



EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1** **Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tras implante percutáneo de válvula aórtica**
Laurent Faroux, Thibault Lhermusier, Flavien Vincent, Luis Nombela-Franco, Didier Tchétché, Marco Barbanti, Mohamed Abdel-Wahab, Stephan Windecker, Vincent Auffret, Diego Carter Campanha-Borges, Quentin Fischer, Erika Muñoz-García, Ramiro Trillo-Nouche, Troels Jorgensen, Vicens Serra, Stefan Toggweiler, Giuseppe Tarantini, Francesco Saia, Eric Durand, Pierre Donaint, Enrique Gutierrez-Ibanes, Harindra C. Wijeyesundera, Gabriela Veiga, Giuseppe Patti, Fabrizio D'Ascenzo, Raul Moreno, Christian Hengstenberg, Chekrallah Chamandi, Lluís Asmarats, Rosana Hernandez-Antolin, Joan Antoni Gomez-Hospital, Juan Gabriel Cordoba-Soriano, Uri Landes, Victor Alfonso Jimenez-Diaz, Ignacio Cruz-Gonzalez, Mohammed Nejari, François Roubille, Éric Van Belle, German Armijo, Saifullah Siddiqui, Giuliano Costa, Sameh Elsaify, Thomas Pilgrim, Hervé le Breton, Marina Urena, Antonio Jesus Muñoz-García, Lars Sondergaard, Montserrat Bach-Oller, Chiara Fraccaro, Hélène Eltchaninoff, Damien Metz, Maria Tamargo, Victor Fradejas-Sastre, Andrea Rognoni, Francesco Bruno, Georg Goliash, Marcelo Santaló-Corcoy, Jesus Jimenez-Mazuecos, John G. Webb, Guillem Muntané-Carol, Jean-Michel Paradis, Antonio Mangieri, Henrique Barbosa Ribeiro, Francisco Campelo-Parada, Josep Rodés-Cabau
- **COMENTARIO EDITORIAL IAMEST tras TAVI.**
Una entidad poco frecuente con mal pronóstico
Victoria Vilalta, Xavier Carrillo, Josepa Mauri
- 18** **Apoyo nutricional individualizado para pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca crónica**
Lara Hersberger, Anna Dietz, Helene Bürgler, Annika Bargetzi, Laura Bargetzi, Nina Kägi-Braun, Pascal Tribolet, Filomena Gomes, Claus Hoess, Vojtech Pavlicek, Stefan Bilz, Sarah Sigrist, Michael Brändle, Christoph Henzen, Robert Thomann, Jonas Rutishauser, Drahomir Aujesky, Nicolas Rodondi, Jacques Donzé, Zeno Stanga, Beat Mueller, Philipp Schuetz
- **COMENTARIO EDITORIAL Malnutrición en insuficiencia cardíaca: ¿dónde estamos?**
Pablo Díez-Villanueva, Gonzalo Allo Miguel, Héctor García Pardo
- 35** **Factores predisponentes a la supervivencia tras la reanimación por una parada cardíaca súbita**
Santo Ricceri, James W. Salazar, Andrew A. Vu, Eric Vittinghoff, Ellen Moffatt, Zian H. Tseng
- **COMENTARIO EDITORIAL Muerte súbita cardíaca, una deuda pendiente**
Mario Fitz Maurice, Carolina Etcheverry, Fernando Botto
- 49** **Registro prospectivo internacional de síndromes coronarios agudos en pacientes con COVID-19**
Thomas A. Kite, Peter F. Ludman, Chris P. Gale, Jianhua Wu, Adriano Caixeta, Jacques Mansourati, Manel Sabate, Pilar Jimenez-Quevedo, Luciano Candilio, Parham Sadeghipour, Angel M. Iniesta, Stephen P. Hoole, Nick Palmer, Albert Ariza-Solé, Alim Namitokov, Hector H. Escutia-Cuevas, Flavien Vincent, Otilia Tica, Mzee Ngunga, Imad Meray, Andrew Morrow, Minhaj Arefin, Steven Lindsay, Ghada Kazamel, Vinoda Sharma, Aly Saad, Gianfranco Sinagra, Federico Ariel Sanchez, Marek Roik, Stefano Savonitto, Marija Vavlukis, Shankar Sangaraju, Iqbal S. Malik, Sharon Kean, Nick Curzen, Colin Berry, Gregg W. Stone, Bernard J. Gersh, Anthony H. Gershlick, en nombre de los investigadores del *International COVID-ACS Registry*
- **COMENTARIO EDITORIAL No sólo las enfermedades crónicas son descuidadas durante la pandemia por COVID-19**
Gabriel M. Aisenberg
- 63** **Prevalencia de trombos auriculares izquierdos en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados**
Antony Lurie, Jia Wang, Kyra J. Hinnegan, William F. McIntyre, Emilie P. Belley-Côté, Guy Amit, Jeff S. Healey, Stuart J. Connolly, Jorge A. Wong
- **COMENTARIO EDITORIAL Trombo auricular izquierdo en pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación: ¿motivo de preocupación ante una cardioversión o ablación con catéter?**
Adriana Puente Barragán
- 78** **Metanálisis de los fármacos reversores para la hemorragia grave asociada a anticoagulantes orales directos**
Antonio Gómez-Outes, Pau Alcubilla, Gonzalo Calvo-Rojas, Ana Isabel Terleira-Fernández, Ma Luisa Suárez-Gea, Ramón Lecumberri, Emilio Vargas-Castrillón
- **COMENTARIO EDITORIAL Reversores de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. ¿La respuesta para las hemorragias graves?**
Carlos Escobar, Borja Rivero, Andrea Severo



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.

