesgo cardíacos, los síntomas de insuficiencia cardíaca y

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AD	= aurícula derecha
AHR	= hazard ratio ajustada
AI	= aurícula izquierda
AP	= arteria pulmonar
BMA	= promediación de modelo bayesiano
CRM	= cardiiorresonancia magnética
FEVD	= fracción de eyección ventricular derecha
FRT	= fracción de regurgitación tricuspídea
IT	= insuficiencia tricuspídea
RIC	= rango intercuartílico
VD	= ventrículo derecho
VI	= ventrículo izquierdo
VRT	= volumen de regurgitación tricuspídea
VS	= volumen sistólico

FIGURA 1 Diagrama de flujo para la selección de los pacientes

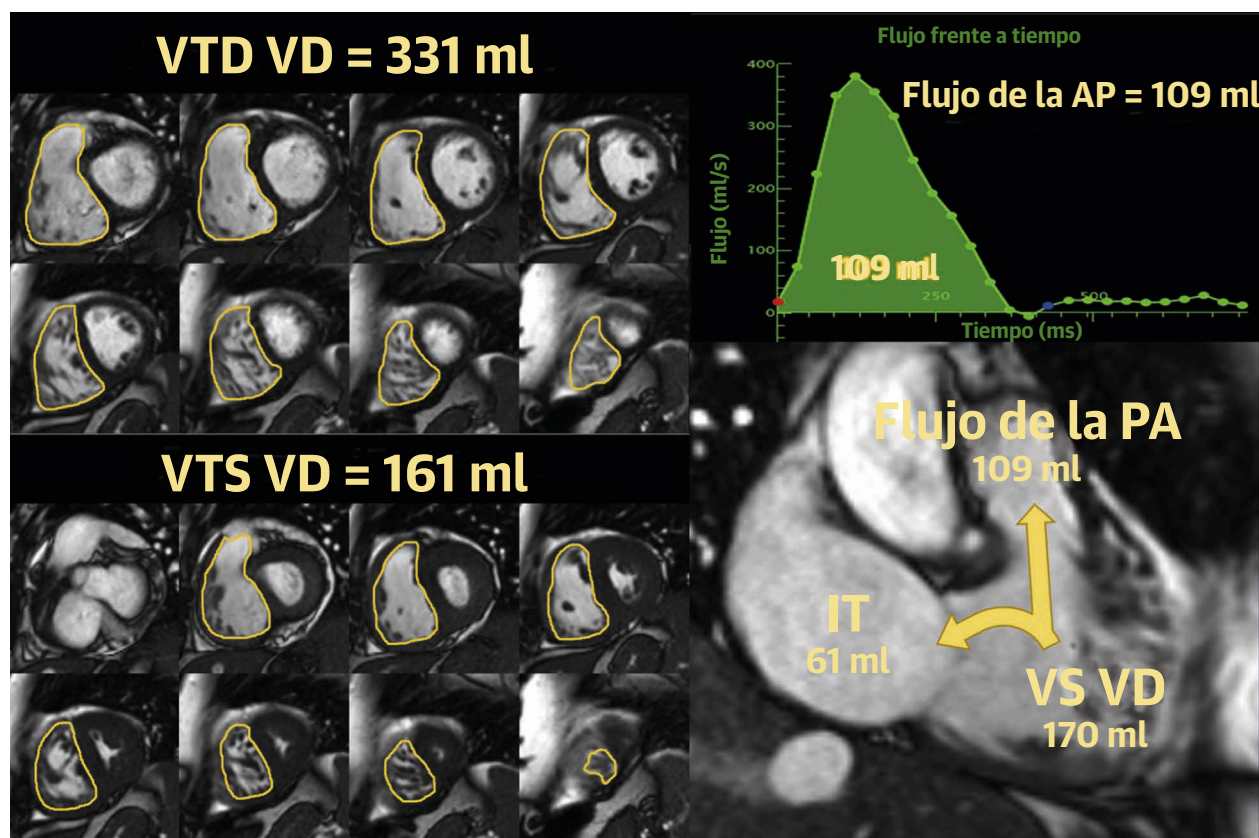
el uso actual de medicación, se llevó a cabo un examen detallado de las historias clínicas para establecer la puntuación del Índice de comorbilidad de Charlson. Se analizaron los datos hemodinámicos y ecocardiográficos, si se habían obtenido en un plazo de 6 meses respecto al examen de la CRM y no había habido ninguna intervención cardíaca en ese período, con objeto de determinar las presiones pulmonares sistólicas y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) (véase el apartado de «Determinación de las presiones pulmonares y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo» en el apéndice suplementario). La etiología subyacente predominante de la IT funcional se clasificó según un sistema jerarquizado como debida a una cardiopatía izquierda (secundaria a una valvulopatía o miocardiopatía), hipertensión pulmonar o IT aislada (véase el apartado «Clasificación de la etiología de la insuficiencia tricuspídea» en el Suplemento, apéndice).

CRM. Adquisición de imágenes de CRM. La adquisición de las imágenes de CRM se llevó a cabo con escáneres clínicos de 1,5 o 3,0 T (Siemens Avanto, Aera y Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania) con sistemas de bobina de haz de fase. La evaluación anatómica y fun-

cional del VD se realizó en proyecciones de eje transversal, tetracamerales y proyecciones de entrada y salida del VD, con el empleo de secuencias de precesión libre en estado de equilibrio (*flip*: 65° a 85°; tiempo de repetición: 3,0 ms; tiempo de eco: 1,3 ms; resolución espacial en el plano: 1,7 a 2,0 × 1,4 a 1,6 mm; grosor: 6 mm con una brecha (*gap*) de 4 mm; resolución temporal 35 a 40 ms). El flujo a través de la válvula pulmonar y la válvula aórtica se determinó con imágenes de contraste de fase (*flip*: 25° a 30°; tiempo de repetición: ~5 ms; tiempo de eco: 2,4 ms; resolución espacial en el plano: ~2,0 × 2,4 mm, grosor: 6 mm; y resolución temporal: ~40 a 50 ms).

Análisis de las imágenes de CRM. Los volúmenes del VD se calcularon sumando los volúmenes de una pila de cortes de eje transversal que abarcaban ambos ventrículos, desde la base hasta el vértice cardíaco en los puntos temporales de telediástole y telesístole y con una localización conjunta en cortes de eje longitudinal (**figura 2**). Este método tiene una reproducibilidad similar a la de los volúmenes calculados con el empleo de cortes axiales (21). El volumen sistólico (VS) del VD se determinó restando el volumen telesistólico del volumen telediastólico. La FEVD se calculó dividiendo el VS por el volumen telediastólico VD. El flujo de la arteria pulmonar (AP),

FIGURA 2 Evaluación de la IT mediante CRM



Para calcular la IT con el empleo de la CRM, se calcula primero el VS del VD mediante la diferencia entre los volúmenes telediastólico y telesistólico del VD (**paneles izquierdos**). A continuación se calcula el flujo anterógrado con el empleo de imágenes de contraste de fases para generar una curva de flujo (**arriba a la derecha**). La IT se calcula mediante la diferencia entre el VS del VD y el flujo anterógrado de la AP (**abajo a la derecha**). En este ejemplo, la IT calculada es de 61 ml. VTD = volumen telediastólico; VTS = volumen telesistólico; AP = arteria pulmonar; VS = volumen sistólico; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

obtenido a la altura de la AP principal, se calculó mediante planimetría de los bordes de la AP en contraste de fase para determinar el flujo e integrando luego estos flujos para abarcar la totalidad del ciclo cardíaco (22). Para asegurar una determinación exacta del flujo de la AP, se realizó una validación cruzada de este valor con el flujo aórtico neto calculado.

El VRT se calculó restando el flujo anterógrado de la AP, medido en las imágenes de contraste de fase, del VS del VD (**figura 2**). La FRT se calculó dividiendo el VRT por el flujo de entrada del VD que, si no hay insuficiencia pulmonar, es el VS del VD. Se evaluó la reproducibilidad interevaluadores e intraevaluador del VRT y de la FRT en 15 casos elegidos aleatoriamente con una amplia variedad de gravedad de la IT.

Otras variables de la CRM. Se midieron los volúmenes, la masa y la FE del VI según lo recomendado en las directrices (22). La fibrosis del VI se evaluó de forma semicuantitativa, según métodos descritos con anterioridad (23). El volumen auricular izquierdo (AI) y el volumen

auricular derecho (AD) se midieron con el empleo de los métodos de longitud del área biplanar y de longitud del área uniplanar, respectivamente. El diámetro del anillo tricuspídeo se midió en la proyección tetracameral durante la fase inicial de la diástole cardíaca (24).

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Se llevó a cabo un seguimiento prospectivo de los pacientes una vez al año mediante entrevistas telefónicas estructuradas (pacientes y/o sus familiares), examen de las historias clínicas electrónicas y/o contacto con la consulta que había remitido al paciente, hasta el 6 de diciembre de 2018. La variable de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Los pacientes a los que se practicó una intervención sobre la válvula tricúspide o un trasplante de corazón fueron censurados para el análisis en ese momento por lo que respecta al seguimiento posterior.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos descriptivos se presentan en forma de frecuencia y proporción para las variables cualitativas y en forma de media (intervalo de

TABLA 1 Características iniciales y parámetros univariantes asociados a la mortalidad

	Todos los pacientes (N = 547)	Vivos (n = 454)	Fallecidos (n = 93)	HR (IC del 95%)	Valor de p
Características clínicas					
Edad, años	60 (49-69)	59 (47-68)	65 (56-73)	1,03 (1,01-1,04)	0,001
Hombres	292 (53)	241 (53)	51 (55)	1,18 (0,79-1,79)	0,42
Raza/origen étnico					
Blancos	355 (65)	302 (67)	53 (57)	(referencia)	—
Afroamericanos	125 (23)	92 (20)	33 (36)	1,78 (1,15-2,76)	0,01
Hispanos	47 (9)	42 (9)	5 (5)	0,72 (0,29-1,79)	0,48
Asiáticos	14 (3)	12 (3)	2 (2)	0,90 (0,22-3,69)	0,88
Otros	6 (1)	6 (1)	0 (0)	n. p.	n. p.
Índice de masa corporal, kg/m ²	27 (24-31)	27 (24-31)	26 (22-31)	0,97 (0,93-1,00)	0,07
FG, ml/min/1,73 m ²	75 (57-93)	76 (61-93)	64 (44-86)	0,99 (0,98-1,00)	0,02
Hipertensión	336 (61)	270 (60)	66 (71)	1,47 (0,94-2,30)	0,09
Diabetes	117 (21)	87 (19)	30 (32)	1,84 (1,19-2,84)	0,01
Tabaquismo	200 (37)	157 (35)	43 (46)	1,47 (0,97-2,20)	0,07
Fibrilación auricular paroxística	114 (21)	94 (21)	20 (22)	1,04 (0,64-1,71)	0,86
Enfermedad coronaria	120 (22)	87 (19)	33 (36)	1,91 (1,25-2,92)	0,003
Infarto de miocardio previo	77 (14)	60 (13)	17 (18)	1,28 (0,76-2,17)	0,36
Enfermedad pulmonar crónica	22 (4)	9 (2)	12 (13)	4,50 (2,45-8,28)	< 0,001
Endocarditis	3 (1)	3 (1)	0 (0)	—	—
<i>New York Heart Association</i>					
Clase funcional					
Clase I	204 (37)	182 (40)	22 (24)	(referencia)	—
Clase II	251 (46)	202 (45)	49 (53)	1,75 (1,06-2,89)	0,03
Clase III	80 (15)	64 (14)	16 (17)	1,92 (1,01-3,66)	0,05
Clase IV	12 (2)	6 (1)	6 (7)	5,41 (2,19-13,35)	0,001
Índice de comorbilidad de Charlson	2 (1-4)	2 (1-3)	3 (2-5)	1,35 (1,21-1,51)	< 0,001
Medicaciones					
Inhibidor de la ECA o ARA-II	222 (41)	192 (42)	30 (32)	0,66 (0,43-1,02)	0,06
Betabloqueante	292 (53)	239 (53)	53 (57)	1,12 (0,74-1,68)	0,60
Espironolactona	78 (14)	67 (15)	11 (12)	0,85 (0,45-1,59)	0,60
Nitrato	47 (9)	37 (8)	10 (11)	1,18 (0,61-2,28)	0,62
Diurético	262 (48)	206 (45)	56 (60)	1,60 (1,06-2,43)	0,03
Digoxina	60 (11)	48 (11)	12 (13)	1,23 (0,67-2,25)	0,51
Ácido acetilsalicílico	224 (41)	187 (41)	37 (40)	0,93 (0,61-1,41)	0,72
Características de exploraciones de imagen					
Índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo, ml/m ²	87 (68-120)	88 (68-120)	82 (63-111)	1,00 (0,99-1,00)	0,14
Índice del volumen telesistólico ventricular izquierdo, ml/m ²	36 (22-61)	36 (22-59)	36 (21-67)	1,00 (0,99-1,01)	0,90
Índice de masa miocárdica final ventricular izquierda, g/m ²	73 (57-94)	72 (56-94)	76 (64-94)	1,00 (1,00-1,01)	0,49
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	59 (41-70)	60 (43-70)	55 (38-68)	0,99 (0,98-1,00)	0,1
Índice cardíaco, l/min/m ²	2,4 (1,9-2,9)	2,4 (1,9-2,9)	2,2 (1,7-2,7)	0,79 (0,61-1,03)	0,09
Tamaño de cicatriz miocárdica, % del ventrículo izquierdo	0 (0-4)	0 (0-3)	2 (0-8)	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Índice de volumen auricular izquierdo, ml/m ²	60 (45-79)	61 (45-79)	59 (44-83)	1,00 (0,99-1,01)	0,97
Índice de volumen telediastólico ventricular derecho, ml/m ²	94 (78-121)	92 (77-119)	107 (86-126)	1,01 (1,00-1,01)	< 0,001
Índice de volumen telesistólico ventricular derecho, ml/m ²	46 (33-68)	44 (32-66)	57 (42-84)	1,01 (1,01-1,01)	< 0,001
Fracción de eyección ventricular derecha, %	51 (40-59)	52 (42-59)	45 (31-55)	0,97 (0,96-0,99)	< 0,001
Diámetro del anillo tricúspideo, mm	35 (31-40)	35 (31-40)	38 (32-42)	1,04 (1,01-1,07)	0,02
Índice de volumen auricular derecho, ml/m ²	49 (36-70)	47 (35-66)	58 (42-83)	1,01 (1,00-1,01)	< 0,001
Presión arterial pulmonar sistólica,* mm Hg	44 (35-57)	43 (35-53)	51 (40-66)	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001
≥ Insuficiencia mitral moderada-grave	77 (14,1)	65 (14,3)	12 (12,9)	0,91 (0,50-1,57)	0,76

Continúa en la página siguiente

confianza del 95%) o mediana (rango intercuartílico [RIC]) para las variables continuas. Se utilizó la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher para comparar la diferencia en las variables cualitativas, y se empleó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de las variables continuas.

Se determinaron los umbrales óptimos de FRT y de VRT para la discriminación del riesgo de mortalidad mediante un análisis de la curva de características operativas del receptor, con un índice de Youden (25). Se evaluaron múltiples pares de umbrales que diferenciaban a los pacien-

TABLA 1 Continuación

	Todos los pacientes (N = 547)	Vivos (n = 454)	Fallecidos (n = 93)	HR (IC del 95%)	Valor de p
Cuantificación de la insuficiencia tricuspídea					
VRT, ml	20 (12-33)	19 (12-30)	24 (15-44)	1,02 (1,01-1,03)	0,001
VRT, ml, por 10 ml de incremento	—	—	—	1,17 (1,07-1,28)	< 0,001
VRT, ml					
< 30	384 (70)	331 (73)	53 (57)	(referencia)	—
30-44	88 (16)	70 (15)	18 (19)	1,47 (0,86-2,51)	0,16
≥ 45	75 (14)	53 (12)	22 (24)	2,27 (1,38-3,76)	0,001
FRT (%)	25 (16-38)	24 (15-35)	34 (20-48)	1,40 (1,21-1,56)	< 0,001
FRT, %, por incremento del 10%	—	—	—	1,39 (1,22-1,51)	< 0,001
FRT (%)					
< 30	325 (59)	287 (63)	38 (41)	(referencia)	—
30-49	166 (30)	132 (29)	34 (37)	1,76 (1,10-2,80)	0,02
≥ 50	56 (10)	35 (8)	21 (23)	4,21 (2,46-7,19)	< 0,001

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n (%), salvo que se indique lo contrario. * Disponible en 348 (64%) de los pacientes.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina; IC = intervalo de confianza; FG = filtración glomerular; HR = *hazard ratio*; n. p. = no procede; FRT = fracción de regurgitación tricuspídea; VRT = volumen de regurgitación tricuspídea.

tes de riesgo bajo respecto a los de riesgo moderado y a los de riesgo moderado respecto a los de riesgo alto. Se definió el par óptimo de valores de corte que maximizaban el índice de Youden en todos los posibles pares, según lo descrito por Luo *et al.* (26) con la extensión del índice de Youden para evaluar la exactitud diagnóstica cuando hay 3 grupos diagnósticos ordinales. Se determinó la fiabilidad interevaluadores e intraevaluador con el empleo del coeficiente de correlación intraclase.

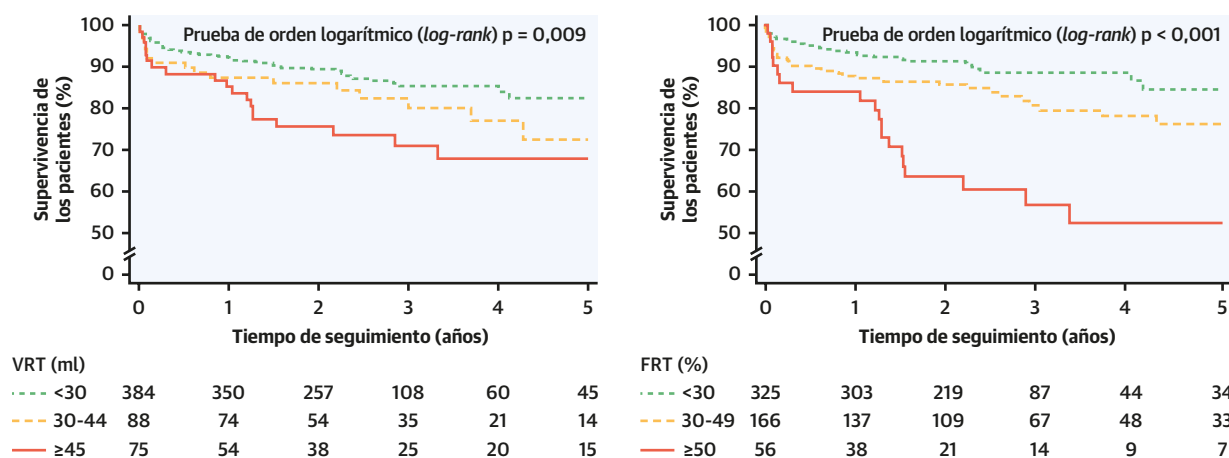
La supervivencia de los pacientes se describió con las curvas de Kaplan-Meier. Las diferencias entre los grupos se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se utilizó una modelización de riesgos proporcionales de Cox para determinar las características asociadas a la mortalidad. Se generaron cinco modelos diferentes. En los modelos 1 a 4, las covariables incluidas en el modelo las decidieron los clínicos en función de los factores de riesgo establecidos que se describen en la literatura y en función de la experiencia clínica. Con objeto de evaluar el valor añadido aportado por los diferentes tipos de covariables para la discriminación de los resultados, se añadieron de forma secuencial covariables como la edad (modelo 1), el índice de comorbilidad de Charlson (modelo 2), el índice de comorbilidad de Charlson y las exploraciones de imagen del corazón izquierdo (modelo 3) y el índice de comorbilidad de Charlson y las exploraciones de imagen biventriculares (modelo 4). En el modelo 5 (modelo estadístico), con objeto de que no quedara sin incluir ningún posible factor de riesgo, se tuvieron en cuenta inicialmente todas las variables evaluadas en el análisis univariante como posibles candidatos para la inclusión en los modelos multivariantes iniciales con el empleo del método de promediación de modelo bayesiano (BMA). La capacidad de discriminación de los modelos predictivos se evaluó con el estadístico C. Se eligió el

mejor modelo basándose en el criterio de información bayesiano mínimo y en el estadístico C máximo. Cuando había discrepancia entre el estadístico C y el criterio de información bayesiano, se eligieron los modelos con un mayor estadístico C. Todos los análisis se realizaron con el programa Stata, versión 16.1 (Stata Corp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se generaron también modelos de *splines* ajustados que describían la relación entre VRT/FRT y mortalidad.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES. Los pacientes tenían una mediana de edad de 60 años, con una proporción igual de hombres y de mujeres, y los orígenes étnicos reflejaban en general los de la población de Estados Unidos (27) (tabla 1). La indicación más frecuente para la CRM fue la miocardiopatía (44%), seguida de la evaluación de la valvulopatía (41%), la hipertensión pulmonar (5%) y causas varias (10%). Aparte de los antecedentes de hipertensión, la mayoría de los pacientes no tenían ningún otro factor de riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes se encontraban en una clase funcional I o II de la NYHA. Aproximadamente la mitad de la cohorte indicó estar tomando medicamentos para la insuficiencia cardíaca.

En la mayor parte de los pacientes, el VI tenía valores normales de volumen, función sistólica, masa e índice cardíaco. La mediana de la extensión de cicatriz miocárdica del VI fue del 0% (RIC: 0% a 4%). La mediana del índice de volumen de la AI estaba levemente aumentada, con un valor de 60 ml/m² (RIC: 45 a 79 ml/m²) (28). La mayor parte de los pacientes tenían valores normales del volumen telediastólico y telesistólico del VD, el diámetro del anillo tricuspídeo y los volúmenes de la AD. Había una

FIGURA 3 Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad según el VRT y la FRT

Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad según el VRT (izquierda) y la FRT (derecha). Se muestran los umbrales para la IT leve (verde) (VRT ≤ 30 ml o FRT ≤ 30%), moderada (amarillo) (VRT de 30 a 44 ml o FRT del 30% al 49%) y grave (rojo) (VRT ≥ 45 ml y FRT ≥ 50%). IT = insuficiencia tricuspídea; FRT = fracción de regurgitación tricuspídea; VRT = volumen de regurgitación tricuspídea.

depresión de la función del VD, con una mediana de FEVD del 51% (RIC: 40% a 59%) (el límite inferior según la CRM es del 56%) (29). La mediana de la presión pulmonar sistólica estaba elevada, con un valor de 44 mm Hg (RIC: 35 a 57 mm Hg). Se dispuso de datos sobre la presión de la AP obtenidos mediante hemodinámica invasiva o mediante ecocardiografía en 368 (67%) pacientes.

La mediana del VRT y la de la FRT fueron de 20 ml (RIC: 12 a 33 ml) y del 25% (RIC: 16% a 39%), respectivamente. La etiología de la IT secundaria se atribuyó a una valvulopatía izquierda (43%), una miocardiopatía (33%), causas aisladas (18%) e hipertensión pulmonar (6%). La reproducibilidad intraevaluador e interevaluadores de la IT fue buena, con valores del coeficiente de correlación intraclase de 0,97 y 0,83, respectivamente. Puede consultarse una descripción completa de las características iniciales, estratificadas según la etiología de la IT (Suplemento, tabla 1) y los resultados de reproducibilidad de la IT (véase el apartado «Reproducibilidad intraevaluador e interevaluadores del VRT y la FRT») se presentan en el Suplemento, apéndice.

SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 9,3 años (mediana: 2,6 años; RIC: 1,7 a 3,3 años). Durante el seguimiento fallecieron 93 (17%) pacientes, en 63 (12%) se practicó una cirugía valvular izquierda, en 13 (2,3%) una cirugía de la válvula tricúspide y en 11 (2%) un trasplante de corazón. De los 13 pacientes a los que se practicó una intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide, en 2 (0,4%) se trató de una operación aislada para la IT y en 6 (1,1%) de una operación para una IT grave cuando se practicó una intervención mitral o aórtica. En otros 5 (0,9%) pacientes se

realizó una intervención en la válvula tricúspide cuando se practicó una operación en el lado izquierdo porque había un anillo tricuspídeo dilatado; en estos pacientes el VRT fue de entre 12 y 48 ml y el FRT fue de entre el 27% y el 47%. La tasa de mortalidad anualizada en el conjunto de la cohorte fue del 5,9%, con una supervivencia global a 1, 3 y 5 años del 91%, 83% y 79%, respectivamente.

El análisis univariante (tabla 1) mostró múltiples variables clínicas asociadas a un aumento de la mortalidad, a saber: edad, raza afroamericana, filtración glomerular, diabetes, enfermedad coronaria compleja, presencia de disnea, clase funcional de la NYHA creciente, uso creciente de diuréticos e Índice de comorbilidad de Charlson más alto. De entre las variables de las exploraciones de imagen del corazón izquierdo, tan solo la carga de cicatriz miocárdica del VI mostró una asociación con un aumento del riesgo de muerte. Los volúmenes y la función del VI no mostraron diferencias entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. En cambio, numerosos parámetros del corazón derecho, como un mayor índice de volumen telediastólico del VD, un mayor índice de volumen telesistólico del VD, una FEVD más baja, un aumento del diámetro del anillo tricuspídeo y una mayor presión sistólica de la AP, mostraban una asociación con la mortalidad (tabla 1).

La evaluación cuantitativa de la IT, tanto mediante el volumen como mediante la fracción, se asoció a la mortalidad, con una *hazard ratio* univariante de 1,17 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,07 a 1,27; $p = 0,001$) por cada 10 ml de VRT y de 1,37 (IC del 95%: 1,21 a 1,55; $p < 0,001$) por cada 10% de FRT. En el análisis de características operativas del receptor para la supervivencia, el

TABLA 2 Modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes sucesivos que evalúan el VRT y el FRT

	Univariante		Edad		Clínico*		Clínico y exploración de imagen de ventrículo izquierdo†		Clínico y exploración de imagen biventricular‡		Modelo estadístico§	
	HR	Valor de p	AHR	Valor de p	AHR	Valor de p	AHR	Valor de p	AHR	Valor de p	AHR	Valor de p
VRT, por 10 ml	1,17	0,001	1,14	0,002	1,12	0,01	1,17	0,001	1,15	0,004	1,10	0,051
VRT, ml												
< 30	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—
30–44	1,47	0,16	1,43	0,19	1,47	0,16	1,57	0,10	1,46	0,12	1,32	0,32
≥ 45	2,27	0,001	2,34	0,001	2,08	0,004	2,39	0,001	2,26	0,002	1,70	0,04
FRT, por 10%	1,37	< 0,001	1,34	< 0,001	1,31	< 0,001	1,34	< 0,001	1,26	0,001	1,21	0,01
FRT (%)												
< 30	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—	(ref)	—
30–49	1,70	0,03	1,58	0,06	1,49	0,09	1,51	0,09	1,21	0,45	1,12	0,66
≥ 50	3,90	< 0,001	3,75	< 0,001	3,17	< 0,001	3,52	< 0,001	2,60	0,001	2,42	0,003

* Ajustado para el Índice de comorbilidad de Charlson. † Ajustado para el Índice de comorbilidad de Charlson, la fracción de eyección ventricular izquierda, al índice de volumen auricular izquierdo y la gravedad de la insuficiencia mitral. ‡ Ajustado para el Índice de comorbilidad de Charlson, la fracción de eyección ventricular izquierda, al índice de volumen auricular izquierdo, la gravedad de la insuficiencia mitral y la fracción de eyección ventricular derecha. § Ajustado para el sexo, la raza, el Índice de comorbilidad de Charlson, la fracción de eyección ventricular derecha y el uso de inhibidores de la ECA/ARA-II.

AHR = razón de riesgos ajustada; ref = referencia; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

VRT de < 30 ml, de 30 a 44 ml, y ≥ 45 ml identificaba los estratos de riesgo bajo, intermedio o alto, respectivamente ([figura 3](#)). De igual modo, una FRT de < 30%, de 30% a 49%, y de ≥ 50% identificaba los umbrales óptimos para los estratos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ([figura 3](#)). Los pacientes que se encontraban en los estratos más altos de VRT (≥ 45 ml) y de FRT (≥ 50%) presentaban una mortalidad a 1 año del 15% y del 14%, respectivamente.

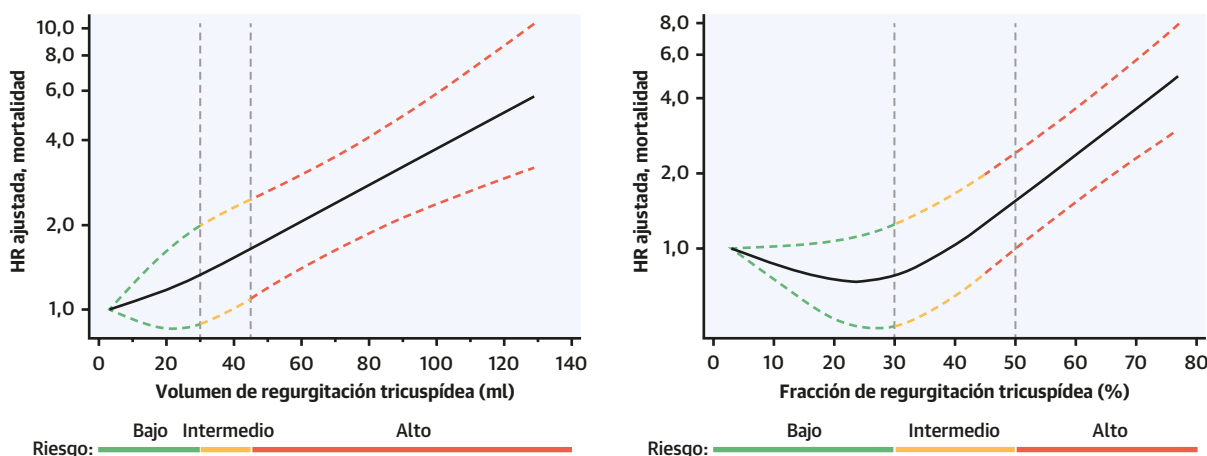
ANÁLISIS MULTIVARIANTE SECUENCIAL DE LA IT FUNCIONAL Y DE LA SUPERVIVENCIA.

La comparación por pares de diferentes modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes seleccionados clínicamente puso de manifiesto que el VRT, tomado como variable continua, se asociaba a la mortalidad ([tabla 2](#)). En estos modelos, el VRT continuaba siendo significativo a pesar de los ajustes progresivos secuenciales respecto a la edad, el Índice de comorbilidad de Charlson, el volumen de la AI, la FEVI, la gravedad de la insuficiencia mitral y la FEVD. Al tener en cuenta las variables clínicas y de exploraciones de imagen biventriculares, un aumento de 10 ml del VRT se asoció a una *hazard ratio* ajustada (AHR) de 1,15 (IC del 95%: 1,04 a 1,26) para la muerte. Con el empleo de las variables seleccionadas a través de un método de BMA, el VRT mostró una intensa tendencia en cuanto a la mortalidad, con una AHR de 1,1 (IC del 95%: 1,0 a 1,2; $p = 0,051$) tras el ajuste respecto al Índice de comorbilidad de Charlson, la FEVD, el sexo, la raza y el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. Al analizar el VRT por estratos, el grupo de valores más altos, con un VRT ≥ 45 ml se asoció a un aumento de la mortalidad en todos los modelos clínicos y de BMA, en comparación con el estrato de riesgo más bajo de un VRT < 30 ml, con una AHR de 2,26 y de 1,7, respectivamente.

La comparación por pares de diferentes modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes seleccionados clínicamente puso de manifiesto que la FRT, tomada como variable continua, se asociaba a la mortalidad ([tabla 2](#)) en todos los modelos clínicos y con el método de BMA. Al tener en cuenta las variables clínicas y de exploraciones de imagen biventriculares, un aumento de un 10% en la FRT se asoció a una AHR de 1,26 (IC del 95%: 1,1 a 1,45) para la muerte. Con el empleo de las variables seleccionadas a través de un método de BMA, la FRT mostró una AHR similar de 1,21 (IC del 95%: 1,05 a 1,40) para la muerte. Al analizar la FRT por estratos, con el empleo de los 3 estratos de gravedad, el grupo de riesgo máximo con una FRT ≥ 50% muestra un aumento de la mortalidad en todos los modelos clínicos y de BMA en comparación con el estrato de riesgo más bajo de una FRT < 30%, con una AHR de 2,60 y 2,42, respectivamente. Las curvas de splines cúbicos ajustadas describen el aumento lineal relativo de la mortalidad con el VRT, pero muestran un aumento en forma de J de la mortalidad con la FRT ([figura 4](#)). Pueden consultarse los modelos completos que exploran la repercusión de las variables ajustadas en el apéndice suplementario ([Suplemento, tabla 2](#)). Dado que en el 67% de los pacientes se dispuso de datos de la presión sistólica de la AP, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para evaluar la repercusión del ajuste aplicado para esta variable. El análisis mostró unos resultados similares a los de la cohorte completa ([Suplemento, tablas 3 y 4](#)).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de pacientes con IT funcional, exploramos la asociación del VRT y la FRT como posibles factores predictivos de la mortalidad por cualquier causa.

FIGURA 4 Modelos de *splines* ajustados que muestran el efecto del volumen y de la fracción de regurgitación tricuspídea

Las líneas a trazos indican los intervalos de confianza del 68%. Ajustado para el Índice de comorbilidad de Charlson, la fracción de eyección ventricular izquierda, el índice de volumen auricular izquierdo y la fracción de eyección ventricular derecha. FRT = fracción de regurgitación tricuspídea; VRT = volumen de regurgitación tricuspídea.

Cuando se evaluaron como variables cualitativas, ambos parámetros se asociaron a la mortalidad en los análisis univariante y multivariante, con las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto (*ilustración central*). Se observaron resultados similares con el análisis del VRT y el de la FRT como variables continuas, con la excepción de que el VRT mostró una tendencia intensa a la relación con la mortalidad únicamente tras un ajuste respecto a las variables de BMA ($p = 0,051$).

El riesgo absoluto de mortalidad atribuible a la IT aumentaba al aumentar el VRT o la FRT. Observamos que los pacientes que se encontraban en los estratos de máximo riesgo de la IT funcional, con un VRT ≥ 45 ml o una FRT $\geq 50\%$, presentaban un aumento de 2,3 y 2,6 veces en el riesgo de muerte, en comparación con los pacientes de los estratos de riesgo bajo. Estos resultados incluían un ajuste respecto a la FEVD cuantitativa, que es un factor de confusión potente para la mortalidad y para el que no se había aplicado un ajuste en ninguno de los estudios previos de la IT. Además, introdujimos un ajuste respecto a múltiples comorbilidades en estos pacientes utilizando el Índice de comorbilidad de Charlson. El volumen del VD se consideró inicialmente una variable candidata para el ajuste, pero fue colineal con el VRT y no mostró un menor valor de discriminación de la mortalidad en comparación con la FEVD, lo cual concuerda con lo descrito en estudios anteriores (30).

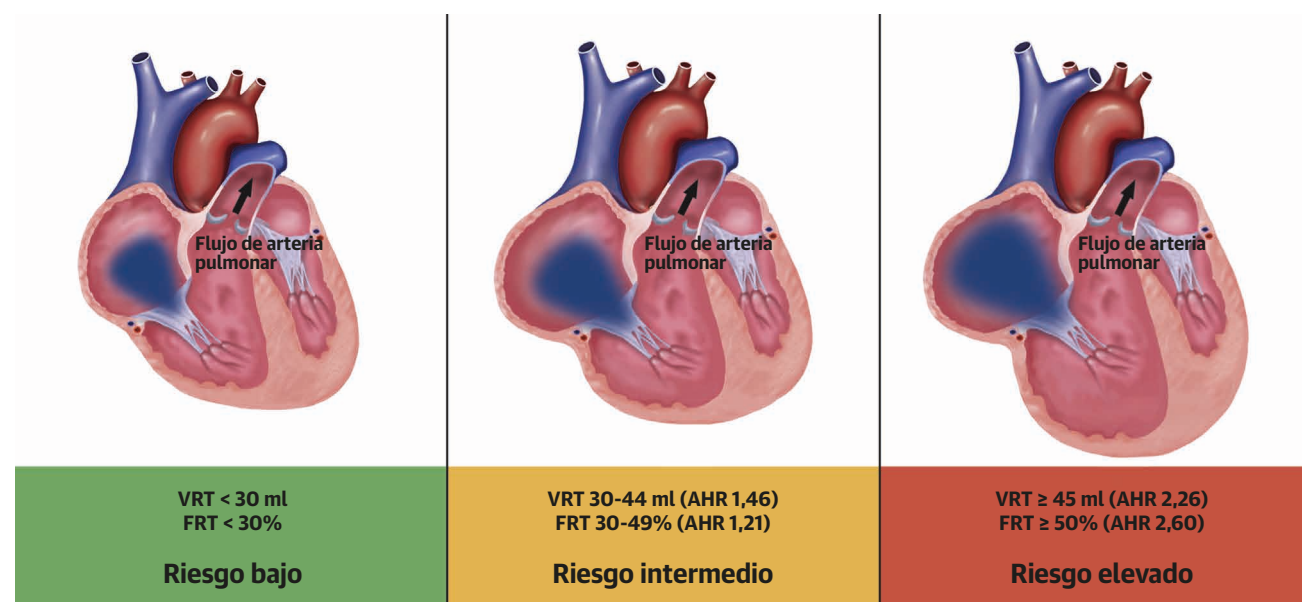
El hecho de que se observaran asociaciones similares con el empleo de múltiples modelos multivariantes clínicos y con el método de BMA estadístico indica el carácter robusto de la asociación de VRT/FRT con la mortalidad. Se ha demostrado que el método de BMA es superior a otros métodos para la selección de variables en estudios

epidemiológicos, como los de las bases de datos del *Framingham Heart Study* y es probable que permita seleccionar predictores reales de la mortalidad y reduzca la selección de variables redundantes (31-33).

El VRT y la FRT están relacionados pero no son idénticos. Aunque ambos parámetros incorporan el volumen de regurgitación, tan solo la fracción de regurgitación tiene en cuenta el volumen total, de sangre expulsada por el ventrículo y, por consiguiente, introduce un ajuste para el flujo sistémico. La IT funcional, por su propia naturaleza, se produce con frecuencia en un estado de bajo flujo, en el que un VRT relativamente pequeño puede producir una FRT mayor. Por ejemplo, un mismo volumen de regurgitación de 30 ml producirá una fracción de regurgitación de un 30% si el ventrículo expulsa 100 ml pero daría lugar a una fracción de regurgitación de un 50% si el ventrículo expulsara tan solo 60 ml de sangre con cada ciclo cardíaco. Esta discrepancia puede explicar por qué los estudios ecocardiográficos que cuantifican el VRT, en pacientes con una función VI deprimida y un probable estado de bajo flujo, tienen unos volúmenes de regurgitación inferiores asociados a una mortalidad creciente (5,6). Se han descrito resultados similares en pacientes con estados de bajo flujo sistémico con una insuficiencia mitral funcional (34). Así pues, en una población con estados de flujo diversos, es posible que el VRT no sea tan robusto como la FRT para integrar la repercusión subyacente de la IT en el ventrículo y, en última instancia, en la mortalidad.

Tiene interés señalar que nuestros estratos de riesgo, basados en los resultados, para los grados de VRT fueron similares en los pacientes con una IM secundaria, en los que un valor de regurgitación ≥ 45 ml o $\geq 50\%$ anunciaba un

ILUSTRACIÓN CENTRAL Pueden definirse 3 categorías de riesgo para la insuficiencia tricuspídea funcional: riesgo bajo, intermedio y alto



Zhan, Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(11):1291-301.

Un volumen de regurgitación tricuspídea (VRT) < 30 ml o una fracción de regurgitación tricuspídea (FRT) < 30% se asocian al riesgo más bajo (**panel izquierdo; verde**). El riesgo intermedio corresponde al de un VRT de 30 a 44 ml o una FRT del 30% al 49% (**panel central; amarillo**). El grupo de riesgo máximo es el de los pacientes con un VRT de ≥ 45 ml o una FRT de ≥ 50% (**panel derecho; rojo**). HR = hazard ratio.

exceso máximo de mortalidad (35). Esto sugiere que, fisiológicamente, la sobrecarga relativa de volumen y la respuesta clínica del VD pueden ser análogas a las del VI con una insuficiencia mitral secundaria. Además, esto refuerza el concepto de que la insuficiencia valvular pasa a tener consecuencias cuando el flujo retrógrado perdido hacia la aurícula supera el VS anterógrado ventricular (34,35).

Los resultados evaluados se limitaron a la mortalidad por cualquier causa para investigar la evolución natural del trastorno. No se evaluó la hospitalización por insuficiencia cardíaca para evitar un posible sesgo de clasificación errónea que no se da con el empleo de la mortalidad por cualquier causa. Por otra parte, no se contempló una variable de valoración combinada de cirugía de la válvula tricúspide y muerte porque la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas para la IT funcional se llevan a cabo solamente durante operaciones valvulares del corazón izquierdo. En nuestra cohorte, tan solo 2 de las 13 intervenciones quirúrgicas tricuspídeas se realizaron sin una intervención concomitante en el corazón izquierdo. Así pues, una variable de valoración combinada que incluya la intervención quirúrgica puede no reflejar las operaciones realizadas por una IT grave. Además, no se recogieron datos sobre las muertes cardíacas o la hospitalización por insuficiencia cardíaca debido al posible sesgo de clasificación.

Existen pocas recomendaciones de guías de práctica clínica respecto a la intervención en el contexto de una IT grave, debido a que los datos sobre la evolución natural y la experiencia quirúrgica son limitados (17,36). En los pacientes con una IT moderada o grave, tan solo un 2% acaban siendo tratados finalmente con una intervención quirúrgica aislada sobre la válvula tricúspide. A nivel nacional, se estima que se realizan menos de 800 reemplazos o reparaciones de la válvula tricúspide cada año (12,37), con una mortalidad intrahospitalaria elevada que se aproxima al 9% (12). Sin embargo, en nuestro estudio, la mortalidad por IT funcional a 1 año fue del 15% en los pacientes con un VRT ≥ 45 ml y del 14% en los pacientes tratados médicamente que tenían una FRT ≥ 50%. Con las técnicas de reparación percutánea de la válvula tricúspide se ha observado una mortalidad inferior, de un 3,7% (13), y estos métodos pueden ser opciones prometedoras para los pacientes con una IT grave y un riesgo quirúrgico elevado (38).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En nuestro estudio excluimos varios grupos de pacientes, como los que estaban en fibrilación auricular en el momento de la realización de las exploraciones de imagen (que fueron un 13% en nuestra cohorte). Esto se hizo a causa de la variabilidad inherente entre latido y latido en la magnitud de la IT. Para la

cuantificación del flujo de la AP se utilizó una corrección de compensación basada en la interpolación, que se ha demostrado que es igual de exacta que la corrección de compensación basada en una simulación (39). Además, la gravedad de la IT es dinámica, y puede verse afectada por cambios en la precarga (como los que se producen con la diuresis). Así pues, nuestras mediciones del VRT y de la FRT pueden no reflejar la gravedad habitual de la IT del paciente tras un tratamiento efectivo de la insuficiencia cardíaca. En tercer lugar, la IT funcional es una enfermedad compleja, con muchas causas subyacentes, cada una de las cuales tiene sus propios factores de riesgo específicos. Aunque intentamos introducir un ajuste para la mayor parte de estos factores de riesgo, es probable que no los contempláramos todos. No realizamos un análisis de la muerte cardíaca o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en nuestra cohorte ya que, a diferencia de la mortalidad por cualquier causa, este análisis se ve afectado por un sesgo de clasificación. Por último, no fue posible presentar una perspectiva respecto a las consecuencias que puedan tener las diferentes etiologías de la IT en la mortalidad, ya que la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte tenían una IT secundaria a una cardiopatía izQUIERDA.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en el que se utiliza la CRM para estudiar la evolución natural de la IT. La gravedad cuantificada de la IT funcional mostró una asociación independiente con el exceso de mortalidad, incluso tras un ajuste respecto a los factores de confusión clínicos y de imagen,

incluida la FEVD. Un VRT de ≥ 45 ml o una FRT de $\geq 50\%$ fueron los que mostraron un mayor riesgo de exceso de mortalidad en tratamiento médico, con una AHR de 2,3 y 2,6 en comparación con un VRT < 30 ml o una FRT $< 30\%$, respectivamente. En futuros ensayos aleatorizados con el empleo de estos umbrales se determinará si la intervención sobre la válvula tricúspide puede aportar un beneficio en este grupo de alto riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dipan J. Shah, Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center, 6550 Fannin, Suite 1801, Houston, Texas 77030, Estados Unidos. correo electrónico: djshah@houstonmethodist.org. Twitter: @dipanjshah.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

La IT funcional evaluada mediante exploraciones de imagen de CRM es un importante predictor de la mortalidad, incluso tras un ajuste para variables clínicas y ventriculares, incluida la FEVD.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para comparar la utilidad clínica de cuantificar la IT mediante ecocardiografía o mediante CRM como predictor de los resultados clínicos, así como el efecto de las intervenciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Prihadi EA, van der Bijl P, Gursay E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;39: 3574-81.
- Mutlak D, Lessick J, Reisner SA, Aronson D, Dabbah S, Agmon Y. Echocardiography-based spectrum of severe tricuspid regurgitation: the frequency of apparently idiopathic tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:405-8.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
- Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA. Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart* 2018;104:798-806.
- Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140: 196-206.
- Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, et al. Natural history of functional tricuspid regurgitation: implications of quantitative doppler assessment. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:389-97.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
- Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:1185-94.
- Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:476-84.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
- Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:715-25.
- Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953-60.
- Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, et al. Outcomes after current transcatheter tricuspid valve intervention: mid-term results from the International TriValve Registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:155-65.
- Asmarats L, Puri R, Latib A, Navia JL, Rodes-Cabau J. Transcatheter tricuspid valve interventions: landscape, challenges, and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2935-56.
- Badano LP, Hahn R, Rodriguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological assessment of the tricuspid apparatus and grading regurgitation severity in patients with functional tricuspid regurgitation: thinking outside the box. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:652-64.
- Grayburn PA, Chandrashekar Y. Imaging challenges in tricuspid regurgitation and right

ventricular failure. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:768-70.

17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-643.

18. Kim HK, Kim YJ, Park EA, et al. Assessment of haemodynamic effects of surgical correction for severe functional tricuspid regurgitation: cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2010;31:1520-8.

19. Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R, et al. Aortic regurgitation quantification using cardiovascular magnetic resonance: association with clinical outcome. *Circulation* 2012;126:1452-60.

20. Myerson SG, d'Arcy J, Christiansen JP, et al. Determination of clinical outcome in mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance quantification. *Circulation* 2016;133:2287-96.

21. D'Errico L, Lamacie MM, Jimenez Juan L, et al. Effects of slice orientation on reproducibility of sequential assessment of right ventricular volumes and ejection fraction: short-axis vs transverse SSFP cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:60.

22. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post-processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.

23. Fine NM, Tandon S, Kim HW, et al. Validation of sub-segmental visual scoring for the quantification of ischemic and nonischemic myocardial fibrosis using late gadolinium enhancement MRI. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1369-76.

24. Zhan Y, Debs D, Khan MA, Nguyen DT, Graviss EA, Shah DJ. Normal reference values and reproducibility of tricuspid annulus dimensions using cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2019;124:594-8.

25. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-5.

26. Luo J, Xiong C. Youden index and associated cut-points for three ordinal diagnostic groups. *Commun Stat Simul Comput* 2013;42:1213-34.

27. US Census Bureau. QuickFacts. Available at: <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045218>. Accessed March 1, 2020.

28. Khan MA, Yang EY, Zhan Y, et al. Association of left atrial volume index and all-cause mortality in patients referred for routine cardiovascular magnetic resonance: a multicenter study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:4.

29. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006;27:2879-88.

30. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Prognostic implications of right ventricular remodeling and function in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *Circulation* 2019;140:836-45.

31. Genell A, Nemes S, Steineck G, Dickman PW. Model selection in medical research: a simulation study comparing Bayesian model averaging and stepwise regression. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:108.

32. Wang D, Zhang W, Bakhai A. Comparison of Bayesian model averaging and stepwise methods for model selection in logistic regression. *Stat Med* 2004;23:3451-67.

33. Stephenson N, Beckmann L, Chang-Claude J. Carcinogen metabolism, cigarette smoking, and breast cancer risk: a Bayes model averaging approach. *Epidemiol Perspect Innov* 2010;7:10.

34. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.

35. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, et al. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2506-17.

36. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.

37. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:433-42.

38. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998-3008.

39. Hofman MBM, Rodenburg MJA, Markenroth Bloch K, et al. In-vivo validation of interpolation-based phase offset correction in cardiovascular magnetic resonance flow quantification: a multi-center study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:30.

PALABRAS CLAVE cardiorensonancia magnética, evolución natural, pronóstico, insuficiencia tricuspídea, válvula tricúspide

APÉNDICE Consúltense en el apartado de Métodos ampliado y en las tablas del suplemento en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Ana Ayesta

Avances en la valoración de la insuficiencia tricuspídea: la importancia de la imagen multimodalidad

Lucía Fernández Gasso, MD, PhD,^a Ana Ayesta, MD, PhD^b Esther Pérez David, MD, PhD^c

La insuficiencia tricuspídea (IT) es una valvulopatía muy común en los pacientes con cardiopatía estructural, siendo en más de un 90% de los casos secundaria o funcional, principalmente derivada de patología valvular o miocárdica del lado izquierdo del corazón (1-4). La IT leve se considera un hallazgo benigno (3). En la IT funcional significativa, la sobrecarga de volumen puede provocar una mayor dilatación de las cavidades derechas, que a su vez agrava el déficit de coaptación valvular (5,6). Sin embargo, su impacto pronóstico es difícil de evaluar por la presencia frecuente de factores de confusión como la función sistólica del ventrículo derecho (VD) y la presión sistólica pulmonar. Aunque en los estudios de historia natural de la enfermedad la IT significativa se asocia a un aumento de mortalidad, esta asociación es menos relevante una vez realizado un ajuste por presión de arteria pulmonar y función de VD (7,8).

Las guías europeas actuales de práctica clínica consideran claramente indicada la intervención sobre la válvula tricúspide en aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía valvular izquierda y que presentan una IT severa (indicación IC) o una IT leve/moderada con dilatación del anillo (indicación IIaC), por su efecto beneficioso sobre el remodelado del VD y recuperación funcional de estos pacientes(9).

El posicionamiento de las guías es menos específico sobre la intervención quirúrgica aislada sobre la válvula tricúspide. Se recomienda en pacientes con IT severa secundaria que persiste tras la cirugía valvular izquierda, sintomática o que produce dilatación y disfunción progresivas de VD (indicación IIaC)(9). Esto se debe a que existe poca diferencia en cuanto a pronóstico entre aquellos pacientes que se tratan médica o quirúrgicamente (10). En estos pacientes complejos, la IT no es siempre el factor pronóstico principal, por lo que no está claro que

su corrección suponga un beneficio clínico relevante, y la mortalidad perioperatoria es alta (11). No obstante, el desarrollo de técnicas percutáneas para el tratamiento de la IT, con menor mortalidad, ha renovado el interés por este tema (12-15).