Clinically Meaningful BP Reduction Across 7,000 Patients*^{1,2}



Medtronic Renal Denervation

The SPYRAL HTN Clinical Program features the **most rigorous and extensive patient experience** as shown in three randomized, sham-controlled trials, and the largest real-world patient study.³⁻⁶

REAL-WORLD PATIENT REGISTRY

GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY

16.7 ↓

mmHg Office SBP
at three years³

RANDOMIZED, SHAM-CONTROLLED TRIALS

SPYRAL HTN ON MED PILOT STUDY

9.4 ↓

mmHg Office SBP
at six months^{†4}

SPYRAL HTN OFF MED PIVOTAL TRIAL

9.2 ↓

mmHg Office SBP
at three months^{†**5}

GET DATA FIRST

*Patients enrolled in Medtronic-sponsored, funded or physician-initiated studies.

†RDN arm reduction from baseline.

**ANCOVA adjusted; secondary efficacy analysis.

1. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.

2. Data on file, Medtronic. April 2021.

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

4. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *The Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.

5. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet* 2020; Published online March 29, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2017; 390:2160-2170.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tras implante percutáneo de válvula aórtica



Laurent Faroux, MD,^a Thibault Lhermusier, MD,^b Flavien Vincent, MD,^c Luis Nombela-Franco, MD, PhD,^d Didier Tchétché, MD,^e Marco Barbanti, MD,^f Mohamed Abdel-Wahab, MD,^g Stephan Windecker, MD,^h Vincent Auffret, MD,ⁱ Diego Carter Campanha-Borges, MD,^j Quentin Fischer, MD,^k Erika Muñoz-Garcia, MD,^l Ramiro Trillo-Nouche, MD,^m Troels Jorgensen, MD,ⁿ Vicens Serra, MD,^o Stefan Toggweiler, MD,^p Giuseppe Tarantini, MD,^q Francesco Saia, MD,^r Eric Durand, MD,^s Pierre Donaint, MD,^t Enrique Gutierrez-Ibanes, MD,^u Harindra C. Wijesundera, MD,^v Gabriela Veiga, MD,^w Giuseppe Patti, MD,^x Fabrizio D'Ascenzo, MD,^y Raul Moreno, MD,^z Christian Hengstenberg, MD,^{aa} Chekrallah Chamandi, MD,^{bb} Lluís Asmarats, MD, PhD,^{cc} Rosana Hernandez-Antolin, MD,^{dd} Joan Antoni Gomez-Hospital, MD,^{ee} Juan Gabriel Cordoba-Soriano, MD,^{ff} Uri Landes, MD,^{gg} Victor Alfonso Jimenez-Diaz, MD,^{hh} Ignacio Cruz-Gonzalez, MD,ⁱⁱ Mohammed Nejjari, MD,^{jj} François Roubille, MD, PhD,^{kk} Éric Van Belle, MD, PhD,^c German Armijo, MD,^d Saifullah Siddiqui, MD,^e Giuliano Costa, MD,^f Sameh Elsaify, MD,^g Thomas Pilgrim, MD,^h Hervé le Breton, MD,ⁱ Marina Urena, MD,^k Antonio Jesus Muñoz-Garcia, MD,^l Lars Sondergaard, MD,ⁿ Montserrat Bach-Oller, MD,^o Chiara Fraccaro, MD,^q Hélène Eltchaninoff, MD,^s Damien Metz, MD,^t Maria Tamargo, MD,^u Victor Fradejas-Sastre, RN,^w Andrea Rognoni, MD,^x Francesco Bruno, MD,^y Georg Goliasch, MD,^{aa} Marcelo Santaló-Corcoy, MD,^{cc} Jesus Jimenez-Mazuecos, MD,^{ff} John G. Webb, MD,^{gg} Guillem Muntané-Carol, MD,^a Jean-Michel Paradis, MD,^a Antonio Mangieri, MD,^{ll} Henrique Barbosa Ribeiro, MD,^j Francisco Campelo-Parada, MD,^b Josep Rodés-Cabau, MD, PhD^{a,mmm}

RESUMEN

ANTECEDENTES De los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo después de un implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), los que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) son los que tienen un riesgo más elevado.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas, el tratamiento y los resultados obtenidos en el IAMCEST después de un TAVI.

MÉTODOS Se llevó a cabo un estudio multicéntrico con la inclusión de 118 pacientes que presentaron un IAMCEST tras una mediana de 255 días (rango intercuartílico: 9 a 680 días) después de un TAVI. Se compararon las características de la intervención practicada para los IAMCEST después del TAVI que fueron tratados con una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria con las de un grupo de pacientes con IAMCEST no seleccionados ("all comers"): 439 pacientes sin TAVI a los que se había practicado una ICP primaria en las 2 semanas antes o después de cada caso de IAMCEST tras un TAVI en 5 centros participantes de diferentes países.