Para demostrar el beneficio de una intervención en una determinada patología, es fundamental su adecuada caracterización, y las técnicas de imagen cardiaca están llamadas a desempeñar un papel fundamental en la misma. Históricamente, los criterios ecocardiográficos de severidad de la IT se han definido por extrapolación de los de la insuficiencia mitral, a pesar de las diferencias anatómicas y de condiciones de carga entre las válvulas mitral y tricúspide(16,17). Esto puede haber limitado la validez de los estudios clásicos de historia natural de la IT. La ecocardiografía 3D es probablemente la técnica que ha proporcionado un mayor avance en la comprensión de la fisiopatología de la IT, por su capacidad para estudiar la geometría del anillo tricúspide y los mecanismos implicados en la regurgitación (3).

En los últimos años se ha demostrado la utilidad de la resonancia magnética cardiaca (RMC) para evaluar la severidad de valvulopatías como la insuficiencia mitral y aórtica (18,19). En los pacientes con IT, la principal aplicación clínica de la RMC es la valoración preoperatoria de los volúmenes y función sistólica del VD, que es un predictor pronóstico, pero se desconocía si la cuantificación de la severidad de la IT por RM aportaba información clínicamente relevante (20).

El estudio presentado por Zhan et al es el primero en utilizar la RMC para estudiar la historia natural de la IT y determinar umbrales de severidad específicos de RMC (21,22).

Se trata de un estudio observacional de un solo centro que recoge los datos del seguimiento prospectivo de una

^a Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Paz. Madrid; ^b Área del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias; ^c Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Paz. Madrid.

cohorte de 547 pacientes con IT funcional en los que se estudió la severidad de la insuficiencia con RMC entre 2008 y 2017. Los autores partían de un grupo inicial de 902 pacientes, de los cuales se excluyó un 40% por diferentes motivos, entre los que se encuentran: enfermedad primaria de la válvula tricúspide, presencia de otros factores con potencial impacto sobre el remodelado de VD, pacientes con un proceso maligno activo y factores que pudieran afectar a la calidad de la imagen (marcapasos/desfibriladores, fibrilación auricular).

Se realizó una revisión exhaustiva de los datos clínicos, incluyendo el índice de comorbilidad de Charlson. La IT funcional se clasificó en secundaria a enfermedad del corazón izquierdo, hipertensión pulmonar e IT aislada. La severidad de la IT por RMC se evaluó con el cálculo del volumen regurgitante tricuspídeo (VRT) y la fracción regurgitante (FRT) del flujo valvular. Se analizó la relación de estos parámetros con la mortalidad por cualquier causa de los pacientes.

Los pacientes incluidos tenían una edad media de 60 años con una proporción similar de hombres y mujeres. Un 83% de los pacientes se encontraban en clase funcional I o II. En la mayoría de los pacientes, los parámetros de tamaño y función de ventrículo izquierdo, así como los volúmenes de VD fueron normales. La fracción de eyección de VD estaba levemente deprimida (mediana: 51%). Las causas más frecuentes de IT fueron: secundaria a enfermedad valvular izquierda (43%) o miocardiopatía (33%).

Tras una mediana de seguimiento de 2,6 años hubo 93 muertes (17%) con una supervivencia estimada a 5 años del 79%. Para ajustar por posibles factores de confusión, los autores definieron varios modelos multivariantes de complejidad creciente que tuvieron en cuenta factores de confusión clínicos como el índice de comorbilidad de Charlson y de imagen como la función sistólica del VD. En todos ellos, tanto el VRT como la FRT se asociaron con la mortalidad, aunque la asociación fue mayor con la FRT.

Además, se definieron umbrales para IT leve, moderada y grave a partir de los datos de la historia natural de la enfermedad. Los pacientes con $\text{VRT} < 30 \text{ ml}$ o $\text{FRT} < 30\%$ fueron los que tuvieron la menor mortalidad en el seguimiento por lo que estos parámetros permiten definir un grupo de bajo riesgo. Por el contrario, los pacientes con un $\text{VRT} > 45 \text{ ml}$ o una $\text{FRT} > 50\%$ fueron el grupo de más alto riesgo ya que tuvieron un riesgo de mortalidad multiplicado por 2,26.

La definición del mecanismo y la evaluación precisa de la severidad de la IT siguen siendo un desafío. Aunque la ecocardiografía es la técnica de primer escalón para la valoración de pacientes con IT, la ecografía 2D infraestima la severidad de la IT y las medidas del anillo tricuspídeo cuando se compara con la ecografía 3D (23,24).

También se ha demostrado la superioridad de la tomografía computerizada en el análisis de la geometría del anillo tricuspídeo frente a la ecografía 2D (25).

El estudio de Zhan et al, es el primero que demuestra la capacidad de la RMC para estratificar la severidad de la IT funcional con umbrales específicos para la técnica basados en la historia natural de la enfermedad, es decir, con relevancia clínica.

El VRT por RMC se obtiene substrayendo al volumen sistólico del VD (obtenido mediante el análisis volumétrico del VD) el flujo que pasa a través de la pulmonar (obtenido mediante las secuencias de contraste de fase), que corresponde al volumen efectivo anterógrado que alcanza la circulación pulmonar. La FRT se calcula dividiendo el VRT entre el volumen sistólico del VD. Las ventajas de este método incluyen la precisión de la cuantificación del flujo con la secuencia de contraste de fase y la aplicabilidad a todos los tipos de IT, independientemente de la morfología del chorro regurgitante. En la misma exploración, además de evaluar la severidad de la IT funcional, se pueden cuantificar los volúmenes y la fracción de eyección del VD, que ha mostrado un impacto pronóstico en la evaluación preoperatoria de la IT funcional (20).

Entre las limitaciones de la RMC para esta indicación destacan la frecuencia de mala calidad de imagen en este tipo de pacientes (FA, marcapasos y desfibriladores, mala situación clínica) y la necesidad de operadores con experiencia para el postprocesado de las imágenes, que puede ser complejo. Además, este método sólo es válido en ausencia de insuficiencia pulmonar o cortocircuito intracardiaco.

Como datos a destacar del estudio, usa una metodología adecuada, con un seguimiento prospectivo y una variable principal sólida, la mortalidad total. Los autores decidieron no analizar otras variables con la mortalidad cardiovascular y la insuficiencia cardiaca para evitar sesgos en la asignación de los eventos. No obstante, adolece de algunas limitaciones. La principal es el elevado porcentaje de pacientes (40%) excluidos por mala calidad de la imagen en RMC, lo que genera dudas sobre la aplicabilidad generalizada de la RMC en esta población. Además, la indicación primaria de la RMC no fue para evaluación de IT, sino fundamentalmente para valvulopatías izquierdas o miocardiopatías, lo que limita la validez externa del estudio.

La severidad de la IT funcional evaluada por RMC es un predictor independiente de mortalidad, incluso tras ajustar por variables clínicas y de imagen que incluyen la fracción de eyección del VD. Por ello, la RMC podría ayudar a identificar aquellos pacientes que se benefician de una intervención temprana sobre la tricúspide. No obstante, el beneficio de esta estrategia debe ser demostrado en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:433-442.
2. Vieitez JM, Monteagudo JM, Mahia P et al. New insights of tricuspid regurgitation: a large-scale prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020.
3. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:491-499.
4. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;39:3574-3581.
5. Benfari G, Antoine C, Miller WL et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2019;140:196-206.
6. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1185-94.
7. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
8. Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:476-484.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
10. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:715-725.
11. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953-2960.
12. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ et al. Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty: SCOUT Trial 30-Day Results. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1795-1806.
13. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A et al. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:155-165.
14. Mehr M, Taramasso M, Besler C et al. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1451-1461.
15. Nickenig G, Weber M, Lurz P et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 2019;394:2002-2011.
16. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017;30:303-371.
17. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-32.
18. Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R et al. Aortic Regurgitation Quantification Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2012;126:1452-1460.
19. Myerson SG, d'Arcy J, Christiansen JP et al. Determination of Clinical Outcome in Mitral Regurgitation With Cardiovascular Magnetic Resonance Quantification. *Circulation* 2016;133:2287-96.
20. Park JB, Kim HK, Jung JH et al. Prognostic Value of Cardiac MR Imaging for Preoperative Assessment of Patients with Severe Functional Tricuspid Regurgitation. *Radiology* 2016;280:723-34.
21. Zhan Y, Debs D, Khan MA et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1291-1301.
22. Myerson SG. Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76:1302-1304.
23. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad SV. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: comparison with conventional two-dimensional measures. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1143-1152.
24. Bhatt HV, Spivack J, Patel PR et al. Correlation of 2-Dimensional and 3-Dimensional Echocardiographic Analysis to Surgical Measurements of the Tricuspid Valve Annular Diameter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:137-145.
25. Ozturk C, Schueler R, Weber M, Nickenig G, Hammerstingl C. Comparison of different imaging modalities for the quantification of tricuspid valve geometry and regurgitation: a retrospective, single-center study. *Health Sci Rep* 2020;3:e159.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Revascularización en pacientes con afectación del tronco común y disfunción ventricular izquierda



Sangwoo Park, MD,^a Jung-Min Ahn, MD,^b Tae Oh Kim, MD,^b Hanbit Park, MD,^b Do-Yoon Kang, MD,^b Pil Hyung Lee, MD,^b Yeong Jin Jeong, MD,^b Junho Hyun, MD,^b Junghoon Lee, MD,^b Ju Hyeon Kim, MD,^b Yujin Yang, MD,^b Kyungjin Choe, MD,^b Seung-Jung Park, MD,^b Duk-Woo Park, MD,^b por los investigadores del Registro IRIS-MAIN

RESUMEN

ANTECEDENTES La afectación del tronco común (TC) se asocia a una mortalidad y morbilidad elevadas debido a que pone en peligro una gran área de miocardio. Sin embargo, continúa sin estar claro cuál es la estrategia de revascularización óptima en los pacientes con una afectación del TC y disfunción ventricular izquierda.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar los resultados comparativos a largo plazo después de una intervención coronaria percutánea (ICP) o una intervención quirúrgica de revascularización coronaria (CABG) según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda existente en los pacientes.

MÉTODOS Los autores evaluaron a un total de 3488 pacientes con afectación del TC a los que se practicó una CABG (n = 1355) o una ICP (n = 2133) y que fueron incluidos en el registro IRIS-MAIN (*Interventional Research Incorporation Society-Left MAIN Revascularization*). La función ventricular izquierda se clasificó en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) como función normal (FEVI ≥ 55%), disfunción leve (FEVI ≥ 45% a < 55%), disfunción moderada (FEVI ≥ 35% a < 45%) o disfunción grave (FEVI < 35%). La variable de valoración principal fue la formada por la combinación de los eventos de muerte, infarto de miocardio o ictus.

RESULTADOS De la población total de pacientes, 2641 (75,7%) presentaban una FEVI normal y 403 (11,6%), 260 (7,5%) y 184 (5,3%) tenían una disfunción ventricular izquierda leve, moderada o grave, respectivamente, en la situación inicial. En comparación con la CABG, la ICP se asoció a un riesgo ajustado superior de eventos de las variables de valoración principal en los pacientes con una disfunción moderada (*hazard ratio* [HR]: 2,23, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,17 a 4,28) o grave (HR: 2,45; IC del 95%: 1,27 a 4,73). En cambio, la ICP y la CABG mostraron unos riesgos similares de eventos de la variable de valoración principal en los pacientes con una función normal (HR: 0,80; IC del 95%: 0,59 a 1,07) o una disfunción leve (HR: 1,17; IC del 95%: 0,63 a 2,17) (p para la interacción = 0,004).

CONCLUSIONES En la revascularización del TC, la ICP se asoció a una frecuencia inferior de eventos de la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM y el ictus, en comparación con la CABG en pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada o grave. Sin embargo, el riesgo de eventos de la variable de valoración principal fue comparable con la ICP y la CABG en los pacientes con una función ventricular izquierda normal o una disfunción leve. (*Observational Study for Left Main Disease Treatment*; NCT01341327) (J Am Coll Cardiol 2020;76:1395-406) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea; y ^bDepartment of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seúl, Korea. Este trabajo fue financiado en parte por una subvención de la Cardiovascular Research Foundation de Corea del Sur. Los promotores no intervinieron en modo alguno en este estudio. No hubo ninguna intervención de la industria en el diseño y la realización del estudio; la obtención, gestión,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CABG** = cirugía de revascularización coronaria**EC** = enfermedad coronaria**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**ICP** = intervención coronaria percutánea**IM** = infarto de miocardio**IPW** = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento**IVUS** = ecografía intravascular**TC** = tronco común**TMO** = tratamiento médico óptimo**VI** = ventrículo izquierdo

La enfermedad coronaria (EC) es la causa principal de disfunción ventricular (VI) izquierda. Aunque en estudios previos se han observado unos resultados clínicos mejores tras la cirugía de revascularización coronaria (CABG) que tras un tratamiento médico óptimo (TMO) o una intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes con EC y disfunción VI (1-4), continúa sin existir una evidencia robusta respecto a cuál es la estrategia de revascularización adecuada en los pacientes con una reducción de la función VI. Además, son pocos los estudios que han comparado directamente los resultados a largo plazo de la CABG y la ICP en pacientes

con disfunción VI y una EC más compleja o extensa, como la afectación de 3 vasos o la afectación del tronco común (TC).

Históricamente, la CABG se ha considerado el tratamiento de primera elección en los pacientes con una afectación importante del TC. Con los importantes avances realizados en la ICP, varios estudios han mostrado que la CABG y la ICP tienen una eficacia comparable a medio plazo en los pacientes con afectación del TC (3 a 5 años) (5-8). Sin embargo, en otros estudios a más largo plazo, se han obtenido resultados contradictorios (9-14), puesto que algunos de ellos describen una tendencia a la igualación o superación de la incidencia de eventos de variables de valoración primarias combinadas o de la mortalidad, favorable a la CABG respecto a la ICP (11,13,14). En consecuencia, continúa existiendo una controversia considerable respecto a la mejor elección entre la CABG y la ICP, y es posible que un subgrupo específico de pacientes con afectación del TC y unas características clínicas y anatómicas de alto riesgo (por ejemplo, diabetes, enfermedad multivascular concomitante, fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] baja y una puntuación SYNTAX elevada) puedan obtener un beneficio con la CABG a pesar de las notables mejoras que se han producido en las técnicas de intervención y las características de los *stents* (10,15).

Dado que cuando está afectado el TC se pone en peligro una gran área del miocardio, las manifestaciones principales a largo plazo de una afectación importante del TC podrían asociarse a una disfunción del VI y a una insuficiencia cardíaca, que posteriormente se asocian a

un aumento de la mortalidad (16,17). Sin embargo, no se ha establecido si los resultados a largo plazo tras la CABG y la ICP para la afectación del TC se ven influidos de un modo distinto por el grado de disfunción del VI. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto terapéutico de la estrategia de revascularización en función de la gravedad de la disfunción VI en los pacientes con una afectación del TC utilizando el amplio registro IRIS-MAIN (*Interventional Research Incorporation Society-Left MAIN Revascularization*).

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. La población del estudio formaba parte del registro prospectivo IRIS-MAIN actualmente en curso. Anteriormente se ha publicado una información detallada sobre el diseño del estudio (7). De forma resumida, el IRIS-MAIN es un registro multinacional, sin intervención y no aleatorizado, en el que se incluye a pacientes consecutivos con una afectación del TC no protegida que han sido tratados con ICP, CABG o medicación sola. Los pacientes del estudio se reclutaron en 50 hospitales académicos y locales de Asia (China, India, Indonesia, Japón, Malasia, Corea del Sur, Taiwán y Tailandia). En este estudio se utilizó un diseño de inclusión de pacientes no seleccionados (*all comers*) para las características, los tratamientos y los resultados clínicos en pacientes con una afectación del TC en un contexto de práctica clínica real. Los criterios de exclusión fueron mínimos; se excluyó a los pacientes con antecedentes previos de CABG, a aquellos en los que se practicó una intervención quirúrgica aórtica o valvular concomitante y a los que tenían un cáncer terminal con una esperanza de vida < 1 año. Para los análisis presentados, se excluyó también a los pacientes que recibieron tan solo un tratamiento médico y a aquellos en los que no se dispuso de información sobre la anatomía coronaria o la FEVI en la situación inicial. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la investigación de cada centro participante, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Se clasificó a los pacientes del estudio según la gravedad de la disfunción del VI en la hospitalización de cualificación para el estudio (hospitalización índice). Se midió cualitativamente la función sistólica VI global mediante la FEVI determinada a partir de una ecocardiografía bidi-

análisis e interpretación de los datos; la preparación, revisión y aprobación del manuscrito; o la decisión de presentar el manuscrito a publicación. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 18 de marzo de 2020; original revisado recibido el 6 de julio de 2020, aceptado el 20 de julio de 2020.

mensional. La disfunción VI se definió con un valor de FEVI < 55%, y los pacientes con disfunción VI se estratificaron en los subgrupos de carácter leve (FEVI $\geq$ 45% a < 55%), moderado (FEVI $\geq$ 35% a < 45%) y grave (FEVI < 35%).

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO. La variable de valoración principal del estudio fue la combinación de los eventos de muerte, infarto de miocardio (IM) e ictus. Las variables de valoración secundarias fueron la mortalidad por cualquier causa y la realización de una nueva revascularización. Para la variable principal se tuvo en cuenta la muerte por cualquier causa. El IM se definió como sigue: 1) si se producía en un plazo de 48 horas tras el tratamiento índice, un aumento de los valores de la banda miocárdica de creatinquinasa > 5 veces el límite superior de la normalidad, junto con cualquiera de las siguientes características: ondas Q patológicas de nueva aparición o de un bloqueo de rama del haz de nueva aparición; oclusión de nueva aparición en un injerto o una arteria coronaria documentada en la coronariografía; y anomalía del movimiento de la pared regional de nueva aparición o agravamiento de la ya existente o pérdida de miocardio viable en las exploraciones de diagnóstico por la imagen; y 2) si se producía después de transcurridas 48 horas tras la revascularización índice, cualquier aumento de la banda miocárdica de creatinquinasa por encima del límite superior de la normalidad junto con signos o síntomas que sugirieran una isquemia (7). El ictus se definió como la aparición súbita de un déficit neurológico, confirmado por un neurólogo con el empleo de exploraciones de diagnóstico por la imagen. La hospitalización índice se definió como aquella en la que se realizó por primera vez una intervención sobre el TC. Se consideró una nueva revascularización cualquier tipo de intervención de revascularización percutánea o quirúrgica llevada a cabo después de la revascularización índice, con independencia de que la intervención se realizara en una lesión diana o en una lesión no diana. Todos los eventos clínicos fueron confirmados mediante la documentación original obtenida en cada hospital y fueron validados («adjudicados») de forma centralizada por un grupo independiente de clínicos a los que se ocultó la información relativa al tratamiento de la revascularización índice.

Se realizó un seguimiento clínico al cabo de 1 mes, 6 meses y 1 año después del tratamiento índice y luego una vez al año mediante una visita en la consulta o un seguimiento telefónico. Se obtuvo información sobre las características demográficas y clínicas iniciales, incluidas las de función VI, signos observados en la coronariografía, datos de la intervención o la operación quirúrgica y datos del resultado en el hospital y en el seguimiento, de cada uno de los centros participantes, con el empleo

de un formulario de recogida de datos electrónico especificado *a priori* y con una monitorización periódica por parte de personal del estudio independiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. El objetivo principal de este estudio fue determinar si existen diferencias en los resultados clínicos a largo plazo entre la CABG y la ICP según la gravedad de la disfunción VI. Se compararon las características de la población del estudio en la situación inicial, incluidos los parámetros demográficos y las características clínicas, los signos observados en la coronariografía y los datos de la intervención o la operación quirúrgica, según la gravedad de la disfunción VI y la estrategia de revascularización utilizada. Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencia y porcentaje, y se compararon con el empleo de la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se presentaron en forma de media $\pm$ DE y se compararon con la prueba de t de Student o un análisis de la varianza unidireccional. Se ajustaron *splines* cúbicos restringidos con 4 grados de libertad respecto a la FEVI como variable de valoración continua, para investigar la asociación de la FEVI con los resultados clínicos, y se realizó una prueba de linealidad en esos modelos. Con objeto de identificar factores predictivos independientes y posibles factores de confusión para la variable de valoración principal combinada y para la mortalidad por cualquier causa, se llevaron a cabo análisis univariante y multivariantes con el empleo del modelo de regresión de Cox. Se calcularon las tasas de eventos acumuladas y se generaron las curvas de incidencia de los eventos clínicos después de la CABG y de la ICP, con el empleo del método de Kaplan-Meier y se compararon con pruebas de orden logarítmico (*log-rank*).

Teniendo en cuenta las diferencias existentes en las características iniciales entre las 2 estrategias de revascularización y el sobreajuste del modelo a causa del número relativamente bajo de pacientes con disfunción VI grave, se utilizó una ponderación inversa de la probabilidad del tratamiento (IPTW) mediante el uso de la puntuación de propensión, con objeto de reducir los efectos de los factores de confusión observados (18,19). Las puntuaciones de propensión se calcularon mediante un análisis de regresión logística múltiple con el empleo de las variables previas al tratamiento que se enumeran en la **tabla 1** y los períodos de tiempo basados en la generación de los dispositivos de *stent* utilizados en la ICP (7). Para cada grupo de disfunción VI se calculó una puntuación de propensión distinta. Examinamos las semejanzas existentes entre los grupos de tratamiento en cuanto a las características iniciales antes y después de aplicar la IPTW. Se calcularon las diferencias medias estandarizadas ponderadas para todas las covariables iniciales, y se

TABLA 1 Características clínicas y anatómicas iniciales de los pacientes según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda y los métodos de revascularización

	Función VI normal (FEVI ≥ 55%)			Disfunción VI leve (FEVI ≥ 45% a < 55%)			Disfunción VI moderada (FEVI ≥ 35% a < 45%)			Disfunción VI grave (FEVI < 35%)		
	ICP (n = 1724)	CABG (n = 917)	Valor de p	ICP (n = 221)	CABG (n = 182)	Valor de p	ICP (n = 109)	CABG (n = 151)	Valor de p	ICP (n = 79)	CABG (n = 105)	Valor de p
Año de revascularización*												
2003-2006	260 (15,1)	337 (36,8)	< 0,001	25 (11,3)	70 (38,5)	< 0,001	10 (9,2)	50 (33,1)	< 0,001	8 (10,1)	38 (36,2)	< 0,001
2007-2016	1464 (84,9)	580 (63,2)	< 0,001	196 (88,7)	112 (61,5)	< 0,001	99 (90,8)	101 (66,9)	< 0,001	71 (89,9)	67 (63,8)	< 0,001
Características clínicas												
Edad, años	63,6 ± 10,5	64,4 ± 8,9	0,02	66,1 ± 11,4	65,8 ± 8,7	0,73	65,8 ± 11,8	65,2 ± 8,3	0,64	67,7 ± 9,9	65,3 ± 9,9	0,11
Hombres	1319 (76,5)	708 (77,2)	0,72	184 (83,3)	151 (83,0)	> 0,99	80 (73,4)	125 (82,8)	0,09	66 (83,5)	81 (77,1)	0,38
IMC, kg/m ²	24,7 ± 3,0	24,8 ± 2,9	0,32	24,2 ± 2,9	24,9 ± 3,4	0,02	23,6 ± 3,2	23,8 ± 3,1	0,54	23,1 ± 3,1	23,6 ± 3,1	0,27
Hipertensión	1114 (64,6)	604 (65,9)	0,55	134 (60,6)	120 (65,9)	0,32	66 (60,6)	88 (58,3)	0,81	50 (63,3)	63 (60,0)	0,76
Diabetes mellitus	555 (32,2)	359 (39,1)	< 0,001	84 (38,0)	80 (44,0)	0,27	48 (44,0)	80 (53,0)	0,19	36 (45,6)	52 (49,5)	0,70
Necesidad de insulina	71 (4,1)	52 (5,7)	0,09	9 (4,1)	15 (8,2)	0,12	11 (10,1)	19 (12,6)	0,67	6 (7,6)	14 (13,3)	0,32
Hiperlipidemia	1188 (68,9)	519 (56,6)	< 0,001	135 (61,1)	87 (47,8)	0,01	66 (60,6)	75 (49,7)	0,11	38 (48,1)	54 (51,4)	0,77
Tabaquismo	380 (22,0)	222 (24,2)	0,22	69 (31,2)	54 (29,7)	0,82	33 (30,3)	47 (31,1)	0,99	19 (24,1)	38 (36,2)	0,11
IM previo	83 (4,8)	75 (8,2)	0,001	38 (17,2)	37 (20,3)	0,50	20 (18,3)	37 (24,5)	0,30	10 (12,7)	26 (24,8)	0,06
ICP previa	268 (15,5)	109 (11,9)	0,01	54 (24,4)	35 (19,2)	0,26	22 (20,2)	21 (13,9)	0,24	10 (12,7)	9 (8,6)	0,51
ACV previo	135 (7,8)	76 (8,3)	0,74	26 (11,8)	16 (8,8)	0,42	11 (10,1)	10 (6,6)	0,43	7 (8,9)	17 (16,2)	0,22
EAP previa	76 (4,4)	67 (7,3)	0,002	6 (2,7)	22 (12,1)	< 0,001	5 (4,6)	12 (7,9)	0,41	5 (6,3)	7 (6,7)	> 0,99
Enfermedad pulmonar crónica	31 (1,8)	35 (3,8)	0,002	14 (6,3)	6 (3,3)	0,24	3 (2,8)	4 (2,6)	> 0,99	3 (3,8)	4 (3,8)	> 0,99
Insuficiencia renal crónica	49 (2,8)	29 (3,2)	0,73	20 (9,0)	7 (3,8)	0,06	20 (18,3)	18 (11,9)	0,20	13 (16,5)	11 (10,5)	0,33
Diálisis	20 (1,2)	16 (1,7)	0,29	12 (5,4)	4 (2,2)	0,16	13 (11,9)	11 (7,3)	0,29	10 (12,7)	5 (4,8)	0,10
ICC	14 (0,8)	6 (0,7)	0,83	10 (4,5)	4 (2,2)	0,32	12 (11,0)	15 (9,9)	0,94	13 (16,5)	23 (21,9)	0,46
Fracción de eyección, %	63,1 ± 4,8	62,1 ± 4,3	< 0,001	49,7 ± 2,9	49,7 ± 3,1	0,96	39,8 ± 2,9	39,7 ± 2,8	0,91	27,2 ± 5,0	27,6 ± 4,6	0,62
Fibrilación auricular	25 (1,5)	7 (0,8)	0,18	13 (5,9)	6 (3,3)	0,33	5 (4,6)	7 (4,6)	> 0,99	5 (6,3)	2 (1,9)	0,25
SCA	901 (52,3)	571 (62,3)	< 0,001	144 (65,2)	125 (68,7)	0,52	69 (63,3)	105 (69,5)	0,36	53 (67,1)	90 (85,7)	0,005
Indicación clínica			< 0,001			0,001			0,01			< 0,001
Isquemia silente	98 (5,7)	58 (6,3)		13 (5,9)	15 (8,2)		12 (11,0)	13 (8,6)		11 (13,9)	10 (9,5)	
Angina estable	725 (42,1)	288 (31,4)		64 (29,0)	42 (23,1)		28 (25,7)	33 (21,9)		15 (19,0)	5 (4,8)	
Angina inestable	752 (43,6)	522 (56,9)		75 (33,9)	95 (52,2)		29 (26,6)	72 (47,7)		9 (11,4)	51 (48,6)	
IAMSEST	124 (7,2)	39 (4,3)		53 (24,0)	24 (13,2)		26 (23,9)	20 (13,2)		25 (31,6)	24 (22,9)	
IAMCEST	25 (1,5)	10 (1,1)		16 (7,2)	6 (3,3)		14 (12,8)	13 (8,6)		19 (24,1)	15 (14,3)	
Características anatómicas												
Extensión de la EC			< 0,001			< 0,001			< 0,001			< 0,001
Tronco común solamente	202 (11,7)	25 (2,7)		16 (7,2)	0 (0,0)		7 (6,4)	2 (1,3)		9 (11,4)	2 (1,9)	
Tronco común + 1 VA	437 (25,3)	52 (5,7)		43 (19,5)	8 (4,4)		19 (17,4)	10 (6,6)		18 (22,8)	4 (3,8)	
Tronco común + 2 VA	619 (35,9)	188 (20,5)		89 (40,3)	38 (20,9)		42 (38,5)	21 (13,9)		22 (27,8)	13 (12,4)	
Tronco común + 3 VA	466 (27,0)	652 (71,1)		73 (33,0)	136 (74,7)		41 (37,6)	118 (78,1)		30 (38,0)	86 (81,9)	
Ubicación de la afectación del tronco común												
Ostium o eje	850 (49,3)	356 (38,8)	< 0,001	102 (46,2)	77 (42,3)	0,50	55 (50,5)	80 (53,0)	0,78	36 (45,6)	47 (44,8)	> 0,99
Bifurcación distal	1024 (59,4)	608 (66,3)	0,001	131 (59,3)	118 (64,8)	0,30	67 (61,5)	84 (55,6)	0,42	48 (60,8)	69 (65,7)	0,59
Afectación de DAI proximal	1233 (71,5)	716 (78,9)	< 0,001	164 (74,2)	144 (80,0)	0,21	89 (81,7)	110 (73,8)	0,18	57 (72,2)	81 (77,1)	0,47
Afectación de ACD	707 (41,0)	722 (78,7)	< 0,001	111 (50,2)	153 (84,1)	< 0,001	59 (54,1)	129 (85,4)	< 0,001	38 (48,1)	91 (86,7)	< 0,001
Número de lesiones	2,3 ± 1,3	3,9 ± 1,6	< 0,001	2,7 ± 1,4	4,1 ± 1,7	< 0,001	2,7 ± 1,2	4,2 ± 1,5	< 0,001	2,7 ± 1,5	4,1 ± 1,5	< 0,001

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE. * Los periodos de tiempo históricos se eligieron en función de la generación de los dispositivos de *stent* utilizados en la ICP: período de *stents* farmacocativos de primera generación entre 2003 y 2006, y período de *stents* farmacocativos de segunda generación entre 2007 y 2016.

SCA = síndrome coronario agudo; IMC = índice de masa corporal; EC = enfermedad coronaria; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; ACV = accidente cerebrovascular; DAI = arteria descendente anterior izquierda; IM = infarto de miocardio; EAP = enfermedad arterial periférica; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ACD = arteria coronaria derecha; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; VA = vaso afectado; otras abreviaturas como en la [figura 1](#).

consideró que los valores $< 0,10$ para una determinada covariable indicaban un desequilibrio relativamente pequeño (20). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados con una IPTW estabilizada para comparar el efecto de la estrategia de revascularización según la gravedad de la disfunción VI. Se aplicaron otros ajustes adicionales para estimar el efecto del tratamiento ajustado, incluidas algunas variables posteriores al tratamiento, como las medicaciones cardiovasculares prescritas al alta. Por último, se aplicó el método doblemente robusto mediante la inclusión de predictores independientes para cada resultado clínico valorado en el modelo ponderado (21). Para evaluar la interacción entre la gravedad de la disfunción VI y el efecto relativo del tratamiento, se llevaron a cabo pruebas formales de interacción en los modelos de regresión de Cox ponderados. Para el análisis de sensibilidad, se repitieron los análisis de las variables de valoración clínica «duras» con diferentes valores de corte de la FEVI (es decir, FEVI preservada [FEVI $\geq 55\%$], valor de FEVI media [FEVI $\geq 40\%$ a $< 55\%$] y valor de FEVI reducido [FEVI $< 40\%$]).

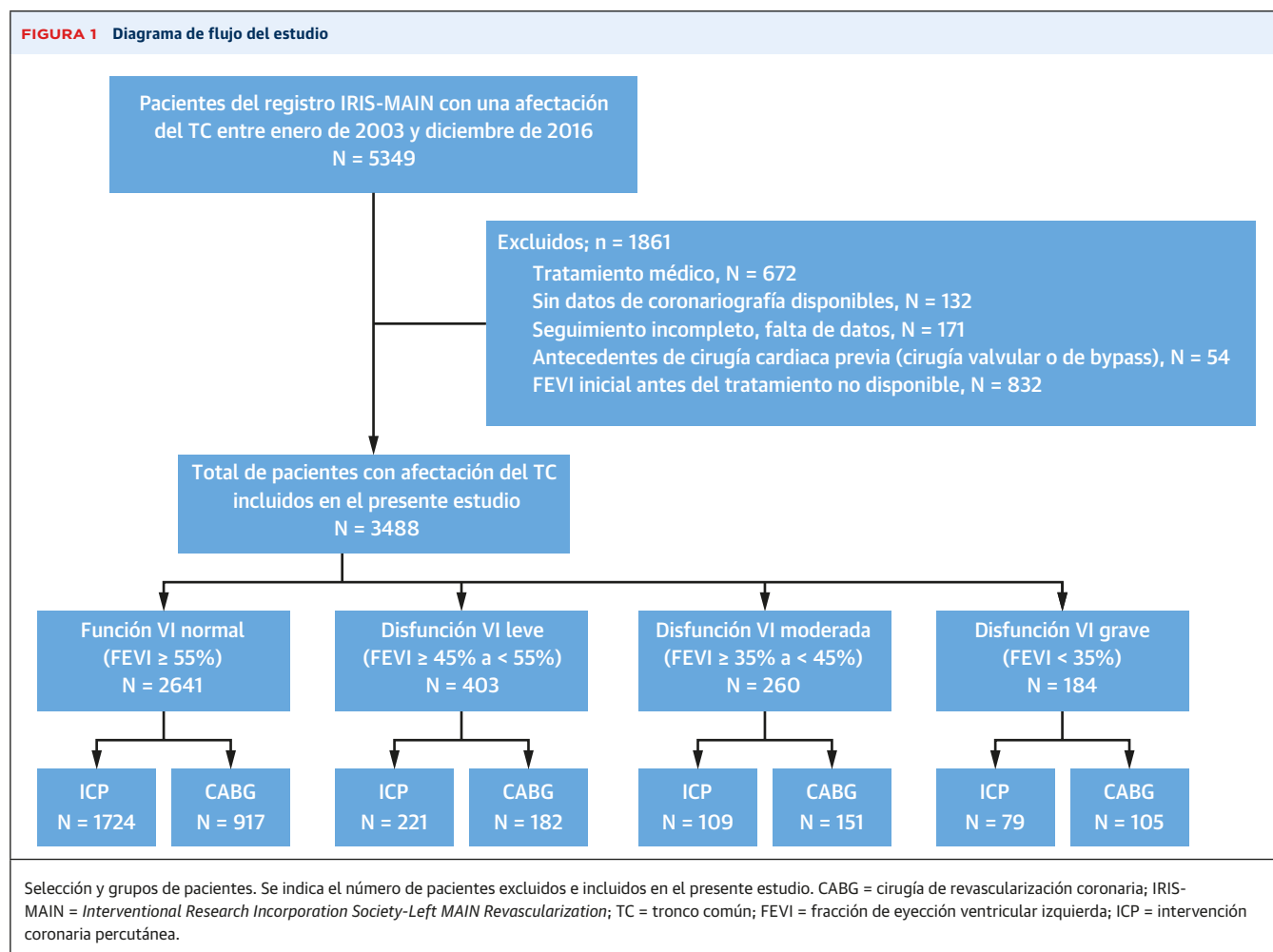
Todos los valores de p presentados fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ para todas las pruebas realizadas. No se aplicaron ajustes por la multiplicidad de pruebas. Dada la posibilidad de un error de tipo I debido a las comparaciones múltiples realizadas, todos los resultados de este estudio deben interpretarse como exploratorios. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York) y el programa R versión 3.6.2. (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS INICIALES.

Entre enero de 2003 y diciembre de 2016, se incluyó en el registro IRIS-MAIN a un total de 5349 pacientes. De entre ellos, se identificó a 3488 pacientes con una afectación significativa del TC que cumplían nuestros criterios de inclusión y exclusión (**figura 1**); un total de 1355 (38,8%) fueron tratados con CABG y 2133 (61,2%) fueron tratados con una ICP con implante de stents. En

FIGURA 1 Diagrama de flujo del estudio



esta población global, 2641 (75,7%) pacientes tenían una función VI normal, pero 403 (11,6%), 260 (7,5%) y 184 (5,3%) presentaban una disfunción VI leve, moderada o grave, respectivamente, en la hospitalización índice. Las características anatómicas y clínicas iniciales según la gravedad de la disfunción VI y la estrategia de tratamiento se resumen en la **tabla 1** y en el **Suplemento, tablas 1 y 2**. Tanto globalmente como en cada uno de los grupos de disfunción VI, los pacientes tratados con CABG tenían un perfil de factores de riesgo superior por lo que respecta a las características clínicas y las comorbilidades, así como en lo relativo a la complejidad angiográfica, en comparación con los pacientes tratados con una ICP. Además, los pacientes que presentaban una disfunción VI grave tendían a ser de mayor edad y a tener una proporción superior de factores de riesgo clínicos y anatómicos a la de los pacientes con una disfunción VI menos grave.

Se presenta una información detallada sobre las características de la intervención o de la operación quirúrgica,

según la gravedad de la disfunción VI, en la **tabla 2**. En el grupo de tratamiento con ICP, a los pacientes con una forma más grave de disfunción VI se les aplicó la técnica compleja de 2 *stents* para una bifurcación con menos frecuencia, pero hubo un mayor uso de apoyo circulatorio mecánico en comparación con los pacientes con una disfunción comparativamente menos grave. En el grupo de tratamiento con CABG, en los pacientes con una forma grave de disfunción VI hubo un menor uso de CABG sin bomba extracorpórea, un menor empleo de injertos de la arteria mamaria interna y se usó un menor número de injertos arteriales, en comparación con los pacientes con una disfunción comparativamente menos grave. En el grupo de tratamiento con ICP se alcanzó una revascularización completa en un 63,4% del total de pacientes (64,7% en los pacientes con una función VI normal; y 59,3%, 51,4% y 62,0% en los pacientes con disfunción VI leve, moderada y grave, respectivamente). Se observaron diferencias en el tratamiento médico al alta entre los

TABLA 2 Características de la intervención o la operación quirúrgica de los pacientes según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda y los métodos de revascularización

	Normal (n = 2641)	Leve (n = 403)	Moderada (n = 260)	Grave (n = 184)	Valor de p
Revascularización					< 0,001
ICP	1724 (65,3)	221 (54,8)	109 (41,9)	79 (42,9)	
CABG	917 (34,7)	182 (45,2)	151 (58,1)	105 (57,1)	
Características de la intervención de ICP	1724	221	109	79	
SMSR	24 (1,4)	5 (2,3)	3 (2,8)	1 (1,3)	0,047
SFA					0,047
SFA de primera generación	383 (22,5)	33 (15,2)	17 (15,9)	10 (13,3)	
SFA de segunda generación	1293 (76,1)	179 (82,5)	87 (81,3)	64 (85,3)	
Número total de <i>stents</i> por paciente	2,2 ± 1,2	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,2	2,3 ± 1,5	0,04
Número total de <i>stents</i> en la localización de tronco principal izquierdo	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,9	1,6 ± 0,9	0,52
Longitud total del <i>stent</i> , mm	52,4 ± 34,4	59,6 ± 37,2	54,8 ± 32,9	53,1 ± 39,5	0,16
Técnica de implante <i>stent</i>					0,20
<i>Stent</i> en tronco principal izquierdo solamente	315 (18,3)	33 (14,9)	21 (19,3)	20 (25,3)	
<i>Stent</i> que cruza la DAI	62 (3,6)	10 (4,5)	9 (8,3)	4 (5,1)	
<i>Stent</i> que cruza la CxI	934 (54,2)	121 (54,8)	57 (52,3)	39 (49,4)	
Bifurcación 2 <i>stents</i>	401 (23,3)	56 (25,3)	21 (19,3)	14 (17,7)	
Otros	12 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (2,5)	
Kissing final	582 (33,8)	84 (38,5)	25 (23,6)	22 (28,6)	< 0,001
Guía de IVUS	1428 (83,0)	166 (75,1)	74 (67,9)	39 (50,0)	< 0,001
Uso de ACM	46 (2,7)	12 (5,4)	18 (16,5)	21 (26,6)	< 0,001
Revascularización completa	1116 (64,7)	131 (59,3)	56 (51,4)	49 (62,0)	0,02
Características de la intervención de CABG	917	182	151	105	
Sin bomba extracorpórea	552 (60,3)	95 (52,8)	77 (51,0)	51 (48,6)	0,02
Con bomba extracorpórea	364 (39,7)	85 (47,2)	74 (49,0)	54 (51,4)	0,02
Uso de injerto en AMII	884 (96,4)	167 (91,8)	142 (94,0)	91 (86,7)	< 0,001
Uso de injerto de arteria radial	500 (54,5)	89 (48,9)	68 (45,0)	44 (41,9)	0,02
Número total de injertos	3,0 ± 1,0	3,0 ± 0,9	3,0 ± 0,9	3,0 ± 1,0	0,61
Número de injertos arteriales	2,0 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,8 ± 1,0	1,7 ± 1,0	< 0,001

Los valores corresponden a n (%), n o media ± DE. La disfunción ventricular izquierda se definió con un valor de FEVI < 55%, y los pacientes con disfunción ventricular izquierda se estratificaron en los subgrupos de carácter leve (FEVI ≥ 45% a < 55%), moderado (FEVI ≥ 35% a < 45%) o grave (FEVI < 35%).

SMSR = *stent* metálico sin recubrimiento; SFA = *stent* farmacológico; IVUS = ecografía intravascular; DAI = arteria descendente anterior izquierda; CxI = arteria circunfleja izquierda; TC = tronco común; AMII = arteria mamaria interna izquierda; ACM = asistencia circulatoria mecánica; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

grupos de tratamiento con CABG y con ICP; los pacientes a los que se practicó una CABG recibieron menos tratamiento farmacológico, mientras que los del grupo de ICP fueron tratados de manera uniforme con fármacos antiagregantes plaquetarios (tabla 3).

RESULTADOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO. En el conjunto de la población, la mediana de duración del seguimiento fue de 3,8 años (rango intercuartílico: 2,1 a 5,5 años). Las relaciones observadas entre la FEVI y los resultados clínicos principales y secundarios en cada grupo de tratamiento (CABG o ICP) y el riesgo relativo de la CABG respecto a la ICP según el cambio de la FEVI se muestran en el Suplemento, figuras 1 a 3. El riesgo de eventos de la variable de valoración principal y la mortalidad por cualquier causa aumentaron a medida que se reducían los valores de FEVI; no se identificó una falta de linealidad para el efecto de la FEVI sobre los resultados clínicos. Además, la FEVI fue un factor predictivo independiente para la variable de valoración principal

combinada y para la mortalidad por cualquier causa (Suplemento, tablas 3 y 4).

En la tabla 4 se muestran las tasas observadas (sin ajustar) de las variables de valoración principal y secundarias tras la ICP en comparación con la CABG, con una estratificación según la gravedad de la disfunción VI. La incidencia de los eventos de la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM y el ictus, y la incidencia de la mortalidad por cualquier causa aumentaron de forma proporcional a la mayor gravedad de la disfunción VI; y los resultados comparativos tras la revascularización fueron favorables a la CABG en comparación con la ICP en los pacientes con una forma más grave de disfunción VI (figura 2). Se observó también una mayor incidencia de mortalidad tras la ICP que tras la CABG en los pacientes con una disfunción VI grave (Suplemento, figura 4). Sin embargo, la incidencia de una nueva revascularización fue uniformemente superior después de la ICP en comparación con después de la CABG (Suplemento, figura 5).

TABLA 3 Medicaciones cardioactivas al alta, según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda y los métodos de revascularización

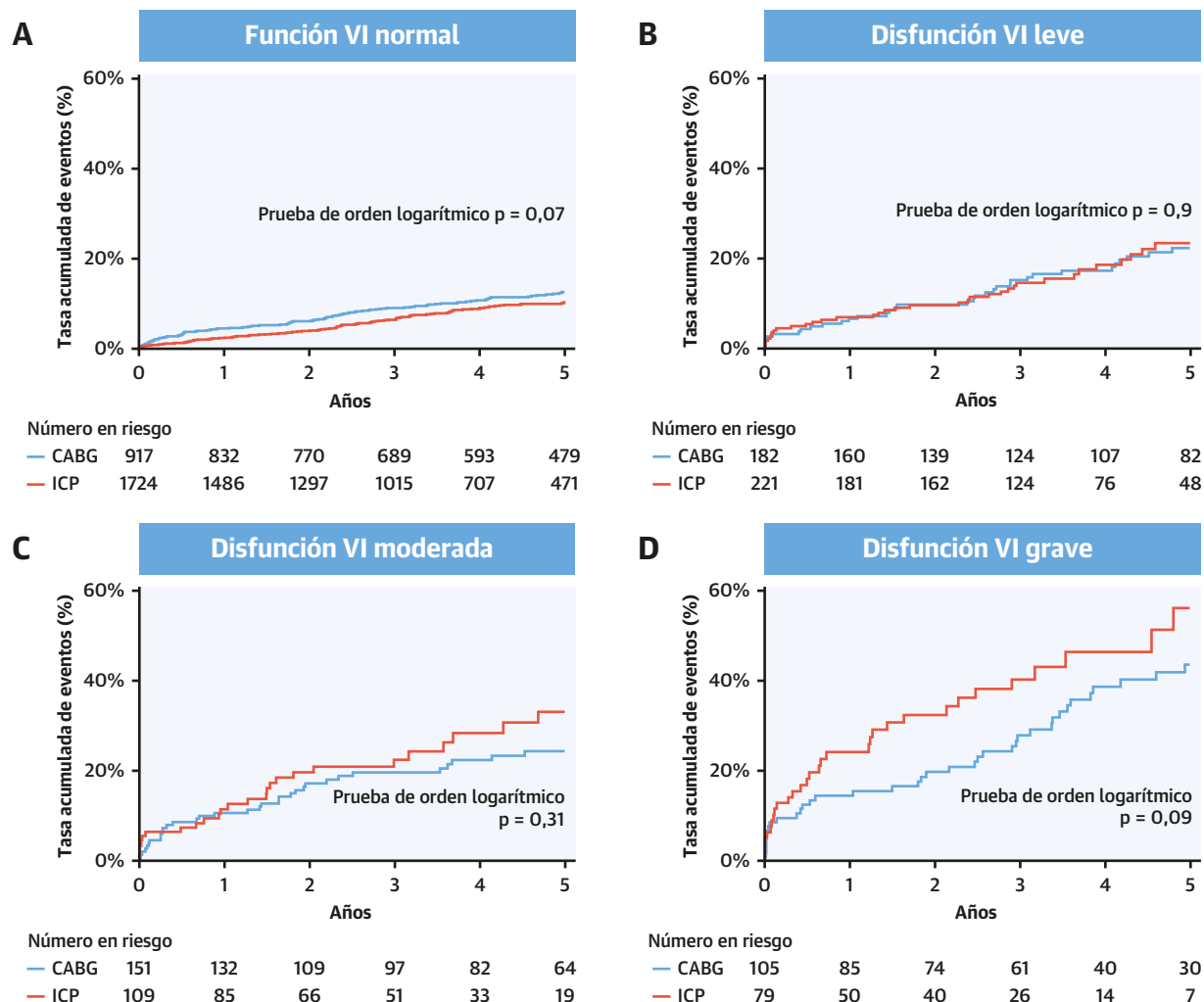
	Normal			Leve			Moderada			Grave		
	ICP (n = 1724)	CABG (n = 917)	Valor de p	ICP (n = 221)	CABG (n = 182)	Valor de p	ICP (n = 109)	CABG (n = 151)	Valor de p	ICP (n = 79)	CABG (n = 105)	Valor de p
Ácido acetilsalicílico	1713 (99,4)	893 (97,4)	< 0,001	215 (97,3)	178 (97,8)	0,99	103 (94,5)	142 (94,0)	0,999	69 (87,3)	93 (88,6)	0,98
Inhibidor de P2Y ₁₂	1690 (98,0)	791 (86,3)	< 0,001	213 (96,4)	159 (87,4)	0,001	102 (93,6)	126 (83,4)	0,02	69 (87,3)	80 (76,2)	0,09
Clopidogrel	1632 (94,7)	791 (86,3)	< 0,001	190 (86,0)	159 (87,4)	0,79	90 (82,6)	126 (83,4)	0,99	63 (79,7)	80 (76,2)	0,69
Ticagrelor	40 (2,3)	0 (0,0)	< 0,001	19 (8,6)	0 (0,0)	< 0,001	10 (9,2)	0 (0,0)	0,001	5 (6,3)	0 (0,0)	0,03
Prasugrel	21 (1,2)	0 (0,0)	0,002	6 (2,7)	0 (0,0)	0,07	2 (1,8)	0 (0,0)	0,34	1 (1,3)	0 (0,0)	0,89
Betabloqueante	1148 (66,6)	466 (50,8)	< 0,001	139 (62,9)	93 (51,1)	0,02	81 (74,3)	69 (45,7)	< 0,001	37 (46,8)	42 (40,0)	0,44
CA	1042 (60,4)	620 (67,6)	< 0,001	89 (40,3)	109 (59,9)	< 0,001	36 (33,0)	79 (52,3)	0,003	14 (17,7)	43 (41,0)	0,001
Inhibidor de la ECA	174 (10,1)	52 (5,7)	< 0,001	51 (23,1)	18 (9,9)	0,001	29 (26,6)	12 (7,9)	< 0,001	15 (19,0)	22 (21,0)	0,89
ARA-II	432 (25,1)	123 (13,4)	< 0,001	57 (25,8)	29 (15,9)	0,02	40 (36,7)	40 (26,5)	0,10	24 (30,4)	37 (35,2)	0,59
Estatina	1626 (94,3)	886 (96,6)	0,01	195 (88,2)	176 (96,7)	0,003	101 (92,7)	141 (93,4)	> 0,99	66 (83,5)	93 (88,6)	0,44

Los valores se expresan en forma de n (%). La disfunción ventricular izquierda se definió con un valor de FEVI < 55%, y los pacientes con disfunción ventricular izquierda se estratificaron en los subgrupos de carácter leve (FEVI ≥ 45% a < 55%), moderado (FEVI ≥ 35% a < 45%) o grave (FEVI < 35%).
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = angiotensina de receptores de angiotensina II; CA = calcioantagonista; otras abreviaturas como en la figura 1.