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

^aQuebec Heart and Lung Institute, Laval University, Québec City, Québec, Canadá; ^bRangueil University Hospital, Toulouse, Francia; ^cCHU Lille, Institut Coeur et Poumon, Cardiology, Department of Interventional Cardiology for Coronary, Valves and Structural Heart Diseases, Inserm U1011, Institut Pasteur de Lille, EGID, Université de Lille, Lille, Francia; ^dInstituto Cardiovascular, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, España; ^eClinique Pasteur, Toulouse, Francia; ^fA.O.U. Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania, Italia; ^gHeart Center Leipzig, University of Leipzig, Leipzig, Alemania; ^hBern University Hospital, Berna, Suiza; ⁱUniv Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI - UMR1099, Rennes, Francia; ^jInstituto do Coração (InCor), Heart Institute, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil; ^kAssistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bichat Hospital, París, Francia; ^lHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades

RESULTADOS La mediana de tiempo puerta-balón fue mayor en los pacientes con TAVI (40 min [rango intercuartílico: 25 a 57 min] en comparación con 30 min [rango intercuartílico: 25 a 35 min]; $p = 0,003$). El tiempo de intervención, el tiempo de fluoroscopia, el producto dosis-área y el volumen de contraste fueron también mayores en los pacientes tratados con TAVI ($p < 0,01$ en todos estos casos). El fallo de la ICP se dio con más frecuencia en los pacientes con un TAVI previo (16,5% frente a 3,9%; $p < 0,001$), incluidos 5 pacientes en los que no se revascularizó la lesión culpable porque no se logró canular *ostia* coronarios. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria y tardía (mediana de 7 meses [rango intercuartílico: 1 a 21 meses]) fueron del 25,4% y 42,4%, respectivamente (20,6% y 38,2% en los pacientes tratados con una ICP primaria); y los valores de filtración glomerular estimada < 60 ml/min (*hazard ratio* [HR]: 3,02, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42 a 6,43; $p = 0,004$), clase de Killip ≥ 2 (HR: 2,74; IC del 95%: 1,37 a 5,49; $p = 0,004$) y fallo de la ICP (HR: 3,23; IC del 95%: 1,42 a 7,31; $p = 0,005$) determinaron la existencia de un aumento del riesgo.

CONCLUSIONES El IAMCEST después de un TAVI se asoció a una mortalidad intrahospitalaria y a medio plazo muy altas. Se observó un tiempo puerta-balón más prolongado y una tasa de fallo de la ICP superior en los pacientes con un TAVI previo, debido en parte a problemas de acceso coronario específicos de la población tratada con TAVI, y ello comportó un peor resultado clínico. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2187-99) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACD = arteria coronaria derecha
CABG = cirugía de *bypass* arterial coronario
EC = enfermedad coronaria
IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST
ICP = intervención coronaria percutánea
MACCE = eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores
SCA = síndrome coronario agudo
TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica

Alrededor de un 50% de los pacientes en los que se realiza un implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) presentan algún grado de enfermedad coronaria (EC), y en la mitad de ellos hay una enfermedad multivaso (1). Los eventos de síndrome coronario agudo (SCA) después de un TAVI muestran algunas características diferentes de los que se producen en la población no tratada previamente con un TAVI; entre ellas una proporción muy inferior de casos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (1% a 8% del total de SCA aparecidos después de un TAVI) (2-4) y un aumento

del riesgo de muerte y de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACCE) en los pacientes con IAMCEST (en comparación con otros tipos de SCA) (3,4). La edad avanzada de los pacientes a los que se practica un TAVI (5), junto con la elevada incidencia de pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (tipo 2) después de un TAVI (2,3), explican probablemente la diferencia de proporción de IAMCEST entre los pacientes tratados y no tratados previamente con un TAVI. Además, el peor pronóstico del IAMCEST después de un TAVI podría estar relacionado con las características de los pacientes (carga de comorbilidad elevada), junto con la participación de mecanismos fisiopatológicos distintos de la

Cardiovasculares, España; ^{mm}Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; ⁿⁿRigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^{oo}Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; ^{pp}Heart Center Lucerne, Lucerna, Suiza; ^{qq}Padova University Hospital, Padova, Italia; ^{rr}Institute of Cardiology, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; ^{ss}Normandie Univ, UNIROUEN, U1096, CHU Rouen, Department of Cardiology, FHU CARNAVAL, F-76000, Rouen, Francia; ^{tt}Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Service de Cardiologie, Reims, Francia; ^{uu}Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; ^{vv}Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canadá; ^{ww}Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ^{xx}Maggiore della Carità Hospital, University of Eastern Piedmont, Novara, Italia; ^{yy}Division of Cardiology, Department of Medical Science, Citta' della Salute e Della Scienza, University of Turin, Turin, Italia; ^{zz}Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ^{aa}Medical University of Vienna, Viena, Austria; ^{bb}Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, Francia; ^{cc}Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; ^{dd}Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España; ^{ee}Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona, España; ^{ff}Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España; ^{gg}St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canadá; ^{hh}Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo, España; ⁱⁱHospital Universitario de Salamanca, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España; ^{jj}Centre Cardiologique du Nord, Saint-Denis, Francia; ^{kk}PhyMedExp, Université de Montpellier, INSERM, CNRS, Cardiology Department, INI-CRT, CHU de Montpellier, Francia; ^{ll}Invasive Cardiology Unit, Humanitas Clinical and Research Center, IRCCS, Rozzano, Milán, Italia and Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milán, Italia; y ^{mmm}Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. Luis Gruberg, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, MPH, MBA, ha actuado como 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 el *Author Center*.

Original recibido el 19 de enero de 2021; original revisado recibido el 8 de marzo de 2021, aceptado el 11 de marzo de 2021.

aterotrombosis (deterioro del flujo sanguíneo coronario, trombosis valvular, embolia coronaria, migración tardía de la válvula) (1). Además, la posible interacción entre la válvula cardiaca percutánea y los *ostia* coronarios (1,6,7) podría asociarse a un retraso importante en la realización de la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o podría incluso impedir llevarla a cabo, lo cual tendría probablemente una importante repercusión negativa en el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio en el que se haya evaluado específicamente esta población de alto riesgo y continúan sin conocerse la mayoría de los aspectos del IAMCEST después de un TAVI. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas, el tratamiento y los resultados obtenidos en el IAMCEST después de un TAVI.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico internacional con la inclusión de 118 pacientes que presentaron un IAMCEST después de un TAVI en 38 centros (de un total de 42.252 pacientes a los que se practicó un TAVI, incidencia acumulada del 0,3%). No se incluyó en este análisis la obstrucción coronaria mecánica causante de un IAMCEST durante la intervención de TAVI. La EC se definió por los antecedentes previos de ICP, cirugía de revascularización coronaria (CABG) o infarto de miocardio, o la presencia de una estenosis coronaria de $\geq 50\%$. En todos los pacientes excepto 1 se llevó a cabo una coronariografía antes del TAVI, y se descartó la existencia de una EC mediante tomografía computarizada cardíaca sincronizada con el electrocardiograma (ECG) antes de la intervención en el paciente restante. Se realizó una ICP previa al TAVI si el equipo cardiaco local lo consideraba necesario. Las oclusiones totales crónicas y las lesiones de localización muy distal o situadas en vasos pequeños (< 2 mm) se trataron en general médicamente (8). Una vez tratadas con éxito todas las lesiones significativas en vasos de un diámetro > 2 mm mediante CABG o ICP, la revascularización se consideró completa. El equipo cardiaco de cada centro determinó la indicación para el TAVI, el tipo de válvula a utilizar y la vía de abordaje a emplear. Los resultados clínicos tras el TAVI se definieron según los criterios del *Valve Academic Research Consortium 2* (9). La obtención de los datos se llevó a cabo según lo establecido por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado firmado para la realización de las intervenciones.

Atendiendo a lo establecido por la Cuarta Definición Universal del Infarto de Miocardio (10), para el diagnóstico del IAMCEST se tuvieron en cuenta los síntomas clí-

nicos y las alteraciones del ECG compatibles con una isquemia miocárdica. El tratamiento del IAMCEST se individualizó según el criterio clínico del médico encargado del tratamiento. Se consideró una embolia coronaria definitiva la combinación de signos angiográficos de embolia coronaria (defecto de repleción u oclusión brusca de una arteria sin una aterosclerosis significativa) además de un origen embólico probable (intervención de TAVI reciente, endocarditis infecciosa, trombosis valvular, coágulo en la orejuela auricular izquierda), mientras que la embolia coronaria posible correspondió a un IAMCEST sin lesión angiográfica en el momento de la coronariografía asociada a un origen embólico probable (11). El fallo de la ICP se definió como una estenosis final del diámetro de $> 30\%$ o un grado de flujo *Thrombosis in Myocardial Infarction* post-dilatación de 0 o 1. Se registraron los resultados clínicos después del IAMCEST, incluidos los de mortalidad por cualquier causa, IM e ictus. Los MACCE se definieron como los eventos de muerte, IM o ictus. Un total de 22 pacientes incluidos en este estudio habían sido incluidos ya en un estudio previo mundial del SCA después de un TAVI que no se centró en las características específicas de los pacientes con IAMCEST (3).

SUBANÁLISIS DE LA COHORTE DE ICP PRIMARIA. Se compararon las características de la intervención en los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI en los que se realizó una ICP primaria ($n = 102$) con las de un grupo de pacientes con ICP primaria (sin TAVI previo) no seleccionados (“*all comers*”) (cohorte de control). Para ello, se incluyeron también los datos de todos los pacientes con IAMCEST (sin un TAVI previo) que fueron tratados con una ICP primaria en los 15 días previos o posteriores a cada caso de IAMCEST después de un TAVI en 5 centros de gran volumen de diferentes países (1 centro por país). Esta cohorte de control estuvo formada por un total de 439 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se expresan en forma de n (%) y las variables continuas en forma de media \pm DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]). Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables numéricas se compararon con el empleo de la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney no paramétrica, según su distribución (evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se elaboraron las curvas de supervivencia para las tasas de tiempo hasta el evento mediante estimaciones de Kaplan-Meier. Los factores asociados con la mortalidad tras un IAMCEST después de un TAVI en la cohorte de ICP primaria se determinaron mediante el empleo de un modelo de regresión de Cox univariable. Se verificó el supuesto de riesgos proporcionales mediante la presentación gráfica de la supervivencia log-menos-log. Las variables para

las que el análisis univariable mostró un valor de $p \leq 0,10$ se introdujeron en una regresión de Cox multivariable, con selección escalonada (eliminación retrógrada). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos) y con el programa Prism versión 8.1.2 (GraphPad Software, San Diego, California, Estados Unidos).

RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. En la **tabla 1** se presentan las características iniciales de los pacientes y las del TAVI en la población del estudio. La media de edad de los pacientes fue de $80,3 \pm 7,7$ años, con un 50,0% de varones y una puntuación media global del *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* del $5,6 \pm 4,1\%$. Un total de 82 pacientes (69,5%) habían tenido una EC previa, y 15 pacientes (12,7%) habían sido tratados con CABG. En la coronariografía previa al TAVI no se observó ninguna lesión significativa en 41 pacientes (34,7%), y hubo una enfermedad multivaso en 50 pacientes (42,4%). Se llevó a cabo una ICP previa al TAVI en 46 pacientes (39,0%), y se alcanzó una revascularización completa en 70 pacientes (59,3%). La mayor parte de las intervenciones de TAVI (87,3%) se realizaron por vía transfemoral, y se implantaron válvulas autoexpandibles, expandibles con balón y expandibles mecánicamente en un 54,2%, 44,9% y 0,8% de los pacientes, respectivamente. Se incluyeron un total de 8 intervenciones de válvula en válvula ("valve-in-valve") (CoreValve/sistema Evolut: 6 casos; SAPIEN XT/3: 2 casos). Globalmente, las tasas de ictus, complicaciones vasculares mayores y hemorragias con peligro para la vida después del TAVI fueron del 5,1%, 9,3% y 4,2%, respectivamente. En el momento del alta, un 60,1% de los pacientes recibían tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, un 21,2% anticoagulación oral y un 17,0% un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco, mientras que en un 1,7% no se estaba utilizando ninguna medicación antitrombótica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL IAMCEST DESPUÉS DE UN TAVI. La mediana de tiempo transcurrido entre el TAVI y el IAMCEST fue de 255 días (RIC: 9 a 680 días) después del TAVI. Un total de 41 IAMCEST (34,7%) se produjeron durante el mes siguiente a la intervención de TAVI. Las características clínicas del IAMCEST después de un TAVI se resumen en la **tabla 2**. El examen del ECG reveló la presencia de un IAMCEST de cara anterior, inferior o lateral, en el 35,6%, 32,2% y 5,9% de los casos, respectivamente. La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital fue de 130 min (RIC: 60 a 260 min). Un total de 55 pacientes (46,6%) presentaba signos de insuficiencia cardíaca

TABLA 1. Características iniciales, características de la intervención de TAVI y resultados intrahospitalarios (N=118)

Variabes iniciales	
Edad, años	80,3 ± 7,7
Mujeres	59 (50,0)
IMC, kg/m ²	28,1 ± 5,5
Diabetes mellitus	41 (34,7)
Hipertensión	100 (84,7)
Dislipidemia	68 (57,6)
Tabaquismo actual	14 (11,9)
Fibrilación auricular	34 (28,8)
EPOC	17 (14,4)
FGe, ml/min	56,5 ± 24,9
EC previa	82 (69,5)
IM previo	34 (28,8)
CABG previa	15 (12,7)
EAP previa	24 (20,3)
FEVI, %	54,6 ± 13,0
Gradiente VA, mm Hg	42,1 ± 14,7
Área VA, cm ²	0,7 ± 0,2
Puntuación EuroSCORE logística, %	15,9 ± 11,7
STS-PROM, %	5,6 ± 4,1
Coronariografía previa al TAVI	
Enfermedad coronaria, vasos:	
0	41 (34,7)
1	27 (22,9)
2	25 (21,2)
3	25 (21,2)
ICP	46 (39,0)
Revascularización completa	70 (59,3)
Características de la intervención	
Abordaje transfemoral	103 (87,3)
Tipo de prótesis	
Expandible con balón	
Sapien/Sapien XT	25 (21,2)
Sapien 3	27 (22,9)
Inovare	1 (0,8)
Autoexpandible	
CoreValve	34 (28,8)
Evolut R/Pro	24 (20,3)
Portico	1 (0,8)
Acurate neo	4 (3,4)
Centera	1 (0,8)
De expansión mecánica	
Lotus	1 (0,8)
Valve-in-valve	8 (6,8)
Medicación antitrombótica al alta:	
Ninguna	2 (1,7)
TAPS	20 (17,0)
TAPD	71 (60,1)
ACO	5 (4,2)
ACO + antiagregantes plaquetarios	20 (17,0)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

ACO = anticoagulante oral; CABG = cirugía de revascularización coronaria; EAP = enfermedad arterial periférica; EC = enfermedad coronaria; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; FGe = filtración glomerular estimada; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; IMC = índice de masa corporal; STS-PROM = *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; TAPS = tratamiento antiagregante plaquetario único; TAVI = implante percutáneo de la válvula aórtica; VA = válvula aórtica.