TABLA 4 Resultados clínicos sin ajustar (observados) a 5 años, después de la ICP y la CABG, con estratificación según la gravedad de la disfunción VI

	Función VI normal (FEVI ≥ 55%)			Disfunción VI leve (FEVI ≥ 45% a < 55%)			Disfunción VI moderada (FEVI ≥ 35% a < 45%)			Disfunción VI grave (FEVI < 35%)		
	ICP (n = 1724)	CABG (n = 917)	Valor de p	ICP (n = 221)	CABG (n = 182)	Valor de p	ICP (n = 109)	CABG (n = 151)	Valor de p	ICP (n = 79)	CABG (n = 105)	Valor de p
Criterio de valoración combinado principal: muerte, IM o ictus a 5 años	127 (10,6)	101 (12,6)	0,07	36 (23,5)	34 (22,2)	0,90	26 (33,1)	33 (24,4)	0,31	31 (56,2)	38 (43,6)	0,09
Criterios de valoración secundarios												
Mortalidad por cualquier causa	98 (8,4)	78 (9,8)	0,12	30 (19,5)	30 (20,2)	0,99	22 (28,7)	27 (20,2)	0,30	27 (44,2)	34 (38,9)	0,23
IM	20 (1,6)	10 (1,4)	0,56	5 (4,4)	0 (0)	0,02	2 (4,3)	1 (0,9)	0,25	3 (11,3)	2 (2,9)	0,23
Ictus	22 (1,7)	22 (2,8)	0,08	3 (1,4)	7 (4,1)	0,12	4 (4,9)	6 (2,7)	0,97	4 (11,2)	6 (9,9)	0,60
Nueva revascularización	163 (12,2)	30 (3,9)	< 0,001	21 (15,2)	4 (2,7)	0,001	8 (12,3)	3 (2,7)	0,01	7 (12,8)	6 (7,6)	0,26

Los valores se expresan en forma de n (%). Las tasas de eventos se basaron en las estimaciones de Kaplan-Meier en análisis de tiempo hasta el primer evento, y los valores de p se obtuvieron con el empleo de la prueba de orden logarítmico (log-rank).
FE = fracción de eyección; otras abreviaturas como en la Figura 1.

FIGURA 2 Tasas de eventos sin ajustar a 5 años de la variable de valoración principal combinada, según la gravedad de la disfunción VI en pacientes tratados con ICP o con CABG por una afectación del TC

Se muestran las curvas de eventos brutos tras la CABG y tras la ICP en (A) el grupo con una función VI normal ($FE \geq 55\%$), (B) el grupo con una disfunción VI leve ($FE \geq 45\%$ a $< 55\%$), (C) el grupo con una disfunción VI moderada ($FE \geq 35\%$ a $< 45\%$), y (D) el grupo con una disfunción VI grave ($FE < 35\%$). La variable de valoración combinada primaria se definió como la formada por la muerte por cualquier causa, el infarto de miocardio y el ictus. FE = fracción de eyección; VI = ventrículo izquierdo; otras abreviaturas como en la Figura 1.

En el Suplemento, tabla 5, se muestran las variables incluidas en el modelo de puntuación de propensión y los correspondientes valores de *odds ratio* para el tratamiento con ICP. La distribución de las puntuaciones de propensión en los grupos de tratamiento se presenta en el Suplemento, figura 6; el solapamiento entre las puntuaciones de propensión de los dos grupos de tratamiento se reducía a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción VI. Tras un ajuste con el empleo de la IPTW, todas las variables evaluadas antes del tratamiento estuvieron bien equilibradas en los 2 grupos (Suplemento, tabla 6). El riesgo sin ajustar y el riesgo ajustado principal para la variable de valoración principal combinada y para las variables de valoración secundarias se muestran en la

tabla 5 y en la ilustración central. En el modelo ajustado final (IPTW estabilizada con el método de doble robustez y un ajuste adicional para las variables posteriores al tratamiento importantes de uso de medicaciones cardioactivas), la ICP se asoció a un riesgo superior de la variable de valoración principal combinada en comparación con la CABG en los pacientes con una disfunción VI moderada o grave, mientras que el riesgo ajustado para la variable de valoración principal fue comparable con la ICP y la CABG en los pacientes con una función VI normal o una disfunción VI leve. Así pues, había una interacción significativa entre la gravedad de la disfunción VI y el efecto del tratamiento de ICP en comparación con el de CABG por lo que respecta a la variable de valoración principal.

TABLA 5 Valores de *hazard ratio* ajustados para los resultados clínicos a 5 años, después de la ICP y la CABG, con estratificación según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda, con el empleo de una ponderación para la probabilidad inversa del tratamiento*

	Función VI normal (FEVI ≥ 55%)		Disfunción VI leve (FEVI ≥ 45% a < 55%)		Disfunción VI moderada (FEVI ≥ 35% a < 45%)		Disfunción VI grave (FEVI < 35%)		Valor de Pinteracción†
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	
Sin ajustar									
Criterio de valoración combinado principal: muerte, IM o ictus a 5 años	0,78 (0,60-1,02)	0,07	1,03 (0,64-1,65)	0,90	1,31 (0,78-2,19)	0,31	1,51 (0,93-2,43)	0,10	0,06
Criterios de valoración secundarios									
Mortalidad por cualquier causa	0,79 (0,59-1,07)	0,12	1,00 (0,60-1,66)	0,99	1,35 (0,77-2,38)	0,30	1,36 (0,82-2,27)	0,23	0,13
IM‡	1,26 (0,59-2,69)	0,56	n. d.	n. d.	3,78 (0,34-42,1)	0,28	2,92 (0,48-17,8)	0,25	0,78
Ictus‡	0,59 (0,33-1,07)	0,08	0,36 (0,09-1,40)	0,14	1,02 (0,29-3,63)	0,97	1,41 (0,39-5,12)	0,60	0,58
Nueva revascularización	3,38 (2,29-4,99)	< 0,001	5,44 (1,86-15,93)	0,002	4,84 (1,28-18,32)	0,02	1,86 (0,62-5,62)	0,27	0,70
IPTW estabilizada con el método de doble robustez§ y medicación¶									
Criterio de valoración combinado principal: muerte, IM o ictus a 5 años	0,80 (0,59-1,07)	0,13	1,17 (0,63-2,17)	0,61	2,23 (1,17-4,28)	0,02	2,45 (1,27-4,73)	0,008	0,004
Criterios de valoración secundarios									
Mortalidad por cualquier causa	0,92 (0,65-1,30)	0,63	1,21 (0,62-2,36)	0,58	1,70 (0,80-3,61)	0,17	2,10 (1,01-4,38)	0,047	0,58
Nueva revascularización	5,35 (3,44-8,32)	< 0,001	5,30 (1,51-18,58)	0,009	2,02 (0,40-10,09)	0,39	1,60 (0,44-5,91)	0,48	0,69

* Los valores de *hazard ratio* corresponden al grupo de ICP en comparación con el grupo de CABG. † Valor de p para la interacción de la gravedad de la disfunción VI con la estrategia de revascularización (ICP frente a CABG). ‡ Debido al número limitado de eventos, tan solo se presentan los valores de *hazard ratio* ajustados para los eventos de IM y de ictus. § Se incluyeron los factores predictivos independientes para cada resultado clínico en el análisis tras una IPTW estabilizada. ¶ Se incluyeron las variables de medicación posteriores al tratamiento de la [tabla 3](#).
IC = intervalo de confianza; FE = fracción de eyección; HR = *hazard ratio*; IPTW = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento; IM = infarto de miocardio; n. d. = no disponible; otras abreviaturas como en la [figura 1](#).

Estos resultados fueron uniformes con las diferentes técnicas de análisis utilizadas ([Suplemento, tablas 7 y 8](#); [Suplemento, figura 7](#)). Se observó una tendencia no significativa similar por lo que respecta al riesgo sin ajustar de mortalidad por cualquier causa. El riesgo ajustado de una nueva revascularización fue uniformemente superior tras la ICP en comparación con lo observado después de la CABG; sin embargo, esta tendencia fue menos prominente en los pacientes con una disfunción VI grave.

Al evaluar el efecto comparativo del tratamiento según la obtención o no de una revascularización completa con la ICP, la tendencia favorable a la CABG frente a la ICP en los pacientes con una disfunción VI moderada o grave tan solo fue significativa al comparar la ICP con revascularización incompleta con la CABG ([Suplemento, tabla 9, Suplemento, figura 8](#)). En el análisis de sensibilidad con el empleo de diferentes valores de corte para la FEVI, los resultados generales fueron similares ([Suplemento, tabla 10](#)).

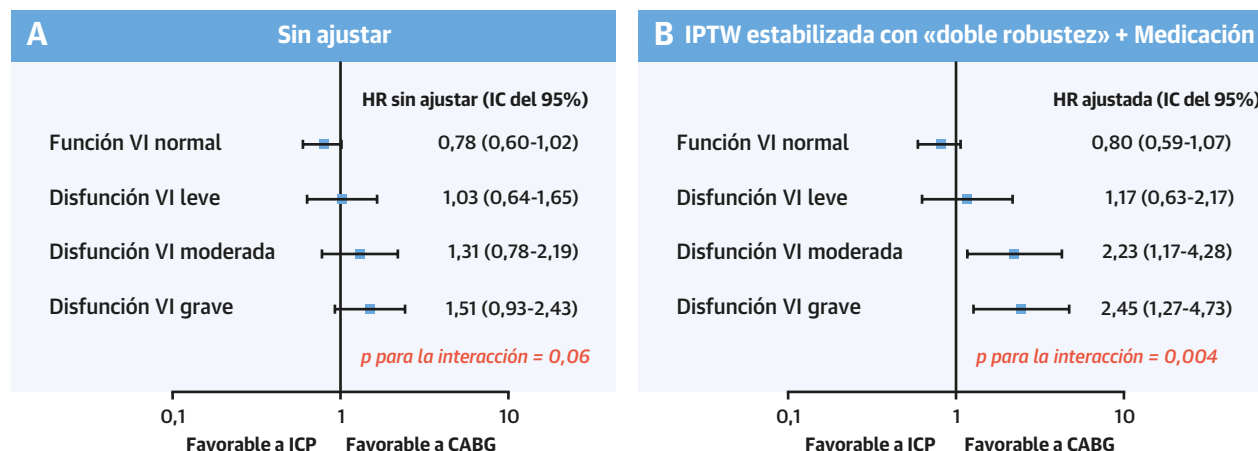
DISCUSIÓN

En esta cohorte contemporánea de gran tamaño, formada por pacientes con una afectación significativa del TC a los que se aplicó un tratamiento de ICP o de CABG, eva-

luamos la efectividad de la estrategia de revascularización en función de la gravedad de la disfunción VI. Los resultados principales de este estudio indican lo siguiente: 1) un valor de FEVI inferior fue un factor predictivo independiente para las variables de valoración clínica «duras» y para la mortalidad por cualquier causa; 2) hubo una interacción significativa entre la gravedad de la disfunción VI y el tratamiento con una ICP en comparación con el de CABG, respecto al riesgo relativo de la variable de valoración principal combinada de muerte, IM o ictus a 5 años; 3) en los pacientes con una disfunción VI moderada o grave, la ICP se asoció a un mayor riesgo de la variable de valoración principal combinada, en comparación con el tratamiento con CABG (sin embargo, el riesgo de la variable de valoración principal fue comparable con los tratamientos de ICP y de CABG en los pacientes con una función VI normal o una disfunción VI leve); y 4) se observó una tendencia similar, aunque sin alcanzar significación estadística, por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, mientras que la ICP se asoció de manera uniforme a un mayor riesgo de nueva revascularización.

La estrategia óptima de revascularización en los pacientes con una EC significativa y una disfunción sistólica VI grave continúa siendo objeto de controversia (22).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Valores de *hazard ratio* sin ajustar y ajustados para la variable de valoración principal combinada según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda en pacientes que fueron tratados con una intervención coronaria percutánea o con cirugía de revascularización coronaria por una afectación del tronco común



Park, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(12):1395-406.

Se muestran los valores de (A) *hazard ratio* sin ajustar y (B) *hazard ratio* ajustadas, según la gravedad de la disfunción ventricular izquierda (VI). En el modelo ajustado final, se utilizó una ponderación inversa de probabilidad del tratamiento estabilizada, con el método de «doble robustez», y un ajuste adicional respecto a variables importantes de medicaciones cardioactivas posteriores al tratamiento. La variable de valoración combinada primaria se definió como la formada por la muerte por cualquier causa, el infarto de miocardio y el ictus. Los valores de *hazard ratio* (HR) corresponden al grupo de tratamiento percutáneo (ICP) en comparación con el grupo de cirugía de revascularización coronaria (CABG); *p* para la interacción de la gravedad de la disfunción VI con la estrategia de revascularización (ICP frente a CABG).

Para una revascularización óptima en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y una disfunción VI grave (FEVI $\leq$ 35%), las guías europeas recientes recomiendan el empleo de la CABG como indicación de clase I en los pacientes con una enfermedad de múltiples vasos y un riesgo quirúrgico aceptable, mientras que recomiendan el uso de la ICP como indicación de clase IIa en los pacientes con una afectación de 1 o 2 vasos o consideran la posible conveniencia de la ICP como indicación de clase IIa en los pacientes con una afectación de 3 vasos según la evaluación de la anatomía coronaria del paciente, la previsión de una revascularización completa o no, la presencia de diabetes y las comorbilidades por parte del Equipo Cardíaco (23). En cambio, los criterios de uso apropiado de los Estados Unidos proponen que la CABG constituye una opción razonable (clase IIa) en los pacientes con una disfunción VI moderada (FEVI del 35% al 50%) y que es una opción que puede considerarse (clase IIb) en los pacientes con una disfunción VI grave (FEVI $<$ 35%); sin embargo, no hacen recomendaciones respecto al uso de la ICP (24). En las presentaciones de los resultados a 10 años del ensayo SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) y del ensayo PRECOMBAT (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease*), los riesgos de mortalidad por cualquier causa a largo plazo no fueron diferentes al comparar la CABG con

la ICP (12,25). Una actualización del metanálisis puso de manifiesto que la ICP con *stents* farmacoactivos mostraba una mortalidad a largo plazo similar a la de la CABG en el tratamiento de la afectación del TC (26). De entre las variables incluidas en la puntuación SYNTAX II, la FEVI fue un factor predictivo independiente para la mortalidad a 4 años y mostró un efecto de interacción moderado en cuanto a las predicciones de mortalidad a largo plazo con la CABG y la ICP (27). Sin embargo, teniendo en cuenta el hecho de que en la mayor parte de los ensayos clínicos anteriores se excluyó a los pacientes con una disfunción VI grave, la evidencia existente respecto a la estrategia óptima de revascularización en estos pacientes de alto riesgo continúa siendo limitada. Así pues, nuestro estudio aporta una perspectiva importante respecto a la efectividad comparativa de la CABG y la ICP en pacientes con una afectación del TC y una disfunción VI, que podría ser útil para la toma de decisiones respecto a la estrategia óptima de revascularización en la práctica clínica contemporánea.

En la actualidad no hay ningún ensayo aleatorizado específico destinado a comparar la ICP con la CABG en pacientes con una afectación significativa del TC y una fracción de eyección reducida. En los ensayos STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*), en los que se excluyó a los pacientes con una afectación del TC, no hubo ningún beneficio de supervivencia con el empleo de la CABG en comparación con el tratamiento médico

óptimo (TMO) durante un período de hasta 5 años en pacientes con una disfunción VI grave de carácter isquémico (28); sin embargo, la CABG se asoció a una tasa de supervivencia superior a la del TMO en una prolongación del seguimiento hasta los 10 años (4). Un metanálisis en el que se compararon diferentes métodos de revascularización (ICP o CABG) entre sí o con el TMO en pacientes con EC y una FEVI $\leq 40\%$ puso de relieve que hubo una reducción significativa de la mortalidad con las estrategias de revascularización en comparación con el TMO solo; además, la CABG parece ser más favorable que la ICP (22). En un reciente estudio observacional (29), la CABG mostró una incidencia significativamente inferior de eventos cardiovasculares mayores y de mortalidad en comparación con la ICP en los pacientes diabéticos con una disfunción VI moderada (fracción de eyección del 35% al 49%) o grave (fracción de eyección $< 35\%$). En cambio, los datos de los registros del Estado de Nueva York sugirieron que, en comparación con la CABG, la ICP con *stents* liberadores de everólimus mostraba una supervivencia a largo plazo similar en los pacientes con una EC multivaso y una disfunción VI grave (fracción de eyección $\leq 35\%$); sin embargo, la ICP se asoció a un riesgo superior de IM y de una nueva revascularización, y la CABG se asoció a un riesgo superior de ictus (30). Una reciente prolongación del seguimiento del ensayo EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) ha puesto de manifiesto que la tasa a 5 años de la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM y el ictus fue similar con la ICP y con la CABG, y que el efecto relativo del tratamiento no fue diferente en los subgrupos con una FEVI $< 50\%$ o una FEVI $\geq 50\%$ (13).

Los resultados clave de nuestro estudio fueron que la ICP se asoció a un riesgo superior de la variable de valoración principal combinada de muerte, IM o ictus, en comparación con la CABG, en pacientes con una disfunción VI moderada o grave, y que había una interacción significativa entre la gravedad de la disfunción VI y el efecto relativo del tratamiento con la estrategia de revascularización. Estos resultados implican que la gravedad de la disfunción VI es un elemento esencial a tener en cuenta en la toma de decisiones respecto a la estrategia óptima de revascularización para la afectación del TC; en los pacientes con una disfunción VI moderada o grave, la CABG debe considerarse el tratamiento de primera elección como estrategia de revascularización si el riesgo quirúrgico es aceptable. Los resultados fueron más pronunciados después de un ajuste adicional respecto a las medicaciones cardioactivas posteriores al tratamiento, para las que hubo un menor uso en los pacientes tratados con CABG. Los resultados exploratorios respecto a la revascularización completa en este estudio indicaron que,

cuando cabía pensar que se alcanzara una revascularización completa con la ICP, la interacción entre el efecto del tratamiento y la gravedad de la disfunción VI en cuanto a las variables de valoración «duras» pasaba a ser más débil. Este resultado fue similar al de un estudio previo (31) en el que la revascularización incompleta tras la ICP se asoció a unos resultados adversos. Sin embargo, la evidencia existente respecto a la revascularización completa en los pacientes con una FEVI reducida es limitada. En 1 estudio (32), se identificó que los pacientes con una FEVI $< 35\%$ eran los que obtenían un mayor beneficio con una revascularización completa mediante CABG. Al mismo tiempo, una observación controvertida del subestudio de viabilidad del miocardio del ensayo STICH indicó que el miocardio viable no influye en el beneficio de supervivencia a largo plazo aportado por la CABG en los pacientes con miocardiopatía isquémica y EC (p para la interacción = 0,34) (33-35). Serán necesarios nuevos estudios para determinar la repercusión que tiene la revascularización completa y la viabilidad miocárdica en los resultados clínicos obtenidos en los pacientes con una afectación del TC y una disfunción VI.

Según nuestros datos, el uso de una guía de IVUS se redujo proporcionalmente con la mayor gravedad de la disfunción VI. Cuando cabe prever una inestabilidad hemodinámica como consecuencia de una intervención prolongada o cuando ya la hay en pacientes con una disfunción VI grave, el uso de la IVUS podría verse limitado por la urgencia de la revascularización. Así pues, los resultados observados podrían verse afectados por diferencias en el uso de la guía de IVUS. Debe recomendarse el uso de la guía de IVUS en la ICP del tronco común si el paciente está hemodinámicamente estable, ya que ello se asoció a un mejor resultado (36). Serán necesarios nuevos ensayos clínicos para demostrar la repercusión que tiene en el pronóstico la ICP bajo guía de IVUS para la afectación del TC. Por lo demás, el uso del apoyo circulatorio mecánico aumentó de manera proporcional a la gravedad de la disfunción VI. El empleo selectivo o sistemático y el valor protector del apoyo circulatorio mecánico (es decir, balón de contrapulsación intraaórtico o bomba cardíaca Impella [Abiomed, Danvers, Massachusetts, Estados Unidos]) en la ICP de alto riesgo en pacientes con afectación del TC y una disfunción VI grave deberán abordarse mediante nuevos estudios de investigación clínica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Se trata de un estudio observacional, no aleatorizado; en consecuencia, el presente estudio está sujeto a posibles sesgos de selección y de determinación de casos, como consecuencia de las limitaciones metodológicas inherentes a su diseño. Aunque se incluyó una amplia gama de covariables iniciales para elaborar el modelo de IPTW y se aplicó un ajuste

adicional con otras variables posteriores al tratamiento, podría haber factores de confusión no medidos que hubieran influido en los resultados observados. Además, no pudimos cuantificar y ajustar con exactitud el efecto del centro y de la experiencia del operador, y ello podría haber influido en los resultados comparativos. Dada la falta de datos sobre la FEVI y el uso de un tratamiento con tan solo medicación, se excluyó a una proporción significativa de pacientes del registro IRIS-MAIN, por lo que puede haberse infravalorado o sobrevalorado el efecto relativo del tratamiento. Además, el bajo porcentaje de pacientes con una disfunción VI moderada o grave podría limitar la precisión de la estimación del efecto del tratamiento. Así pues, nuestros resultados deberán ser confirmados o refutados mediante nuevos estudios clínicos más grandes y con seguimiento a largo plazo. Ha habido algunos avances recientes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Recientemente se ha demostrado un beneficio de supervivencia en la insuficiencia cardíaca con nuevos medicamentos (por ejemplo, inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina o inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2), pero estos fármacos no se identificaron en nuestro registro. Dado que no se empleó un laboratorio central de ecocardiografía independiente, la variabilidad en los resultados de FEVI podría comportar una clasificación errónea de pacientes. Además, los datos de seguimiento ecocardiográfico secuenciales (por ejemplo, FEVI o índice de puntuación del movimiento de la pared) fueron limitados. Por último, en el presente estudio no se dispuso de información exacta sobre la isquemia y la viabilidad del miocardio ni sobre la gravedad del remodelado del VI. Serán necesarios nuevos estudios para abordar el valor pronóstico de estos factores en cuanto al resultado a largo plazo.

CONCLUSIONES

En este registro de la práctica clínica real en pacientes con una afectación significativa del TC, en comparación con la CABG, la ICP se asoció a un riesgo superior de eventos de la variable de valoración principal combinada

formada por la muerte, el IM y el ictus, a 5 años, en los pacientes con una disfunción VI moderada o grave. Sin embargo, el riesgo de eventos de la variable de valoración principal fue comparable con la ICP y la CABG en los pacientes con una función VI normal o una disfunción VI leve. Estos resultados sugieren que la gravedad de la disfunción VI debe tenerse en cuenta como factor clave para la toma de decisiones sobre la forma óptima de revascularización en los pacientes con una afectación del TC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Duk-Woo Park, Department of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Corea. Correo electrónico: dwpark@amc.seoul.kr. Twitter: @dukwoo_park.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes con una afectación del tronco común y una disfunción ventricular izquierda moderada o grave, la intervención coronaria percutánea se asoció a un riesgo de eventos de la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el infarto de miocardio y el ictus, a 5 años, superior al asociado a la cirugía de revascularización coronaria. El beneficio relativo de la revascularización quirúrgica está relacionado con la gravedad de la disfunción ventricular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para identificar otras variables que permitan diferenciar a los pacientes con una enfermedad coronaria que afecta al tronco común en los que se obtienen mejores resultados con un tipo de revascularización en comparación con el otro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appoo J, Norris C, Merali S, et al. Long-term outcome of isolated coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110 Suppl 1:II13-7.
2. Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, et al. Long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1401-7.
3. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *Jama* 2013;310:2086-95.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
5. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014;129:2388-94.
6. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2198-206.
7. Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1233-46.

8. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2223-35.
9. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkrobka I, et al. Left main stenting in comparison with surgical revascularization: 10-year outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:318-27.
10. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391:939-48.
11. Park DW, Ahn JM, Yun SC, et al. 10-year outcomes of stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2813-22.
12. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019;394: 1325-34.
13. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381: 1820-30.
14. Holm NR, Makikallio T, Lindsay MM, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020;395:191-9.
15. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
16. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation* 1978;57:947-52.
17. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 1982;66:14-22.
18. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11:550-60.
19. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76.
20. Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. *J Am Stat Assoc* 1987;82:387-94.
21. Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Sturmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly robust estimation of causal effects. *Am J Epidemiol* 2011;173: 761-7.
22. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10: e003255.
23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
24. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AHA/ASA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-41.
25. Park DW, Ahn JM, Park H, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020;141:1437-46.
26. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020 Mar 2 [E-pub ahead of print].
27. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381: 639-50.
28. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364: 1607-16.
29. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, et al. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:819-27.
30. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132-40.
31. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr., et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:535-41.
32. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992;86:446-57.
33. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381: 739-48.
34. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
35. Anavekar NS, Chareonthaitawee P, Narula J, Gersh BJ. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: is the assessment of viability still viable? *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2874-87.
36. de la Torre Hernandez JM, Baz Alonso JA, Gómez Hospital JA, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7: 244-54.

PALABRAS CLAVE cirugía de revascularización coronaria, afectación del tronco común, intervención coronaria percutánea, disfunción ventricular

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras del suplemento en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Daniel Piskorz

Enfermedad del tronco de común y función ventricular ¿cuál es la mejor estrategia de revascularización?

Daniel Piskorz, MTFAC, FACC, FSIAC

En la década que siguió al año 1980 se publicaron tres estudios con seguimiento a largo plazo que compararon el tratamiento médico y la cirugía de revascularización miocárdica en pacientes con síndrome coronario crónico, demostrando ya por aquellos años la relevancia de la complejidad de la anatomía coronaria y la función ventricular a la hora de optar por alguna de estas alternativas terapéuticas (1-3). El desarrollo de la angioplastia coronaria, el implante de stents metálicos, y más recientemente de stents liberadores de fármacos, entre otros avances, introdujeron un cambio dramático en la terapéutica de la enfermedad coronaria. Herramientas innovadoras como el ultrasonido coronario (IVUS) y la evaluación de la reserva de flujo coronario (FFR) han perfeccionado la toma de decisiones médicas. Al mismo tiempo, scores para estratificar el riesgo, como el score SYNTAX anatómico, o el score SYNTAX II anatómico/clínico brindan una mejor perspectiva en la estratificación del pronóstico y la selección de la mejor estrategia terapéutica, aunque como se verá más adelante, no se han logrado resolver definitivamente las dificultades vigentes (4).