congestiva al ingreso, entre ellos 21 pacientes (17,8%) en *shock* cardiogénico. La forma de presentación inicial fue una parada cardiaca en 13 pacientes (11,0%). Se utilizó clopidogrel como inhibidor de P2Y₁₂ en la mayor parte de los casos (55,9%), y se usaron inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa en 8 pacientes (6,8%). Un total de 102 pacientes (86,4%) fueron tratados con una ICP primaria, en 1 paciente (0,9%) se usó una trombólisis prehospitalaria, y 15 pacientes (12,7%) recibieron tratamiento médico. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria, ictus y lesión renal aguda fueron del 25,4%, 6,8% y 12,7%, respectivamente. En el momento del alta, la mayor parte de los pacientes recibían un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (62,5%) o una combinación de anticoagulación oral y tratamiento antiagregante plaquetario (31,8%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 20,6% en la subpoblación de pacientes tratados con una ICP primaria, y un 5,9% y 13,7% de los pacientes presentaron una complicación de ictus o de lesión renal aguda, respectivamente. En la **tabla 3** se presentan los datos individuales de los 15 pacientes que presentaron un IAMCEST después de un TAVI y en los que no se realizó una coronariografía. Nueve de estos pacientes (60,0%) fallecieron en el hospital. En cuatro pacientes la forma de presentación fue una parada cardiaca que no pudo reanimarse, 2 pacientes tuvieron una forma de presentación tardía del IAMCEST, en 1 paciente se consideró que había una fragilidad extrema, 1 paciente de edad avanzada y con una EC conocida no apta para una ICP presentó un IAMCEST complicado con un *shock* cardiogénico y un bloqueo auriculoventricular completo, y 1 paciente fue hospitalizado por una fractura de cadera y presentó un IAMCEST con un deterioro rápido de su estado y muerte. En los 6 otros IAMCEST aparecidos después de un TAVI no se realizó una coronariografía debido a la edad avanzada, fragilidad, forma de presentación tardía, sospecha de takotsubo o IAMCEST transitorio sin lesión coronaria significativa en la coronariografía previa al TAVI.

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN EN LOS PACIENTES CON UN IAMCEST TRATADOS CON UNA ICP PRIMARIA. En la **tabla 4** se presenta una comparación de las variables iniciales y las características clínicas del IAMCEST después de un TAVI con las del IAMCEST sin un TAVI previo. En comparación con la cohorte de control, los pacientes tratados con un TAVI eran de mayor edad (80,7 ± 7,6 años frente a 64,1 ± 12,7 años; p < 0,001) y presentaban una carga de comorbilidades muy superior, con tasas más altas de diabetes mellitus (31,4% frente a 16,6%; p < 0,001), hipertensión (83,3% frente a 50,8%; p < 0,001), EC previa (69,6% frente a 12,5%; p < 0,001) y CABG previa (13,7% frente a 1,1%; p < 0,001). En la **tabla 5** se presenta la comparación de las características

TABLA 2. Características clínicas, tratamiento y resultados intrahospitalarios del IAMCEST después de un TAVI (N=118)

Características clínicas		
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, min	130 (60-260)	
Resultados del ECG		
Cara anterior	42 (35,6)	
Cara inferior	38 (32,2)	
Cara lateral	7 (5,9)	
BRI	11 (9,3)	
Otros	20 (16,9)	
Clase de Killip		
1	63 (53,4)	
2	27 (22,9)	
3	7 (5,9)	
4	21 (17,8)	
Paro cardiaco al ingreso	13 (11,0)	
FEVI, %	44,7 ± 13,9	
Medicación antitrombótica antes del IAMCEST		
Ninguna	2 (1,7)	
TAPS	53 (44,9)	
TAPD	36 (30,5)	
ACO	10 (8,5)	
ACO + antiagregantes plaquetarios	17 (14,4)	
Tratamiento		
Tratamiento del IAMCEST		
Trombólisis prehospitalaria	1 (0,9)	
ICP primaria	102 (86,4)	
Estrategia no invasiva	15 (12,7)	
Inhibidor de P2Y₁₂		
Clopidogrel	66 (55,9)	
Prasugrel	12 (10,1)	
Ticagrelor	20 (17,0)	
Ninguno	20 (17,0)	
Anticoagulante		
Heparina no fraccionada	91 (77,1)	
Enoxaparina	3 (2,5)	
Bivalirudina	4 (3,4)	
Ninguno	20 (17,0)	
Inhibidor de GPIIb/IIIa	8 (6,8)	
Coronariografía	103 (87,3)	
Dispositivo de asistencia ventricular		
BCIA	0 (0,0)	
ECMO	2 (1,7)	
Resultados intrahospitalarios		
Muerte	30 (25,4)	
Ictus	8 (6,8)	
Fibrilación auricular	7 (5,9)	
Lesión renal aguda	15 (12,7)	
Medicación antitrombótica al alta		
Ninguna	1 (1,1)	
TAPS	3 (3,4)	
TAPD	55 (62,5)	
ACO	1 (1,1)	
ACO + antiagregantes plaquetarios	28 (31,8)	

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE.
BCIA = balón de contrapulsación intraaórtico; BRI = bloqueo de rama izquierda; ECG = electrocardiograma; ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; GP = glucoproteína; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3. Características de los pacientes que presentan un IAMCEST después de un TAVI y en los que no se realizó una coronariografía (N = 15)