EL REGISTRO IRIS-MAIN (INTERVENTIONAL RESEARCH INCORPORATION SOCIETY-LEFT MAIN REVASCULARIZATION)

El estudio IRIS - MAIN describe las tendencias seculares en las características y evolución a largo plazo de la enfermedad de tronco común no protegido, definida como un estrechamiento luminal $\geq 50\%$, utilizando la experiencia clínica del "mundo real". Se trata de un registro, no aleatorizado, internacional, observacional, en el que se incluyeron en forma consecutiva pacientes tratados con angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica o tratamiento farmacológico exclusivamente. Entre Enero 1995 y Diciembre 2013 se incluyeron 5.833 pacientes en 50 centros participantes, de los cua-

les 616 recibieron sólo terapia medicamentosa, 2.866 fueron tratados con angioplastia, y 2.351 con cirugía de revascularización miocárdica (5). Recientemente, Sangwoo Park et al publican un sub-análisis del estudio, en el que se comparan los resultados de las intervenciones coronarias percutáneas vs la cirugía de puentes coronarios de acuerdo a la severidad de la disfunción ventricular izquierda, categorizada según la fracción de eyección como normal ($\geq 55\%$), presente en 2.641 sujetos; disfunción leve ($\geq 45\%$ a $< 55\%$) objetivada en 403 individuos; disfunción moderada ($\geq 35\%$ a $< 45\%$), detectada en 260 pacientes; o severa ($< 35\%$), observada en 184 sujetos. Este sub-análisis incluyó entre un 6 % y un 14 % pacientes revascularizados por hallazgo de isquemia silente, un 5 % a un 42 % con síndromes coronarios crónicos, y hasta un 60 % de sujetos con síndromes coronarios agudos, mayoritariamente angina inestable. Menos del 10 % de la muestra presentó solo enfermedad de tronco común, y en al menos el 60 % de los pacientes se asoció enfermedad de múltiples vasos, todo esto dependiendo el tipo de revascularización recibida y la fracción de eyección basal. Estos datos ponen en evidencia la heterogeneidad de la enfermedad coronaria, la fragilidad de considerar el sustrato anatómico y fisiopatológico de un modo universal en los diferentes escenarios clínicos, y por lo tanto, de las posibles respuestas a las intervenciones terapéuticas, más aún cuando se trata de un registro observacional, y no de una muestra seleccionada con criterios estrictos para un procedimiento terapéutico asignado en forma aleatorizada, debiendo por lo tanto desarrollar innumerables procedimientos estadísticos para intentar eliminar sesgos potenciales, sin tener nunca la certeza de haberlos podido controlar en forma adecuada y completa, reduciendo al mismo tiempo la muestra del estudio en pequeños subgrupos de pacientes, con la consecuente pérdida del poder estadístico para obtener o descartar diferencias reales entre los tratamientos. En este contexto deben ser interpretadas las

conclusiones de los autores: “existe una significativa interacción entre la severidad de la disfunción ventricular izquierda y el efecto del tratamiento angioplastia vs cirugía en el punto final primario”. Los autores del estudio IRIS-MAIN afirman que la angioplastia se asocia a mayor riesgo de padecer el punto final compuesto primario comparado con la cirugía en pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada o severa, mientras que el riesgo ajustado es similar cuando la función ventricular es normal o se encuentra levemente deprimida; mientras que el riesgo ajustado de una nueva revascularización fue significativamente mayor en quienes recibieron angioplastia que en quienes fueron intervenidos quirúrgicamente, aunque esto último fue menos prominente en los sujetos con disfunción ventricular severa (6-7).

CONFLICTOS EN LA DEFINICIÓN DE PUNTOS FINALES “DUROS” EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS Y LOS REGISTROS

El estudio EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) aleatorizó 1.905 pacientes con enfermedad de tronco común con complejidad anatómica baja o intermedia a recibir angioplastia coronaria con implante de stent liberador de everolimus o cirugía de revascularización miocárdica (8). Después de 5 años de seguimiento el punto final primario compuesto de muerte por todas las causas e infarto de miocardio y ataques cerebrovasculares no fatales ocurrió en el 22 % de los pacientes del grupo angioplastia y en 19,2 % del grupo cirugía (diferencia 2,8 %; IC 95 % 0,9 a 6,5 %; $p=0,13$). Sólo el punto final secundario revascularización debida a isquemia fue más frecuente en el grupo angioplastia que en el grupo cirugía (16,9 % vs 10 %, diferencia 6,9 %, IC 95 % 3,7 a 10 %). En este estudio, infarto de miocardio post-procedimiento se definió como el que ocurría dentro de las primeras 72 horas con una elevación de CPK-MB >10 veces al valor de referencia superior o una elevación >5 veces del valor de referencia asociado a criterios electrocardiográficos, angiográficos o imagenológicos; mientras que definió como infarto de miocardio espontáneo al que ocurría luego de 72 horas, caracterizado por un aumento o caída de los biomarcadores cardíacos (CPK-MB o troponinas) >1 vez el valor normal asociado a criterios electrocardiográficos, angiográficos o imagenológicos, siguiendo los lineamientos de la Society for Cardiovascular Angiography and Intervention (9-10). El Registro IRIS-MAIN, con algunas diferencias de matices, se apoyó en una definición conceptual similar a la del estudio EXCEL, centrada en los valores de biomarcadores enzimáticos, que para esos años ya difería de la “3ª Definición Universal de Infarto”, y más aún, de la actualmente consi-

derada “4ª Definición Universal de Infarto” (11). Por lo expuesto, el registro publicado por Sangwoo Park et al se presta a las mismas controversias planteadas sobre el diseño del estudio EXCEL, relacionadas con un aumento exagerado en el diagnóstico de infarto de miocardio con la cirugía de revascularización miocárdica de acuerdo a los criterios de diagnóstico establecidos por protocolo, o la determinación del orden jerárquico de los puntos finales primarios y secundarios (12-13).

HEART TEAM Y ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE

El estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival) reportó el seguimiento a 10 años de los sujetos aleatorizados al estudio original, y permitió desarrollar un nuevo score de riesgo, SYNTAX score II 2020, con dos modificaciones pre-especificadas, la presencia de enfermedad de 3 vasos o tronco coronario izquierdo, y el score SYNTAX anatómico, destinadas a predecir el riesgo de mortalidad a 10 años y de padecer un evento adverso cardiovascular mayor a 5 años, permitiendo de esta manera alcanzar una optimización de los beneficios a la hora de identificar los sujetos que necesitan recibir una intervención percutánea o una cirugía de revascularización miocárdica. El score fue validado en una cohorte de los pacientes incluidos en los estudios FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease), BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) y PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease). La predicción de mortalidad por todas las causas mostró un C-índice = 0,73 (IC 95 % 0,69-0,76) para angioplastia y 0,73 (IC 95 % 0,69-0,76) para cirugía; y para eventos adversos cardiovasculares mayores a 5 años C-índice = 0,65 (IC 95 % 0,61-0,69) para angioplastia y 0,71 (IC 95 % 0,67-0,75) para cirugía; mientras que en la cohorte de validación la predicción de eventos adversos cardiovasculares mayores a 5 años tuvo un C-índice = 0,67 (IC 95 % 0,63-0,70) para angioplastia y 0,62 (IC 95 % 0,58-0,66) para cirugía. Los autores de este trabajo concluyeron que es imposible decir que un tratamiento, por ejemplo la cirugía de revascularización miocárdica, es globalmente superior, inferior o equivalente a otro tratamiento, como la angioplastia, pero que un tratamiento puede ser superior, inferior o igual en un paciente determinado, afirmando que basar las decisiones terapéuticas de acuerdo con los promedios relativos de los beneficios potenciales en un sujeto es un gran desafío, lo que pone en evidencia la imprescindible nece-

sidad de discutir en forma individualizada cada caso en particular, sobre la base de un equipo de expertos como el Heart Team, y considerando al mismo tiempo las preferencias del paciente (14).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Daniel Piskorz. Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico SRL de Rosario. Jujuy 1540, piso 5 – 2000 Rosario, Argentina. Dirección electrónica: danielpiskorz@ciudad.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82 (5): 1629-1646.
2. Varnauskas E and the European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988; 319 (6): 332-337.
3. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984; 311 (21): 1333-1339.
4. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-650.
5. Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left Main Coronary Artery Disease Secular Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (11): 1233-1246.
6. Park S, Ahn JM, Kim TO, et al, for the IRIS-MAIN Registry Investigators. Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1395-1406.
7. Stone GW. Revascularization Choices for Left Main Coronary Artery Disease. Does Left Ventricular Function Matter? *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1407-1409.
8. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al, for the EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1820-1830.
9. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction after Coronary Revascularization. An Expert Consensus Document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (17): 563-570.
10. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al, for the EXCEL Trial Investigators. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-2235.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (18): 2231-2264.
12. Gomes WJ, Albuquerque LC, Jatene FB, et al. The transfiguration of the EXCEL trial: exceeding ethical and moral boundaries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58: 30-34.
13. Jahangiri M, Mani K, Yates MT, et al. The EXCEL Trial: The Surgeons' Perspective. *European Cardiology Review* 2020; 15: e67.
14. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, et al, on behalf of the SYNTAXES, FREEDOM, BEST, and PRECOMBAT trial investigators. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet* 2020; 396: 1399-1412.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Anticoagulación, sangrado, mortalidad y anatomía patológica en los pacientes hospitalizados con COVID-19



Girish N. Nadkarni, MD, MPH, CPH,^{a,b,c,d,*} Anuradha Lala, MD,^{a,e,f,*} Emilia Bagiella, PhD,^{e,f,g} Helena L. Chang, PhD,^{e,h} Pedro R. Moreno, MD,^f Elisabet Pujadas, MD, PhD,^g Varun Arvind, BS,^{h,i} Sonali Bose, MD, MS,^b Alexander W. Charney, MD, PhD,^{a,j,k} Martin D. Chen, MD,^l Carlos Cordon-Cardo, MD, PhD,^g Andrew S. Dunn, MD,^b Michael E. Farkouh, MD,^m Benjamin S. Glicksberg, PhD,^{a,c,k} Arash Kia, MD,^e Roopa Kohli-Seth, MD,ⁿ Matthew A. Levin, MD,^{a,l} Prem Timsina, PhD,^e Shan Zhao, MD, PhD,^l Zahi A. Fayad, PhD,^{a,f,o,p} Valentin Fuster, MD, PhD^{f,q,*}

RESUMEN

ANTECEDENTES La enfermedad tromboembólica es frecuente en la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). La evidencia existente respecto a la asociación de la anticoagulación (AC) intrahospitalaria con el pronóstico y las observaciones realizadas *post mortem* es limitada.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre la AC y el pronóstico intrahospitalario y describir los signos tromboembólicos identificados en las autopsias.

MÉTODOS En este análisis retrospectivo se examinó la asociación de la AC con la mortalidad, la intubación y el sangrado mayor. Se llevaron a cabo también subanálisis de la asociación entre la AC terapéutica y la profiláctica iniciadas en un plazo de ≤ 48 h tras el ingreso. La enfermedad tromboembólica se contextualizó según la AC *pre mortem* en autopsias consecutivas.

RESULTADOS En un total de 4389 pacientes, la mediana de edad fue de 65 años y el 44% fueron mujeres. En comparación con la ausencia de AC ($n = 1530$; 34,9%), la AC terapéutica ($n = 900$; 20,5%) y la AC profiláctica ($n = 1959$; 44,6%) se asociaron a una menor mortalidad intrahospitalaria (*hazard ratio* ajustada [AHR]: 0,53, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,45 a 0,62 y AHR: 0,50; IC del 95%: 0,45 a 0,57, respectivamente) y a una menor intubación (AHR: 0,69; IC del 95%: 0,51 a 0,94 y AHR: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,89, respectivamente). Cuando se iniciaban en un plazo de ≤ 48 horas tras el ingreso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la AC terapéutica ($n = 766$) y la AC profiláctica ($n = 1860$) (AHR: 0,86; IC del 95%: 0,73 a 1,02, $p = 0,08$). En total, 89 pacientes (2%) presentaron un sangrado mayor validado («adjudicado») por una revisión clínica. De ellos, en 27 de 900 (3,0%) se estaba utilizando una AC terapéutica, en 33 de 1959 (1,7%) una AC profiláctica y en 29 de 1530 (1,9%) no se utilizaba AC. De un total de 26 autopsias, en 11 (42%) se identificó una enfermedad tromboembólica no sospechada clínicamente y en 3 de 11 (27%) se había utilizado una AC terapéutica.

CONCLUSIONES La AC se asoció a una menor mortalidad y una menor necesidad de intubación en los pacientes con COVID-19 hospitalizados. En comparación con la AC profiláctica, la AC terapéutica se asoció a una menor mortalidad, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las autopsias revelaron la presencia frecuente de enfermedad tromboembólica. Estos datos pueden ser una información útil para los ensayos destinados a determinar las pautas óptimas de AC. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1815-26) © 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aMount Sinai Covid Informatics Center, Nueva York, Nueva York; ^bDepartment of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^cThe Hasso Plattner Institute of Digital Health at Mount Sinai, Icahn School of Medicine at

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AC** = anticoagulación**ACOD** = anticoagulante oral directo**COVID-19** = enfermedad por coronavirus-2019**HBPM** = heparina de bajo peso molecular**HNF** = heparina no fraccionada**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**IPTW** = ponderación por probabilidad inversa de tratamiento

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ha afectado a > 22 millones de personas (1) y ha causado > 784.000 muertes a nivel mundial. En los pacientes hospitalizados, el tromboembolismo de nueva aparición ha surgido como una manifestación importante de la enfermedad (2-5). Los estudios de autopsia han corroborado estas observaciones al poner de manifiesto una incidencia elevada de macro y microtrombos (6-8). En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que la inflamación asociada a la infección por el virus SARS-CoV-2 dé lugar a una «coagulopatía relacionada con la COVID-19» (5), que conduzca a un aumento de la trombosis (6).

Los estudios observacionales han sugerido un posible efecto beneficioso del empleo intrahospitalario de anticoagulación (AC) en el tratamiento de la COVID-19 (9,10). Sin embargo, los patrones de práctica clínica presentan grandes diferencias, debido a la falta de evidencias rigurosas respecto a cuáles son las pautas de administración óptimas. Concretamente, no se conocen bien los criterios para la elección del anticoagulante, la posología y la duración del tratamiento. En un análisis preliminar de 2700 pacientes ingresados en el *Mount Sinai Health System* de Nueva York, observamos una asociación entre la AC terapéutica intrahospitalaria y una menor mortalidad, en comparación con los pacientes sin AC o con una AC profiláctica (9). El presente análisis amplía estos re-

sultados en una cohorte más grande, con objeto de explorar las repercusiones de una AC terapéutica o profiláctica, así como de la elección del fármaco, en la supervivencia, la necesidad de intubación y el sangrado mayor, en comparación con lo observado sin AC. Examinamos también los resultados de las primeras autopsias consecutivas llevadas a cabo en nuestro centro y describimos el tratamiento *pre mortem* de estos pacientes por lo que respecta a la AC.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas. Las variables examinadas fueron parámetros demográficos, valores analíticos, constantes vitales, diagnósticos de enfermedad, comorbilidades, intervenciones y eventos (muerte, intubación y alta hospitalaria). El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro Mount Sinai.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Incluimos a todos los pacientes de edad > 18 años ingresados por una infección por el virus SARS-CoV-2 con confirmación de laboratorio entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de abril de 2020 en 5 hospitales de la ciudad de Nueva York. Se excluyó a los pacientes que salieron del hospital en un plazo inferior a 24 horas tras el ingreso, así como a los pacientes tratados con pautas de AC tanto terapéuticas como profilácticas durante la hospitalización. Los pacientes tratados durante un total de < 48 horas con una

Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^dThe Charles Bronfman Institute of Personalized Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eDepartment of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^fThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^gDepartment of Pathology, Molecular and Cell-based Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^hThe Center for Biostatistics at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁱDepartment of Orthopedics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^jDepartment of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^kDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^lDepartment of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^mPeter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre of Excellence, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ⁿInstitute for Critical Care Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^oBioMedical Engineering and Imaging Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^pDepartment of Diagnostic, Molecular and Interventional Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y ^qCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España. *Los Drs. Nadkarni, Lala y Fuster contribuyeron por igual en este trabajo. Este estudio ha sido financiado por la subvención U54 TR001433-05 de los National Institutes of Health. El financiador no tuvo ninguna intervención en la redacción del manuscrito ni en la decisión de presentarlo a publicación. El Dr. Nadkarni ha recibido subvenciones, pagos personales y apoyo no económico de Renalytix AI; ha recibido apoyo no económico de Pensieve Health; y ha recibido pagos personales de AstraZeneca, BioVie y GLG Consulting, sin relación con el trabajo presentado. La Dra. Lala ha recibido pagos personales de Zoll sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Dunn ha recibido subvenciones de Pfizer; y ha recibido pagos personales de Bristol Myers Squibb sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Farkouh ha recibido subvenciones de Amgen, Novo Nordisk y Novartis sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Fayad ha recibido subvenciones de Daiichi-Sankyo, Amgen, Bristol Myers Squibb y Siemens Healthineers; ha recibido pagos personales de Alexion, GlaxoSmithKline y Trained Therapeutics Discovery sin relación con el trabajo presentado; y posee patentes licenciadas a Trained Therapeutics Discovery. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, fue Editor Jefe Invitado para este artículo. Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 3 agosto de 2020; original revisado recibido el 20 de agosto de 2020, aceptado el 20 de agosto de 2020.

dosis terapéutica o profiláctica fueron clasificados, con un criterio conservador, como «no tratados con AC», a menos que la AC se hubiera suspendido a causa de un sangrado mayor (Suplemento, figura 1). Puede consultarse una información detallada sobre el modo en el que se clasificó a los pacientes en los grupos de AC terapéutica/AC profiláctica en el apéndice suplementario.

EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO. La exposición principal de interés fue la AC terapéutica o profiláctica, en comparación con la ausencia de AC. Llevamos a cabo también un subanálisis de los pacientes en los que se inició la administración de anticoagulantes terapéuticos o profilácticos dentro del plazo de 48 horas tras el ingreso.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue la mortalidad intrahospitalaria. Las variables de valoración secundarias fueron la intubación y el sangrado mayor. Se realizaron verificaciones de la consistencia para alinear adecuadamente estas tablas de datos y reducir al mínimo los datos no disponibles. Si la cantidad de datos no disponibles era < 1%, se consideraba que el paciente no presentaba el trastorno (por ejemplo, en el caso de las comorbilidades). Los datos no disponibles fueron principalmente los de las constantes vitales y los resultados analíticos, y para ellos se utilizó una categoría de «no disponible» en los modelos de puntuación de propensión, con objeto de tener en cuenta la falta de disponibilidad de datos (apéndice suplementario). El sangrado mayor se definió con el empleo de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión (Suplemento, tabla 1) o por el hecho de que se hubieran administrado ≥ 2 transfusiones de concentrados de hemáties en 48 horas. Dos médicos (G.N.N. y S.Z.) revisaron los casos de sangrado ($n = 153$) para la validación («adjudicación») de los eventos de sangrado mayor. Las discrepancias se resolvieron mediante un comentario para alcanzar un consenso con un médico independiente (V.F.). Los criterios para la confirmación del sangrado mayor fueron los siguientes: 1) documentación de un foco activo de hemorragia por parte de un médico; 2) confirmación mediante exploraciones de imagen u otros signos (exploraciones de neuroimagen para la hemorragia intracraneal); 3) hemorragia que obligara a realizar una transfusión de ≥ 2 concentrados de hemáties en 48 horas; o 4) sospecha de hemorragia sin confirmación de un foco hemorrágico activo. La transfusión de concentrados de hemáties por otras razones incluyó lo siguiente: 1) anemia crónica (diálisis u otras razones como el cáncer); 2) mantenimiento del valor de hemoglobina por encima de 7 g/dl; y 3) otras razones (perioperatorio o mejoría sintomática). Determinamos también el lugar de origen de la hemorragia.

DATOS DE AUTOPSIA. Las autopsias se llevaron a cabo en el Mount Sinai Hospital tras la obtención del consen-

timiento adecuado y la verificación de la presencia de infección por el virus SARS-CoV-2 mediante hisopos nasofaríngeos, a menos que estuviera ya documentada de un modo apropiado. Los exámenes se realizaron en una sala con presión negativa y aplicando medidas adicionales de precaución para la transmisión por aire. El procesamiento histológico de los bloques de tejido se llevó a cabo de la forma habitual, tras una fijación prolongada con formol. Las preparaciones fueron examinadas por un equipo de subespecialistas de anatomía patológica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características generales de la muestra se resumieron con el empleo de los estadísticos descriptivos apropiados para las variables continuas y cualitativas. Algunas de las variables continuas (por ejemplo, índice de masa corporal, edad, dímero D, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) se clasificaron con el empleo de valores de corte de interés clínico, con objeto de mejorar la interpretabilidad. Se dividió a los pacientes en 3 grupos en función de que se utilizara una pauta posológica terapéutica, una pauta profiláctica o no se usaran anticoagulantes. Se excluyó a los pacientes en los que se utilizaron anticoagulantes tanto terapéuticos como profilácticos.

Se emplearon modelos con ponderación por probabilidad inversa de tratamiento (IPTW) para corregir el posible sesgo producido por la indicación para la AC. Se ajustó un modelo logístico multinomial tomando como variable dependiente la AC terapéutica, AC profiláctica o ausencia de AC durante la hospitalización. Los factores predictivos considerados fueron los siguientes: edad, sexo, raza y origen étnico, índice de masa corporal, antecedentes de hipertensión, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o insuficiencia renal, uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios antes de la hospitalización, mes de ingreso, intubación durante la hospitalización, momento de aplicación de la guía de AC en el centro Mount Sinai, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y dímero D al ingreso. Estos factores predictivos se eligieron según el juicio clínico y el ajuste del modelo. Obtuvimos la IPTW inversa estabilizada multiplicando el inverso de la probabilidad de tratamiento predicha según el modelo de puntuación de propensión por la probabilidad de tratamiento observada. Se utilizó el método de IPTW en todos los análisis. Se calculó una varianza robusta en todos los modelos para tener en cuenta el efecto de agrupación debido a la IPTW. Se calcularon las diferencias estandarizadas para determinar el nivel de ajuste inducido por la IPTW. Con objeto de tener en cuenta los factores de confusión residuales, se ajustaron todos los modelos respecto a las variables con diferencias estandarizadas absolutas > 0,2 (Suplemento figura 1). Por lo que respecta a los datos no disponibles, si la cantidad de datos faltantes era < 1%, se consideraba que el paciente

no presentaba el trastorno (por ejemplo, en el caso de las comorbilidades). Los datos no disponibles fueron principalmente los de las constantes vitales y los resultados analíticos (por ejemplo, el dímero D), y para ellos se utilizó una categoría de «no disponible» en los modelos de puntuación de propensión, con objeto de tener en cuenta la falta de disponibilidad de datos.

En el análisis principal se utilizaron modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con IPTW, para determinar la asociación de la AC con la mortalidad intrahospitalaria (11). Se calculó la supervivencia en días como el tiempo transcurrido entre el ingreso en el hospital y o la muerte intrahospitalaria, el alta o la fecha de cierre de la base de datos (7 de mayo de 2020). Se censuraron para el análisis los pacientes que continuaban estando hospitalizados en el momento del cierre de la base de datos. El alta del paciente con vida se consideró un riesgo competitivo. Con objeto de reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal, se introdujo en el modelo el uso de una AC terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo, y se hizo algo similar por lo que respecta a la presencia o no de intubación. En el modelo multivariable se tuvo en cuenta también la frecuencia respiratoria al ingreso y la saturación de oxígeno.

En el análisis del tiempo transcurrido hasta la intubación, se consideró el tiempo transcurrido entre el ingreso en el hospital y la intubación en los modelos de riesgo competidor con IPTW, utilizando el método de Fine y Gray. La muerte y el alta hospitalaria se consideraron eventos competitivos y se censuraron para el análisis los pacientes que estaban hospitalizados pero no intubados en la fecha de cierre de la base de datos. El uso de AC se introdujo mediante variables dependientes del tiempo, aplicando el mismo ajuste de covariables que antes. Se presentan los valores de *hazard ratio* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% para todos los modelos de tiempo hasta el evento. Se utilizaron tablas de frecuencia para describir la asociación entre el uso de AC y los eventos hemorrágicos. Se empleó un enfoque similar para el subgrupo de pacientes tratados con anticoagulantes terapéuticos o profilácticos en un plazo de 48 horas tras el ingreso.

Se contemplaron análisis con punto temporal de referencia en 3 momentos distintos: días 2, 3 y 4 después del ingreso en el hospital (Suplemento, apéndice). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y FORMA DE PRESENTACIÓN EN EL HOSPITAL. Un total de 4389 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el análisis

(Suplemento, figura 2). La mediana de edad fue de 65 años (rango intercuartílico: 53 a 77 años), un 44% fueron mujeres, un 26% se autoidentificaron como afroamericanos y un 27% como hispanos/latinos. En la **tabla 1** se muestran las características y los valores analíticos iniciales, con una estratificación en función del uso de AC terapéutica (n = 900), AC profiláctica (n = 1959) o ausencia de AC (n = 1530). Las medicaciones prehospitalarias de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II anteriores al uso de la AC y el tratamiento antiagregante plaquetario se presentan para cada grupo también en la **tabla 1**. Aproximadamente una décima parte de la cohorte total estaba siendo tratada con AC o con medicamentos antiagregantes plaquetarios antes del ingreso (1,8% y 8,5%, respectivamente). En el momento de acudir al hospital, los pacientes del grupo de AC terapéutica tenían valores superiores de presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria y una saturación de oxígeno inferior (**tabla 1**). Las concentraciones máximas de dímero D fueron las observadas en los pacientes en los que se utilizó una AC terapéutica (mediana 2,3 µg/ml; rango intercuartílico: 1,2 a 5,8 µg/ml). Los marcadores inflamatorios elevados, como la ferritina, la lactato deshidrogenasa y la proteína C reactiva, aumentaron progresivamente al comparar el grupo sin AC con el grupo de AC profiláctica y el grupo de AC terapéutica.

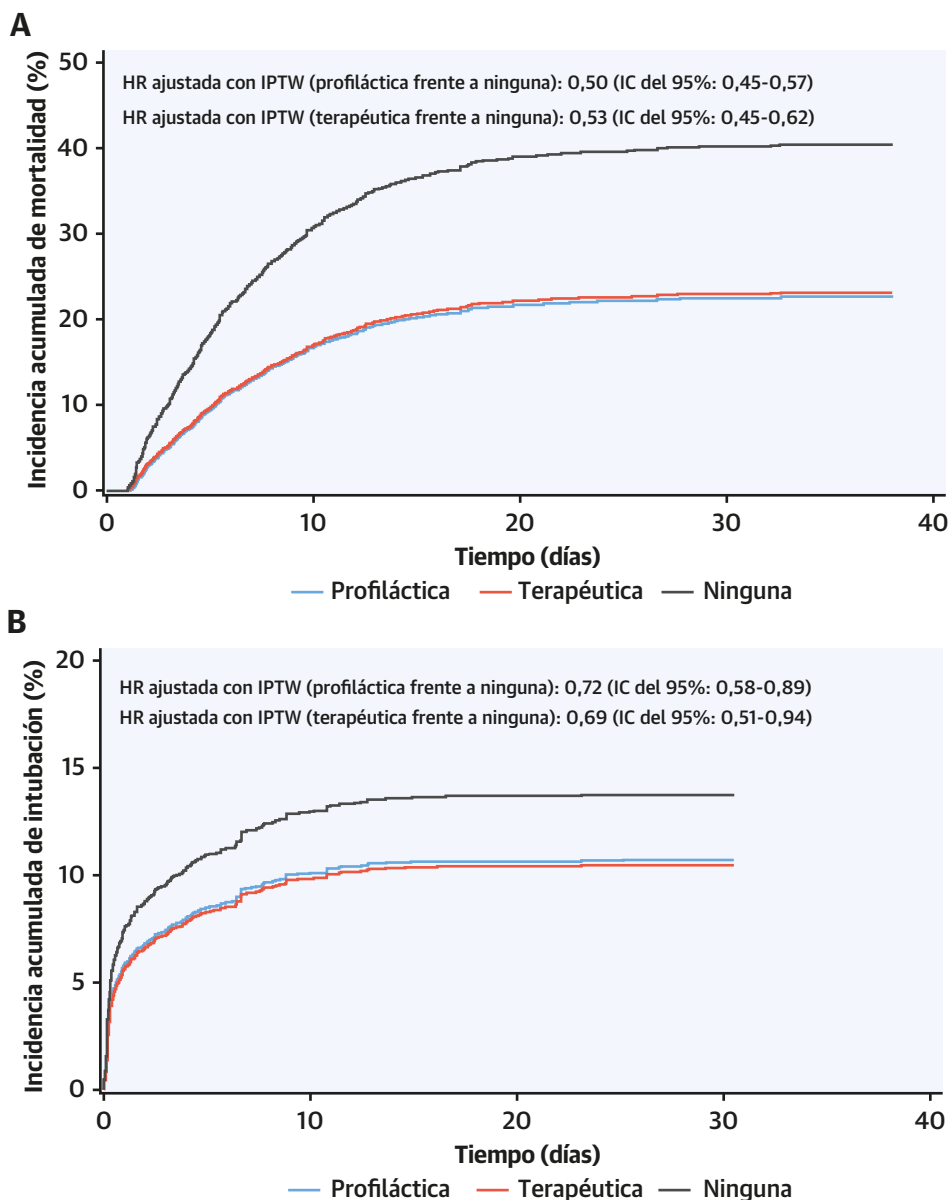
MORTALIDAD, INTUBACIÓN Y VARIABLES DE VALORACIÓN. En total, fallecieron 1073 (24,4%) pacientes durante el período de estudio, 2892 (65,9%) fueron dados de alta con vida y 424 (9,7%) continuaban hospitalizados en la fecha de cierre de la base de datos. En el grupo sin uso de AC, 931 (60,8%) pacientes fueron dados de alta con vida, 392 (25,6%) fallecieron en el hospital y 207 (13,5%) continuaban hospitalizados. En el grupo de AC profiláctica, 1472 (75,1%) pacientes fueron dados de alta con vida, 424 (21,6%) fallecieron en el hospital y 63 (3,2%) continuaban hospitalizados. Por último, en el grupo de AC terapéutica, 89 (54,3%) pacientes fueron dados de alta con vida, 257 (28,6%) fallecieron en el hospital y 154 (17,1%) continuaban hospitalizados. La AC terapéutica se asoció a una reducción del 47% en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (AHR: 0,53; IC del 95%: 0,45 a 0,62; $p < 0,001$) (**figura 1A**) en comparación con la ausencia de AC. De igual modo, la AC profiláctica se asoció a un riesgo de mortalidad inferior (AHR: 0,50; IC del 95%: 0,45 a 0,57; $p < 0,001$) en comparación con la ausencia de AC. Un total de 467 (10,6%) pacientes necesitaron intubación y ventilación mecánica durante la hospitalización. La AC terapéutica se asoció a una reducción del 31% en el riesgo de requerir intubación (AHR: 0,69; IC del 95%: 0,51 a 0,94; $p = 0,02$) (**figura 1B**) en comparación con la ausencia de AC. La AC profiláctica se asoció

TABLA 1 Características iniciales de los pacientes estratificados según el uso de anticoagulación terapéutica, profiláctica o ninguna (n=4389)

	n	Total (N = 4389)	Anticoagulación terapéutica (n = 900)	Anticoagulación profiláctica (n = 1959)	Sin anticoagulación (n = 1530)	Valor de p*
Edad, años	4389	65 (53-77)	70 (59-80)	65 (54-76)	61 (45-75)	< 0,001
Mujeres	4389	1932 (44,0)	353 (39,2)	851 (43,4)	728 (47,6)	< 0,001
Raza/origen étnico	4389					0,01
Negros		1152 (26,2)	228 (25,3)	567 (28,9)	357 (23,3)	
Hispanos		1172 (26,7)	222 (24,7)	523 (26,7)	427 (27,9)	
Blancos		1060 (24,2)	234 (26,0)	432 (22,1)	394 (25,8)	
Asiáticos		201 (4,6)	38 (4,2)	94 (4,8)	69 (4,5)	
Otros		804 (18,3)	178 (19,8)	343 (17,5)	283 (18,5)	
Índice de masa corporal, kg/m ²	3940	28 (25-33)	29 (25-34)	28 (24-32)	28 (24-33)	< 0,001
Tabaquismo actual	3405	184 (5,4)	29/687 (4,2)	92/1533 (6,0)	63/1185 (5,3)	0,23
Comorbilidades						
Asma	4377	274 (6,3)	59/896 (6,6)	137/1958 (7,0)	78/1523 (5,1)	0,07
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4377	216 (4,9)	61/896 (6,8)	102/1958 (5,2)	53/1523 (3,5)	< 0,001
Diabetes tipo 2	4377	991 (22,6)	243/896 (27,1)	462/1958 (23,6)	286/1523 (18,8)	< 0,001
Hipertensión	4380	1526 (34,8)	362/898 (40,3)	706/1959 (36,0)	458/1523 (30,1)	< 0,001
Enfermedad coronaria	4352	541 (12,4)	152/895 (17,0)	224/1950 (11,5)	165/1507 (10,9)	< 0,001
Fibrilación auricular	4352	298 (6,8)	158/895 (17,7)	49/1950 (2,5)	91/1507 (6,0)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	4380	362 (8,3)	104/898 (11,6)	139/1959 (7,1)	119/1523 (7,8)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	4352	493 (11,3)	105/895 (11,7)	239/1950 (12,3)	149/1507 (9,9)	0,08
Enfermedad renal terminal	4286	291 (6,8)	56/835 (6,7)	144/1938 (7,4)	91/1513 (6,0)	0,26
Hepatopatía	4286	69 (1,6)	9/835 (1,1)	38/1938 (2,0)	22/1513 (1,5)	0,2
Cáncer	4377	340 (7,8)	78/896 (8,7)	160/1958 (8,2)	102/1523 (6,7)	0,14
VIIH/sida	4377	73 (1,7)	9/896 (1,0)	39/1958 (2,0)	25/1523 (1,6)	0,56
Medicaciones en la situación inicial						
Inhibidor de la ECA o ARA-II	4389	331 (7,5)	69 (7,7)	134 (6,8)	128 (8,4)	0,24
Anticoagulante	4389	79 (1,8)	43 (4,8)	7 (0,36)	29 (1,9)	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	4389	374 (8,5)	69 (7,7)	174 (8,9)	131 (8,6)	< 0,001
Constantes vitales iniciales						
Presión arterial sistólica, mmHg	4347	138 (125-155)	143 (128-158)	140 (125-156)	136 (122-151)	< 0,001
Presión arterial diastólica, mmHg	4347	80 (72-89)	83 (75-91)	80 (72-89)	79 (72-87,5)	< 0,001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	4354	99 (88-113)	102 (89-119)	99 (88-112)	98 (87-111)	< 0,001
Saturación de oxígeno, %	4275	94 (90-96)	92 (88-95)	94 (91-96)	95 (92-97)	< 0,001
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	4354	20 (18-24)	22 (20-30)	20 (18-24)	20 (18-20)	< 0,001
Análisis de laboratorio iniciales						
Hemoglobina, g/dl	3557	12,7 (11,2-14,0)	12,6 (11,0-13,9)	12,8 (11,4-14,1)	12,6 (11,0-13,9)	< 0,001
Recuento leucocitario, leucocitos/mm ³	4206	7,6 (5,5-10,6)	8,5 (6,0-11,9)	7,3 (5,3-10,0)	7,5 (5,6-10,5)	< 0,001
Linfocitos, %	3831	9,8 (6,0-15,5)	8,2 (5,2-13,0)	9,8 (6,1-15,2)	11,0 (6,6-17,8)	< 0,001
Neutrófilos, %	3831	66 (44,2-80,7)	75,6 (47,5-85,1)	56,9 (42,6-78,9)	67 (44,9-79,8)	< 0,001
Dímero D, µg/ml	3259	1,7 (0,9-3,6)	2,3 (1,2-5,8)	1,5 (0,8-2,9)	1,7 (0,8-3,7)	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	3389	706 (317-1617)	830 (417-1969)	710 (316-1594)	601 (272-1437)	< 0,001
Lactato deshidrogenasa, U/l	3268	414 (311-564)	484 (366-670,5)	402 (310-534)	380 (279-512)	< 0,001
Proteína C reactiva, mg/l	3524	108 (51-195)	141 (65-234)	106 (54-186)	90 (34-168)	< 0,001
Procalcitonina, ng/ml	3124	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,1-0,6)	< 0,001
Albumina, g/dl	4033	3,1 (2,8-3,5)	3,0 (2,7-3,4)	3,2 (2,8-3,6)	3,1 (2,7-3,6)	< 0,001
Bilirrubina total, mg/dl	2240	0,6 (0,4-0,8)	0,7 (0,5-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	< 0,001
Sodio, mEq/l	4057	137 (134-140)	137 (134-140,5)	137 (134-140)	138 (135-141)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	4156	1,0 (0,8-1,6)	1,0 (0,8-1,6)	1,0 (0,8-1,5)	1,0 (0,7-1,6)	0,004
Tiempo de protrombina, s	2604	13,7 (12,0-15,3)	14,7 (13,6-16,6)	13,4 (8,2-14,5)	13,7 (11,5-15,7)	< 0,001
Tiempo de tromboplastina parcial, s	2501	16,6 (13,8-31,3)	16,6 (14,3-31,0)	17,9 (13,7-32,0)	15,8 (13,5-30,5)	0,02
Índice normalizado internacional	2743	1,1 (1,0-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	< 0,001
Recuento de plaquetas, plaquetas/mm ³	4129	211 (161-280)	227 (167-303)	207 (160-270)	210,5 (156-276)	< 0,001

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o n/N (%), salvo que se indique lo contrario. Los valores correspondientes a la situación inicial se obtuvieron en un plazo de 48 horas respecto al ingreso. * Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina, ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina II.

FIGURA 1 Asociación entre la anticoagulación profiláctica/terapéutica en comparación con la no utilización de anticoagulación y la mortalidad intrahospitalaria y la intubación

Curvas de incidencia acumulada ajustadas mediante ponderación estabilizada para los efectos de la anticoagulación en (A) la mortalidad intrahospitalaria considerando el alta hospitalaria como riesgo competitivo y en (B) la intubación considerando la muerte y el alta hospitalaria como riesgos competitivos. Las estimaciones se han ajustado para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) mediante el empleo de puntuaciones de propensión. Los valores de *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza [IC] del 95% se basan en modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con una IPTW estabilizada, con una varianza robusta y (A) el alta hospitalaria y (B) la muerte y el alta hospitalaria como eventos competitivos. El modelo multivariable incluye la anticoagulación terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo e introduce un control respecto al efecto de la presencia de intubación dependiente del tiempo y respecto a la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno al ingreso.

también a una reducción similar de la incidencia de la necesidad de intubación (HR ajustada: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,89; $p = 0,003$) en comparación con la ausencia de AC. Los análisis con puntos temporales de referencia mostraron asociaciones similares (Suplemento, tablas 2 y 3).

AC EN DOSIS TERAPÉUTICAS Y PROFILÁCTICAS. Llevamos a cabo un subanálisis de los pacientes en los que se inició la administración de dosis terapéuticas ($n = 766$) o profilácticas ($n = 1860$) de AC en las primeras 48 horas tras el ingreso. Las características iniciales de los pacien-

tes se presentan en el [Suplemento, tabla 4](#). Los pacientes a los que se administró una AC terapéutica fueron de mayor edad, tenían más comorbilidades y era más probable que estuvieran siendo tratados con un anticoagulante antes del ingreso, en comparación con lo observado en los pacientes que recibieron una AC profiláctica. Los pacientes a los que se administró una AC terapéutica presentaron también inicialmente una mayor alteración de las constantes vitales y los marcadores inflamatorios, en especial el dímero D (2,4 µg/ml frente a 1,4 µg/ml) en comparación con los pacientes a los que se administró una AC profiláctica. En los análisis ajustados, la AC terapéutica se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria (AHR: 0,86; IC del 95%: 0,73 a 1,02; $p = 0,08$) ([figura 2A](#)), aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de la intubación (AHR: 0,94; IC del 95%: 0,74 a 1,21; $p = 0,63$) ([figura 2B](#)).

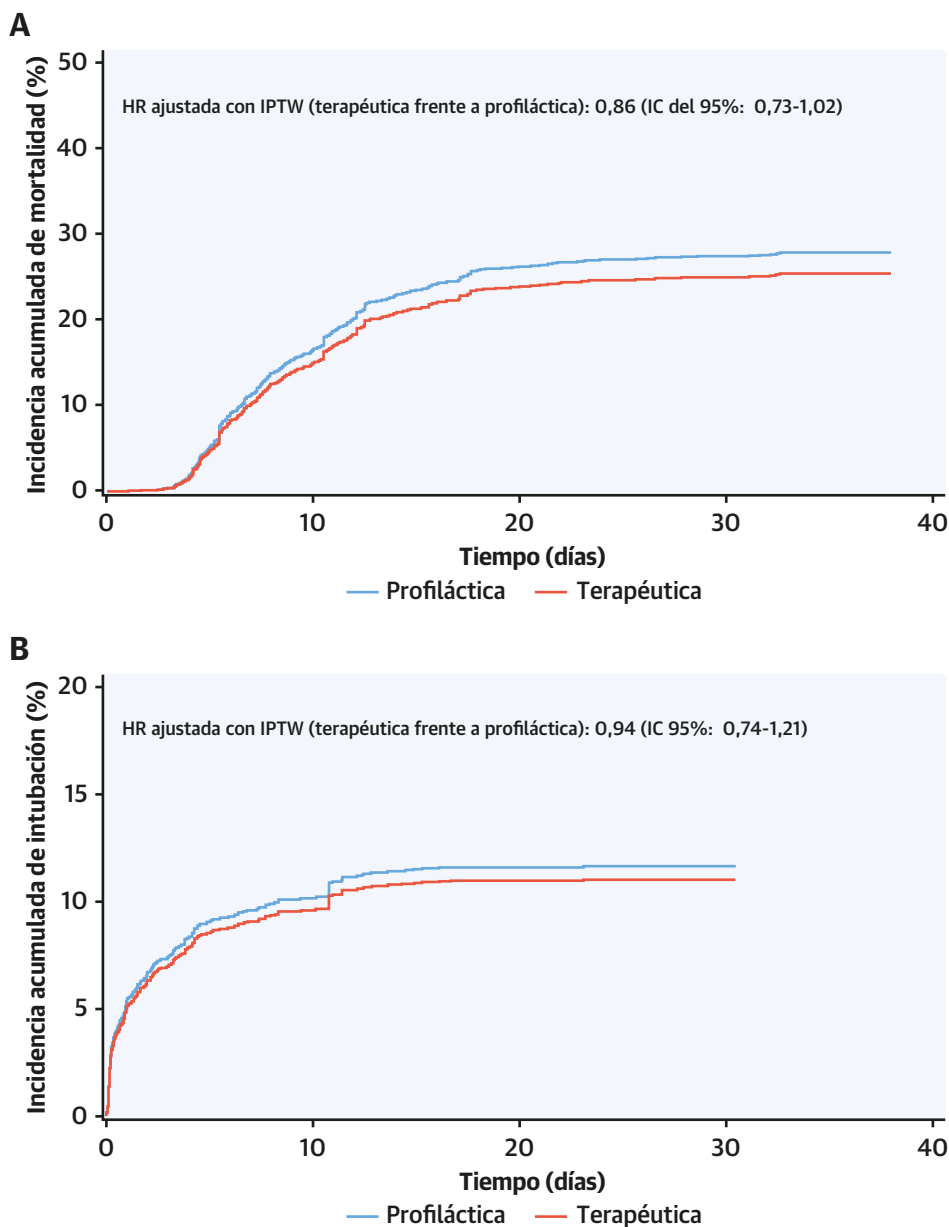
RESULTADOS HEMORRÁGICOS. En un total de 153 pacientes se cumplió la definición preespecificada de sangrado mayor. En 89 de ellos hubo un sangrado confirmado o una sospecha de sangrado ([Suplemento, figura 3](#)). En los pacientes a los que se administró AC, el sangrado se contabilizó tan solo si se había producido después de iniciado el tratamiento. La proporción más alta de pacientes con eventos hemorrágicos después del inicio del tratamiento de AC fue la observada en los tratados con una AC terapéutica (27 de 900; 3,0%) en comparación con los pacientes tratados con una AC profiláctica (33 de 1959; 1,7%) y los que no recibieron AC (29 de 1530; 1,9%) ([Suplemento, tabla 5](#)). En los pacientes tratados con un único fármaco terapéutico, las tasas de hemorragia fueron mayores en los que recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM) que en los tratados con un anticoagulante oral directo (ACOD) (2,6% frente a 1,3%, respectivamente); y en los pacientes tratados con un único fármaco profiláctico, las tasas de hemorragia fueron mayores en los que recibieron heparina no fraccionada (HNF) en comparación con los tratados con HBPM (1,7% frente a 0,7%, respectivamente). Se determinó el foco hemorrágico en 67 de 89 pacientes (75%); los más frecuentes fueron los gastrointestinales (50,7%), seguidos de los mucocutáneos (19,4%), los broncopulmonares (14,9%) y los intracraneales (6%).

ANTICOAGULANTES. Hubo una proporción considerable de pacientes que fueron tratados con más de 1 fármaco AC a lo largo de su hospitalización, y ello impide realizar comparaciones directas de distintos anticoagulantes. En un análisis descriptivo, presentamos las diferencias de la incidencia acumulada de mortalidad y de intubación en los pacientes tratados con un único fármaco anticoagulante en un plazo de 48 horas tras el ingreso. Por lo que respecta a los pacientes a los que se adminis-

tró una AC terapéutica, las diferencias de mortalidad y de uso de intubación entre los ACOD ($n = 178$) y la HBPM ($n = 211$) se presentan en el [Suplemento, figuras 4A y 4B](#), respectivamente, y los resultados sugieren que los ACOD pueden asociarse a una mejor supervivencia y una menor tasa de intubación en comparación con la HBPM. No se incluyeron los pacientes tratados con HNF debido al tamaño muestral relativamente pequeño de este grupo ($n = 35$). De igual modo, en los pacientes a los que se administró una AC con dosis profilácticas, la incidencia acumulada de mortalidad y de intubación en los tratados con HNF ($n = 941$) o con HBPM ($n = 445$) se muestra en el [Suplemento, figuras 4C y 4D](#), respectivamente. No se muestran los pacientes tratados con ACOD profilácticos debido al tamaño muestral limitado ($n = 34$).

RESULTADOS DE LAS AUTOPSIAS. Se llevaron a cabo autopsias en pacientes positivos para la COVID-19 en el *Mount Sinai Health System* a partir del 20 de marzo de 2020, y hasta el 7 de mayo de 2020 se habían realizado un total de 72 (8). De estos casos, los 26 primeros fueron evaluados microscópicamente por un equipo de anatomopatólogos subespecialistas para los diversos sistemas orgánicos. Se presentan estos casos centrando la atención en el tromboembolismo y contextualizados según las pautas de administración de AC *pre mortem* ([tabla 2](#)). De los 26 pacientes, 4 estaban siendo tratados con AC antes del ingreso hospitalario a causa de una fibrilación auricular ($n = 3$) o un TVP previo ($n = 1$) (3 de ellos en tratamiento con un ACOD, 1 en tratamiento con warfarina). De los 22 pacientes restantes, 4 fallecieron en un plazo de 24 horas tras la presentación, sin llegar a recibir ninguna AC, en 14 se inició una AC al ingreso (13 con AC profiláctica y 1 con AC terapéutica) y 4 fueron tratados con AC posteriormente durante su hospitalización (número medio de días tras el ingreso: 2,3).

En total, en 11 de los 26 (42%) se observaron signos de enfermedad tromboembólica, incluidos 4 pacientes con émbolos pulmonares (15%) ([figuras 3A y 3B](#)); 2 pacientes con infartos cerebrales (8%) ([figuras 3C y 3D](#)); y 5 pacientes con microtrombos en múltiples órganos como el corazón ($n = 4$) ([figura 3E](#)), el hígado ($n = 1$) ([figura 3F](#)), los riñones ($n = 2$, no mostrados) y los ganglios linfáticos ($n = 2$, no mostrados). Se examinaron los pulmones y se observó una carga considerable de trombos de fibrina visibles con la tinción de hematoxilina y eosina (15 de 26); sin embargo, esto no se tuvo en cuenta para determinar la carga trombótica, ya que es algo esperable y que se da con frecuencia en presencia de un daño alveolar difuso. De los 4 pacientes con émbolos pulmonares, 2 fueron tratados con AC profiláctica durante todo el periodo, 1 no recibió AC y a 1 se le administró AC con el empleo de HNF para el tratamiento de una coagulación intravascular diseminada, pero a dosis subterapéuticas.

FIGURA 2 Asociación entre la anticoagulación profiláctica en comparación con la terapéutica iniciadas en un plazo de 48 horas tras el ingreso hospitalario y la mortalidad intrahospitalaria y la intubación

Curvas de incidencia acumulada ajustadas mediante ponderación estabilizada para los efectos de la anticoagulación terapéutica con los de la profiláctica (en las 48 horas siguientes al ingreso hospitalario) en **(A)** la mortalidad intrahospitalaria considerando el alta hospitalaria como riesgo competitivo y en **(B)** la intubación considerando la muerte y el alta hospitalaria como riesgos competitivos. Las estimaciones se han ajustado para la IPTW mediante el empleo de puntuaciones de propensión. Los valores de HR y su IC del 95% se basan en modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con una IPTW estabilizada, con una varianza robusta y **(A)** el alta hospitalaria y **(B)** la muerte y el alta hospitalaria como eventos competitivos. El modelo multivariable incluye la anticoagulación terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo e introduce un control respecto al efecto de la presencia de intubación dependiente del tiempo. Abreviaturas como en la [figura 1](#).

De manera más general, 8 de 11 (73%) pacientes con tromboémbolos no estaban siendo tratados con una AC terapéutica. No hubo una sospecha premortem de tromboémbolos en 25 de 26 pacientes. Tan solo hubo 1 com-

plicación hemorrágica mayor, que consistió en un sangrado retroperitoneal en el momento de la presentación inicial en un paciente tratado con warfarina por una fibrilación auricular antes del ingreso hospitalario.

TABLA 2 Características clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad tromboembólica en autopsias secuenciales (n = 26)

Franja de edad, años	Sexo	Indicación previa	Tipo de anti-coagulación	Tiempo desde el ingreso hasta la muerte, días	Duración de la anticoagulación	Tipo (terapéutica / profiláctica / ninguna)	Sangrado	Embolia pulmonar	Microtrombo*	Sospecha de trombosis antes de la autopsia
50-59	M	n. p.	HNF	9	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica		x	x	No
80-89	F	n. p.	HNF	11	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
60-69	M	Fibrilación auricular	ACOD	4	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica			x	No
< 50	M	n. p.	HBPM	6	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica		x	x	No
60-69	F	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
30-39	M	n. p.	HBPM	7	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
80-89	F	n. p.	HNF	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
70-79	M	n. p.	HBPM	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
<50	M	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
80-89	M	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
70-79	M	Fibrilación auricular	Warfarina	1	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica	Retroperitoneal			No
<50	F	n. p.	HNF	3	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
80-89	F	n. p.	HNF	1	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	M	Trombosis venosa profunda	ACOD	1	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
50-59	M	n. p.	HNF	4	1 día	Subterapéutica†		x		No
50-59	M	n. p.	HNF, HBPM	5	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
60-69	M	n. p.	Ninguna	1	—	Ninguna		x		No
50-59	M	n. p.	HNF, HBPM	5	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	F	n. p.	HBPM	6	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
50-59	F	n. p.	HNF	4	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
70-79	F	Fibrilación auricular	ACOD	5	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica				No
50-59	F	n. p.	HNF, HBPM	15	2 días	Terapéutica				No
80-89	F	n. p.	HBPM	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	M	n. p.	HNF	9	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica				No
60-69	M	n. p.	HNF	22	5 días	Terapéutica			x	No
<50	M	n. p.	HNF	11	1 día	Subterapéutica†			x	Sí

* Los órganos evaluados respecto a la posible presencia de microtrombos mediante tinción de hematoxilina y eosina son el corazón (hallados en 4 de 26), los riñones (hallados en 2 de 26), el hígado (hallados en 1 de 26), los ganglios linfáticos (hallados en 2 de 26) y el cerebro (hallados en 2 de 26). Los microtrombos presentes en los pulmones se observan normalmente como parte del daño alveolar difuso y se comentan por separado (véanse los apartados de Resultados y Discusión). † En este caso se pretendía que la anticoagulación fuera terapéutica; sin embargo, no se llegó a alcanzar en ningún momento un TTP terapéutico.