Paciente	Edad, años	Sexo	Dispositivo	Tiempo tras el TAVI, días	Razón por la que no se realizó la coronariografía	Muerte durante la hospitalización
Número 1	71	Mujer	Sapien XT	569	Muerte súbita con reanimación sin éxito	Sí
Número 2	84	Mujer	Sapien XT	1391	Edad avanzada, presentación tardía	No
Número 3	70	Mujer	Sapien 3	12	Muerte súbita con reanimación sin éxito	Sí
Número 4	88	Hombre	CoreValve	680	Paciente con fragilidad	No
Número 5	78	Mujer	CoreValve	256	Presentación tardía	No
Número 6	55	Hombre	Sapien XT	3	IAMCEST transitorio y ausencia de lesiones coronarias significativas en la coronariografía previa al TAVI	No
Número 7	86	Mujer	CoreValve	847	Edad avanzada, EC grave conocida no apta para ICP, shock cardiogénico y BAV completo en el momento de la presentación inicial	Sí
Número 8	81	Mujer	Sapien 3	254	Hospitalizada por fractura de cadera; mientras estaba a la espera de cirugía sufrió un IAMCEST que le causó rápidamente la muerte	Sí
Número 9	80	Hombre	Sapien	9	Presentación tardía, hospitalizado en un centro sin capacidad de ICP, EC grave conocida no apta para IPC	Sí
Número 10	82	Mujer	CoreValve	125	Presentación tardía	Sí
Número 11	79	Mujer	Evolut	0	Sospecha de Takotsubo	No
Número 12	82	Hombre	Sapien XT	1783	Presentación tardía y lesión renal aguda	No
Número 13	85	Mujer	CoreValve	334	Fragilidad extrema e infección pulmonar	Sí
Número 14	85	Mujer	CoreValve	655	Muerte súbita con reanimación sin éxito	Sí
Número 15	75	Mujer	Evolut	1291	Muerte súbita con reanimación sin éxito	Sí

BAV = bloqueo auriculoventricular; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

de la intervención en los pacientes con y sin un TAVI previo. La proporción de coronariografías realizadas a través de una vía de acceso femoral fue muy superior en los pacientes con un TAVI previo (47,1% frente a 9,6%; $p < 0,001$). En 9 pacientes (8,8%) con un IAMCEST después de un TAVI se pasó de la vía de acceso radial a la femoral. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital fue mayor en los pacientes sin un TAVI previo (180 min [RIC: 120 a 386 min] frente a 130 min [RIC: 60 a 260 min]; $p = 0,015$), pero el tiempo puerta-balón fue un 33% mayor en los pacientes tratados previamente con un TAVI (40 min [RIC: 25 a 57 min] frente a 30 min [RIC: 25 a 35 min]; $p = 0,003$), y un 20,8% frente a un 8,6% de los pacientes tuvieron un tiempo puerta-balón de ≥ 60 min ($p = 0,005$). Los resultados obtenidos fueron similares al excluir del análisis a los pacientes con una intervención de CABG previa ($p = 0,034$). De forma análoga, el tiempo de intervención ($p < 0,001$), el tiempo de fluoroscopia ($p < 0,001$), el producto dosis-área ($p = 0,003$) y el volumen de contraste utilizado ($p = 0,008$) fueron mayores en los pacientes con un TAVI previo (figura 1). No hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta el tratamiento ni en los índices de rendimiento de la participación entre los distintos tipos de válvulas, pero la presencia de una válvula cardíaca percutánea autoexpandible (en comparación con las expandibles con balón) se asoció a un tiempo de fluoroscopia superior (20 min [RIC: 12 a 27 min] frente a 16 min [RIC: 9 a 21 min]; $p = 0,014$) (tabla 1 del suplemento). Las inyecciones no selectivas fueron más

frecuentes en los pacientes con un TAVI previo tanto para la coronaria izquierda como para la derecha ($p < 0,001$ en todos los casos), y se usaron ≥ 2 catéteres con más frecuencia para canular la arteria coronaria derecha (ACD) en los pacientes con un TAVI previo ($p = 0,015$). Las proporciones de enfermedad multivascular ($p = 0,856$), lesiones de bifurcación ($p = 0,280$), lesiones en ostium ($p = 0,128$) y calcificación ($p = 0,092$) no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin un TAVI previo. Se observó la participación de un mecanismo no aterotrombótico con más frecuencia en los pacientes con un TAVI previo (17,6% frente a 4,3%; $p < 0,001$). Se consideró que el mecanismo del IAMCEST después de un TAVI era una embolia coronaria definitiva o posible en 9 (8,8%) y 5 (4,9%) pacientes, respectivamente. La embolia coronaria estuvo relacionada con la intervención de TAVI en 12 pacientes (el mismo día de la intervención de TAVI en 10 pacientes, el día siguiente a la intervención de TAVI en 1 paciente y 8 días después del TAVI en 1 paciente) y con una endocarditis infecciosa a nivel de la bioprótesis de TAVI en 2 pacientes (figura 1 del suplemento). Se produjo una migración tardía de la válvula que causó una compresión parcial del seno de Valsalva izquierdo y del tronco coronario izquierdo por la válvula cardíaca percutánea en 1 paciente (2,4%) 70 días después del TAVI (sistema Evolut R). Se trató al paciente con una intervención de CABG sin bomba extracorpórea (de la arteria mamaria interna izquierda a la descendente anterior izquierda y de la arteria mamaria interna derecha a la marginal obtusa). Por último, no se notificó ningún caso de

IAMCEST relacionado con una estenosis significativa que se hubiera dejado sin tratar antes del TAVI, pero hubo 2 casos de trombosis del *stent* después del TAVI y se detectó 1 caso de miocardiopatía de estrés.