ACOD = anticoagulante oral directo; HBPM = heparina de bajo peso molecular; n. p. = no procede; HNF = heparina no fraccionada.

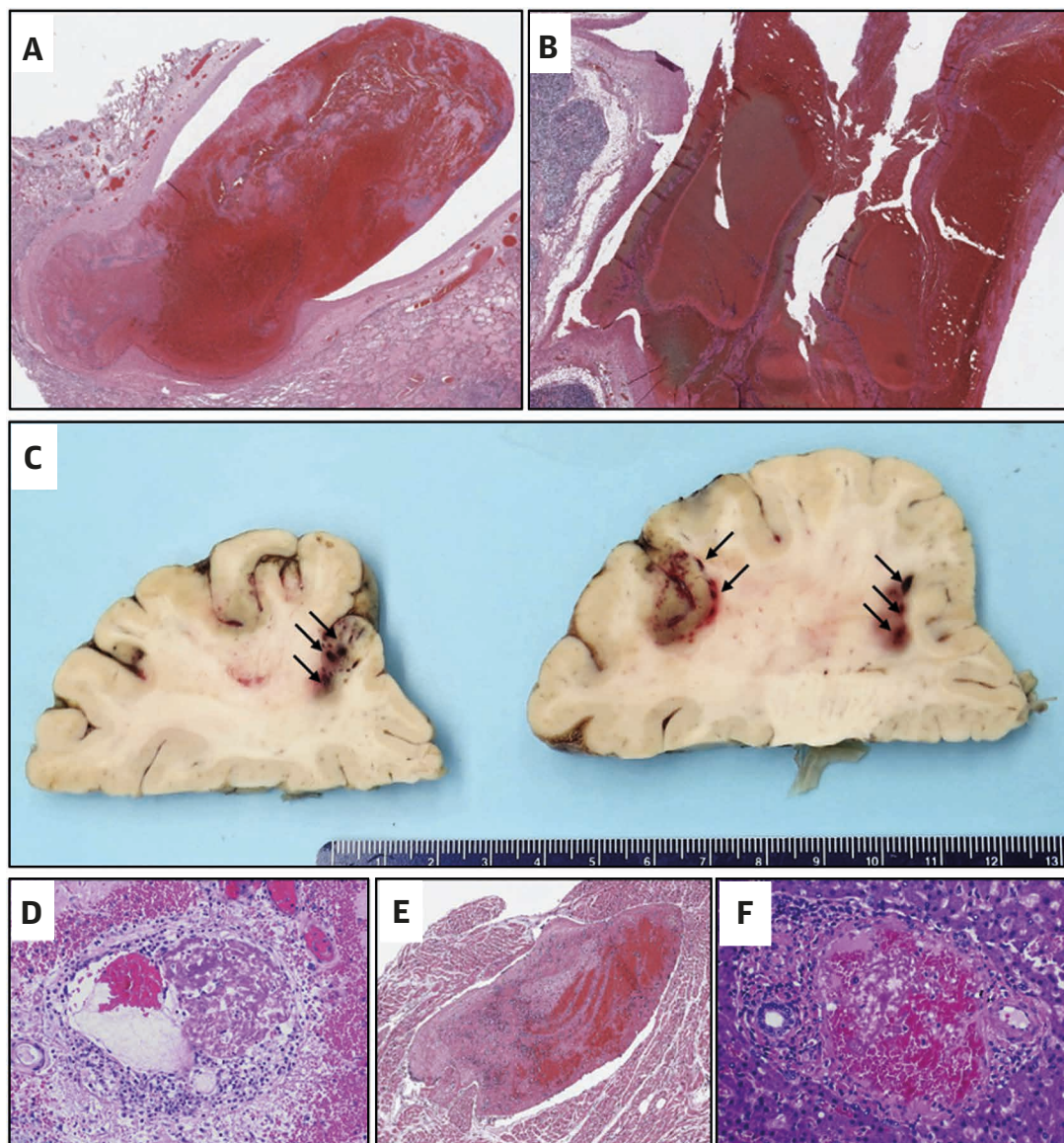
DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica ha surgido como una complicación importante en los pacientes hospitalizados por COVID-19. En esta presentación de casi 4400 pacientes, mostramos los siguientes resultados (**ilustración central**). En primer lugar, la AC se asocia a un riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de necesidad de intubación inferior al observado en los pacientes sin AC, tras aplicar un control respecto a los factores clínicos pertinentes. En segundo lugar, al limitar el análisis a los pacientes en los que la AC se inició en un plazo de 48 horas tras el ingreso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intrahospitalaria ni en la intubación al comparar la AC terapéutica con la AC profiláctica. En tercer lugar, las tasas totales de sangrado mayor fueron bajas. Por último, estas observaciones fue-

ron corroboradas por los resultados de las autopsias, en las que 11 de 26 pacientes presentaron una enfermedad tromboembólica cuya presencia no se había sospechado antes de la muerte. La mayoría de estos pacientes no habían sido tratados con una AC terapéutica.

Los mecanismos a través de los que puede producirse la enfermedad trombótica en el contexto de una infección de COVID-19 incluyen los de inflamación, hipoxia y posibles interacciones farmacoterapéuticas (2,4,12,13). En consecuencia, el posible beneficio de la AC en el tratamiento de la COVID-19 se basa en la prevención y el tratamiento de la trombosis micro y macrovascular. Además, es posible que los fármacos AC tengan propiedades anti-víricas y antiinflamatorias que aporten un beneficio adicional (14,15).

En nuestra cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19, se observó una asociación intensa de la AC con

FIGURA 3 Enfermedad tromboembólica en muestras obtenidas en 26 autopsias consecutivas

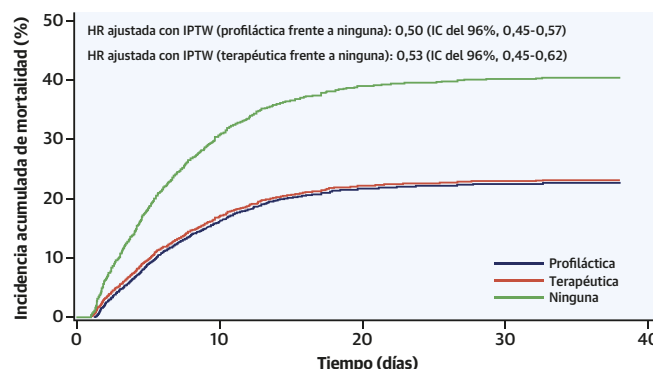
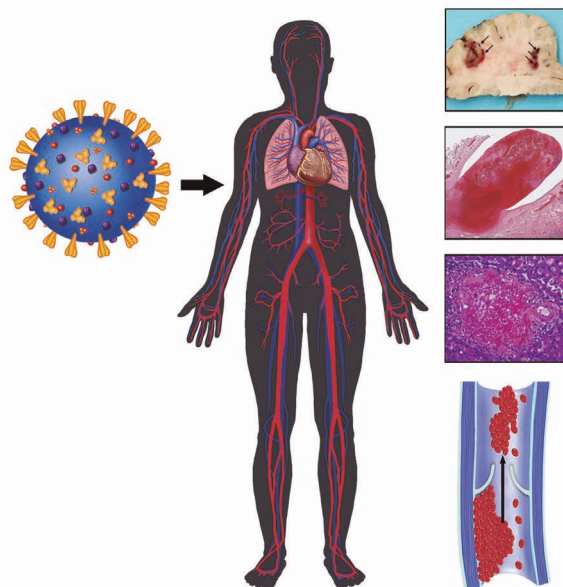
(A) Embolia pulmonar con líneas de Zahn y adherencia a los vasos sanguíneos pulmonares (hematoxilina y eosina, 0,5×). (B) Embolia pulmonar cerca de un ganglio linfático pulmonar intraparenquimatoso, con líneas de Zahn y adherencia a los vasos sanguíneos pulmonares (hematoxilina y eosina, imagen de la preparación completa). (C) Cortes macroscópicos secuenciales de lóbulo frontal derecho del cerebro, con infartos periféricos (flechas) y hemorragia circundante (la regla indica la dimensión en centímetros). (D) Microtrombo en un vaso cerebral intraparenquimatoso (hematoxilina y eosina, 20×). (E) Microtrombo en el interior del miocardio con líneas de Zahn y adherencia a la pared vascular (hematoxilina y eosina, 4×). (F) Microtrombo en una vénula portal en el hígado (hematoxilina y eosina, 20×).

una reducción de aproximadamente un 50% en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (**figura 1A**). Tanto las dosis terapéuticas como las dosis profilácticas de AC se asociaron a una mejor supervivencia intrahospitalaria, en comparación con la ausencia de AC. Dado que las tasas de mortalidad en los pacientes con COVID-19 que son intubados por una insuficiencia respiratoria oscilan entre el 30% y el 80% (16-18), analizamos la asociación entre

la AC y la intubación. Tanto la AC terapéutica como la AC profiláctica se asociaron a una reducción de aproximadamente un 30% del riesgo de intubación, en comparación con los pacientes que no recibieron AC (**figura 1B**). Se llevaron a cabo análisis con puntos temporales de referencia para reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal y los resultados obtenidos mostraron unas asociaciones similares (**Suplemento, tablas 2 y 3**).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Anticoagulación durante la hospitalización y resultados en la enfermedad por coronavirus-2019

Trombosis en la COVID-19



Anticoagulación asociada a mejores resultados

↓ **Ensayo clínico** ↓

¿Uso terapéutico frente a profiláctico de HBPM frente a ACOD?

Nadkarni, G.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(16):1815-26.

La enfermedad tromboembólica es una complicación de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). Tanto la anticoagulación profiláctica como la terapéutica se asocian a un mejor resultado en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Son necesarios ensayos controlados y aleatorizados en los que se evalúen diferentes pautas de anticoagulación en la COVID-19. IC = intervalo de confianza; ACOD = anticoagulante oral directo; HR = hazard ratio; HBPM = heparina de bajo peso molecular.

AC A DOSIS TERAPÉUTICAS EN COMPARACIÓN CON LAS DOSIS PROFILÁCTICAS.

Dadas las diferencias existentes en el momento de inicio y de administración de la AC en los diversos pacientes, se llevó a cabo un subanálisis de los pacientes que recibieron una AC terapéutica o profiláctica en un plazo de 48 horas tras el ingreso. Este análisis mostró que la AC terapéutica se asoció a una reducción del 14% en el riesgo de mortalidad en comparación con la AC profiláctica, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,08$). No hubo diferencias entre las 2 dosis por lo que respecta al riesgo de intubación (figuras 2A y 2B).

En los análisis puramente descriptivos en los que se examinaron los diversos fármacos individuales, es posible que haya un beneficio con el empleo de HBPM profiláctica en comparación con la HNF en cuanto a la mortalidad, pero las diferencias en cuanto a la intubación parecen ser mínimas. Visualmente, es posible que los ACOD terapéuticos puedan asociarse a una menor mortalidad y menor riesgo de intubación, en comparación con la HBPM (Suplemento, figura 4). Sin embargo, no pueden extraerse conclusiones de estas comparaciones puramente descriptivas y serán necesarios ensayos clínicos

aleatorizados que aporten información sobre la posible existencia de beneficios comparativos.

SANGRADO. Las tasas de sangrado fueron, en general bajas, pero, tal como se preveía fueron ligeramente mayores en el grupo de AC terapéutica en comparación con el grupo de AC profiláctica y el grupo sin AC (tabla 2). En los pacientes a los que se administró un solo fármaco terapéutico, las tasas de sangrado fueron mayores en los que recibieron HBPM en comparación con los tratados con un ACOD. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios y ensayos clínicos para interpretar mejor esta observación. Como siempre, es preciso evaluar el equilibrio entre beneficio y riesgo, en este caso entre AC y sangrado, de forma individualizada y tenerlo en cuenta en una toma de decisión compartida.

RESULTADOS DE LAS AUTOPSIAS. Mostramos una prevalencia elevada de las complicaciones trombóticas que se dan en su mayor parte en pacientes tratados con una AC profiláctica o sin AC, lo cual es coherente con lo indicado por un reciente estudio de autopsias que mostró una carga trombótica en un 58% de los casos (6,19). Aunque los microtrombos pulmonares no se tuvieron en

cuenta para la determinación de la carga total sino que se consideraron una manifestación del daño alveolar difuso, conviene señalar que esta observación resalta el papel que desempeña la disfunción endotelial. Por último, en todos los casos de ictus excepto 1, no hubo una sospecha clínica de enfermedad tromboembólica antes de la autopsia, lo cual sugiere que las estimaciones clínicas de la enfermedad tromboembólica pueden estar infravalorando la carga real existente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Al tratarse de un estudio observacional, es posible que haya factores de confusión que causen diferencias en los resultados obtenidos en los grupos de tratamiento. Aunque redujimos al mínimo su posible repercusión mediante un modelo de IPTW, puede haber habido factores de confusión no medidos y un sesgo residual. A pesar de la revisión manual llevada a cabo por 2 médicos de las diferentes pautas posológicas de AC para clasificar a los pacientes, puede haber habido discrepancias entre las pautas de ACOD y de HBPM, en las que las dosis pueden no haber correspondido exactamente a las de una AC terapéutica o profiláctica. Los pacientes que recibieron dosis tanto terapéuticas como profilácticas de AC fueron excluidos del análisis al no ser posible clasificarlos de forma clara. Se excluyó también a los pacientes con una estancia en el hospital < 24 horas. No obstante, adoptamos un enfoque conservador en el que se consideró que los pacientes que recibieron AC durante un periodo < 48 horas formaban parte del grupo «sin AC». Con objeto de reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal, analizamos la AC como variable dependiente del tiempo y llevamos a cabo análisis de sensibilidad con puntos temporales de referencia. Sin embargo, no podemos descartar un sesgo residual ni siquiera tras el empleo de la IPTW. Incluimos la infusión de HNF en el grupo de AC terapéutica, pero es posible que estos pacientes no se encontraran en el rango terapéutico del tiempo de tromboplastina parcial activado. Dado que no fue posible una validación manual de cada uno de los resultados en todo el tamaño de la muestra, existe la posibilidad de una clasificación errónea de resultados. No realizamos un análisis respecto a los nuevos tratamientos antivirales (remdesivir, antagonistas de interleucina 1) ya que son fármacos que están aún en investigación y se administran en el contexto de ensayos clínicos en nuestro centro. La generalizabilidad de los datos de autopsia puede ser limitada debido al pequeño tamaño de la muestra y al hecho de que no fueron muertes consecutivas. Por último, es posible que hayamos observado proporciones superiores de pacientes con AC debido al hecho de que en el Mount Sinai se inició un protocolo a nivel de todo el sistema en el que se recomendó vivamente como mínimo una AC profiláctica y se proporcionó una orientación para considerar la AC terapéutica en función de diversos factores (Suplemento, figura 5).

CONCLUSIONES

En los pacientes hospitalizados por COVID-19, la AC se asoció a un riesgo ajustado de mortalidad y de intubación inferior al observado en ausencia de AC. Las tasas de sangrado mayor fueron bajas. Las autopsias consecutivas revelaron la presencia frecuente de tromboembolismo, y la mayoría de los pacientes en los que se observó no habían recibido una AC terapéutica. Son necesarios resultados de ensayos controlados y aleatorizados en los que se evalúen diferentes pautas de AC para el tratamiento de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a todos los enfermeros, médicos y otros profesionales que participaron en la asistencia de estos pacientes, así como a los propios pacientes y sus familiares afectados por esta pandemia.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Valentin Fuster, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Mount Sinai Hospital, One Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: valentin.fuster@mountsinai.org. O Dr. Anuradha Lala, Department of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, One Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: anu.lala@mountsinai.org. Twitter: @girish_nadkarni, @dranulala, @emiliabagiella.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En un estudio observacional de pacientes hospitalizados por COVID-19, la intubación y la mortalidad fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con anticoagulación en dosis profilácticas y terapéuticas, en comparación con lo observado en los pacientes no anticoagulados. Las tasas de sangrado fueron generalmente bajas. Las muestras de autopsias consecutivas revelaron una incidencia elevada de tromboembolismo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos clínicos para identificar factores predictivos del tromboembolismo y del sangrado y para establecer estrategias antitrombóticas óptimas para los pacientes con COVID-19 en diversas fases de la enfermedad y la hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johns Hopkins University of Medicine. Global map: COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed June 12, 2020.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020;189:846-7.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-40.
5. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-40.
6. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173:268-77.
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8:681-6.
8. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020 May 21 [E-pub ahead of print].
9. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
11. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
12. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6.
13. Pilli VS, Datta A, Afreen S, Catalano D, Szabo G, Majumder R. Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* 2018;132:452-5.
14. de Haan CAM, Li Z, te Lintelo E, Bosch BJ, Haijema BJ, Rottier PJM. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. *J Virol* 2005;79:14451-6.
15. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:5871-6.
16. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
17. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 2020;323:2195-8.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
19. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020 May 14 [E-pub ahead of print].

PALABRAS CLAVE anticoagulación, COVID-19, intubación, mortalidad

APÉNDICE Consúltense el apartado de Métodos ampliado y las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Claudia Almonte

Coagulopatía en COVID-19

¿Existe evidencia sobre su tratamiento?

Claudia Almonte, MD, FESC, FACC, FSIAC^a Annie Gisselle Ramírez Peña, MD^b Ronald Salvador Arthur, MD^c

La enfermedad por SARS-CoV-2 es una infección causada por un virus identificado inicialmente a finales del año 2019 que ha ocasionado más de 68 millones de afectados y alrededor de 1.5 millones de muertes en todo el mundo (1). Desde marzo de 2020, se incluye la coagulopatía como parte importante en la fisiopatología de esta infección, identificada originalmente por la evidencia en autopsias de microangiopatía trombótica, siendo estas alteraciones trombóticas posteriormente reconocidas clínicamente en múltiples series (2-4).

Las anomalías protrombóticas, la elevación de marcadores de hipercoagulabilidad y la agresión endotelial severa mediada por el proceso de inflamación viral son indicativas de mayor riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes (5,6). Por esta razón, el tratamiento de la enfermedad tromboembólica asociada a la COVID-19 pasó a formar parte de los objetivos terapéuticos en el manejo de la enfermedad (7,8). El consenso internacional reflejado en las guías recomienda la utilización de anticoagulantes de forma rutinaria, salvo la presencia de contraindicaciones, en pacientes que padecen COVID-19 con miras a prevenir la aparición de enfermedad tromboembólica (9,10). No obstante, como consecuencia de la rápida evolución de la pandemia y la ausencia de evidencia asociada, hasta el momento la práctica hospitalaria es muy diversificada en cuanto a la elección del fármaco, la dosis de este y la duración de la terapia anticoagulante.

Teniendo esto en consideración, Nadkarni y colaboradores (11) buscaron encoger la brecha en la evidencia al diseñar un estudio que consistió en un análisis observacional, retrospectivo que evaluó la asociación entre anticoagulación y eventos intrahospitalarios en 4.389 pacientes hospitalizados con COVID-19 en cinco hospitales de la ciudad de Nueva York. De estos pacientes, 900 fueron tratados con anticoagulación terapéutica y 1.959

con anticoagulación profiláctica, evidenciando una asociación significativa entre anticoagulación (terapéutica o profiláctica) y una disminución en la mortalidad intrahospitalaria. De igual forma, se observó una disminución en la necesidad de intubación en comparación con pacientes que no recibieron anticoagulantes.

De los pacientes analizados, 89 presentaron eventos de sangrado mayor, 3 % de los sujetos pertenecientes al grupo de anticoagulación terapéutica, una cantidad mayor que aquellos que pertenecieron al grupo de anticoagulación profiláctica (1.7 %) o no anticoagulación (1.9 %) (11). El riesgo de hemorragia es una de las variables más importantes a considerar antes de iniciar la medicación anticoagulante. En este estudio, la frecuencia de sangrado fue relativamente baja, similar a lo evidenciado en otras cohortes de pacientes con COVID-19 en las cuales se evaluó el uso de anticoagulación (12,13).

Otro de los objetivos del estudio fue realizar una descripción patológica de los hallazgos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2; se analizaron 26 especímenes en autopsia, encontrándose evidencia de enfermedad tromboembólica en 11 de estos (42 %) (11). Hubo sospecha clínica de coagulopatía solo en uno de los pacientes, denotando la posibilidad de que no sea factible limitar el inicio de anticoagulación únicamente en pacientes que tengan datos clínicos de enfermedad tromboembólica.

El estudio de Nadkarni *et al.* incluyó una población considerable y fue uno de los primeros en ofrecer evidencia científica de que la anticoagulación se asocia a disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 (11). Añadiendo a estos hallazgos, otras revisiones han observado una asociación entre el uso de anticoagulantes y reducción en eventos de morbilidad (12-14), por lo que atendiendo a la fisiopatología de la enfermedad y la demostración de trombosis independientemente de la

^a Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana. Directora del Departamento de Cardiología, Centro Médico de Diabetes, Obesidad y Especialidades. Santo Domingo, República Dominicana. Gerente del Servicio de Medicina Interna y Especialidades del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares. Santo Domingo, República Dominicana; ^b Coordinadora del Departamento de Cardio-oncología, Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana. Instituto Tecnológico de Santo Domingo. Santo Domingo, República Dominicana; ^c Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana

aparición clínica, es razonable considerar el uso de anticoagulación en todos los pacientes que padezcan COVID-19. Sin embargo, no se puede concluir con certeza que el uso de anticoagulantes haya sido responsable de los beneficios clínicos debido a que, hasta ahora, todos los estudios han sido análisis retrospectivos. Por otra parte, no está definido si estos beneficios son suficientes para contrarrestar el riesgo de sangrado asociados al uso de esta terapia.

De igual manera, es necesario robustecer el bagaje de conocimientos sobre la coagulopatía asociada a COVID-19 con evidencia de alta calidad que responda otras preguntas clínicas relevantes sobre la patología. Hasta el momento se desconoce con exactitud si el uso de anticoagulantes tiene un impacto significativo en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes. Tampoco se conoce si se debe iniciar un anticoagulante a todo paciente diagnosticado con COVID-19 o si deben existir parámetros clínicos y paraclínicos que guíen esta decisión dependiendo del riesgo del paciente. En adición a esto, hasta el momento no existe un lineamiento claro del tipo de anticoagulante a utilizar y la dosis que permita trazar regímenes terapéuticos uniformes y basados en evidencia contundente. Sería de gran utilidad conocer si existe mayor beneficio para los pacientes dependiendo de la clase de anticoagulante utilizado.

La temporalidad de la terapia anticoagulante a ser administrada a los pacientes con COVID-19 es otro de los

factores que debe ser definido. Hasta el momento no existen datos que apoyen inequívocamente la prolongación de la terapia tras el egreso (15), pero podría ser razonable continuar la anticoagulación en pacientes que se identifiquen con alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Actualmente existen herramientas para estratificar el riesgo de tromboembolismo venoso que podrían ser útiles si se aplican a pacientes que padecen COVID-19 al momento del alta hospitalaria, como las puntuaciones de Padua y Caprini (16). Esto podría ser útil para orientar en la decisión de mantener la terapia anticoagulante, en adición a otros marcadores paraclínicos que reflejen un estado de anomalía de la hemostasia, como el dímero D, el producto de degradación de la fibrina y el tiempo de protrombina (8).

Desde diciembre de 2019, la comunidad médica ha tenido una carrera contra el tiempo implementando múltiples estrategias para reducir la mortalidad de la COVID-19, apoyándose de estudios observacionales que, a pesar de no tener un adecuado poder estadístico, han sido la única herramienta disponible para guiar el abordaje terapéutico e incidir en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El estudio realizado por Nadkarni y colaboradores (11) ofrece un buen punto de partida para estimular el diseño de ensayos aleatorizados que evalúen el uso de la terapia anticoagulante y su impacto en la reducción de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):1135-1140.
3. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder J, Rizzo S, Pfeifferman M et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(18):2060-2072.
4. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1743-1746.
5. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(3):580-586.
6. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-128.
7. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094-1099.
8. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-2973.
9. Moores L, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen J, Doerschug K et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163.
10. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W, Connors J, Hunt B, Iba T et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1859-1865.
11. Nadkarni G, Lala A, Bagiella E, Chang H, Moreno P, Pujadas E et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(16):1815-1826.
12. McBane II R, Torres Roldan V, Niven A, Pruthi R, Moreno Franco P et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(11):2467-2486.
13. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1720978> doi: 10.1055/s-0040-1720978
14. Flumignan R, Tinôco J, Pascoal P, Areias L, Cossi M, Fernandes M et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
15. Roberts L, Whyte M, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-1350.
16. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02242-0> doi: 10.1007/s11239-020-02242-0