Se produjo un falló de la ICP con más frecuencia en los pacientes con un TAVI previo (16,5% frente a 3,9%; $p < 0,001$). Además, el uso de ≥ 2 catéteres guía, el empleo de inyección no selectiva con el catéter guía y el uso de una prolongación del catéter guía fueron más frecuentes en los pacientes con un TAVI previo ($p < 0,05$ en todos los casos). En la [tabla 2 del suplemento](#) se presentan los datos individuales de los 14 pacientes tratados con TAVI en los que se produjo un fallo de la ICP. Cuatro pacientes que presentaron un IAMCEST de cara inferior relacionado con una oclusión aguda de la ACD no fueron revascularizados al no poderse canular la ACD a pesar del empleo de múltiples catéteres (CoreValve/sistema Evolut R: $n = 3$; Sapien XT: 1 paciente). Otro paciente con un sistema valvular Evolut R que presentó una estenosis del tronco coronario izquierdo no fue revascularizado tampoco al no poderse canular el tronco coronario izquierdo. No se logró superar la lesión con la guía (sin relación directa con la válvula cardiaca percutánea) en 4 pacientes, incluido 1 con una embolia coronaria relacionada con la intervención de TAVI. No hubo restablecimiento del flujo en 3 pacientes y se registró 1 caso de perforación coronaria sin taponamiento cardiaco. Por último, 1 paciente falleció durante la intervención antes de que se completara la ICP.

RESULTADOS CLÍNICOS TARDÍOS. En la [tabla 3 del suplemento](#) se presentan los resultados clínicos tardíos en la cohorte completa de pacientes con un IAMCEST después de un TAVI. Un total de 50 pacientes (42,4%) habían fallecido tras una mediana de seguimiento de 7 meses (RIC: 1 a 21 meses) después del TAVI. Globalmente, las tasas de muerte, ictus, IM y MACCE tras el IAMCEST fueron de 34,1 por 100 años-persona (A-P), 6,0 por 100 A-P, 4,9 por 100 A-P y 46,9 por 100 A-P, respectivamente ([figura 2](#)). Los resultados clínicos tardíos en la subpoblación de pacientes con un IAMCEST después de un TAVI que fueron tratados con una ICP primaria se muestran en la [tabla 3 del suplemento](#). Globalmente, las tasas de muerte, ictus, IM y MACCE tras el IAMCEST fueron de 28,1 por 100 A-P, 4,8 por 100 A-P, 4,4 por 100 A-P y 38,5 por 100 A-P, respectivamente. Los factores asociados a un aumento del riesgo de mortalidad tras un IAMCEST después de un TAVI en la cohorte de ICP primaria se presentan en la [tabla 6](#). En el análisis multivariable, la filtración glomerular estimada < 60 ml/min (*hazard ratio* [HR]: 3,02, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42 a 6,43; $p = 0,004$), la clase de Killip ≥ 2 (HR: 2,74; IC del 95%: 1,37 a 5,49; $p = 0,004$) y el fallo de la ICP (HR: 3,23; IC del 95%: 1,42 a 7,31; $p = 0,005$) determinaban un ries-

TABLA 4. Comparación de las variables iniciales, las características clínicas y el tratamiento en el IAMCEST después de un TAVI frente al IAMCEST sin TAVI previo, tratados con ICP primaria

	IAMCEST después de un TAVI (cohorte de ICP primaria) (n = 102)	IAMCEST sin TAVI previo (n = 439)	Valor de p
VARIABLES INICIALES			
Edad, años	80,7 \pm 7,6	64,1 \pm 12,7	< 0,001
Mujeres	47 (46,1)	105 (23,9)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,6 \pm 5,1	25,2 \pm 4,9	< 0,001
Diabetes mellitus	32 (31,4)	73 (16,6)	< 0,001
Hipertensión	85 (83,3)	223 (50,8)	< 0,001
Dislipidemia	60 (58,8)	169 (38,5)	< 0,001
Tabaquismo	14 (13,7)	178 (40,5)	< 0,001
Fibrilación auricular	26 (25,5)	24 (5,5)	< 0,001
EPOC	15 (14,7)	20 (4,6)	< 0,001
FGe, ml/min	58,3 \pm 25,2	81,7 \pm 24,9	< 0,001
EC previa	71 (69,6)	55 (12,5)	< 0,001
IM previo	29 (28,4)	44 (10,0)	< 0,001
CABG previa	14 (13,7)	5 (1,1)	< 0,001
EAP previa	23 (22,5)	20 (4,6)	< 0,001
Características clínicas			
Resultados del ECG			< 0,001
Cara anterior	38 (37,3)	165 (37,6)	
Cara inferior	35 (34,3)	227 (51,7)	
Cara lateral	5 (4,9)	30 (6,8)	
BRI	8 (7,8)	3 (0,7)	
Otros	16 (15,7)	14 (3,2)	
Clase de Killip			< 0,001
1	57 (55,9)	352 (80,2)	
2	23 (22,5)	43 (9,8)	
3	7 (6,9)	9 (2,0)	
4	15 (14,7)	35 (8,0)	
Parada cardiaca al ingreso	10 (9,8)	26 (5,9)	0,157
FEVI, %	44,7 \pm 14,1	48,3 \pm 11,8	0,038
Medicación antitrombótica antes del IAMCEST			< 0,001
Ninguna	2 (2,0)	340 (77,5)	
TAPS	48 (47,1)	74 (16,9)	
TAPD	31 (30,4)	4 (0,9)	
ACO	8 (7,8)	17 (3,9)	
ACO + antiagregantes plaquetarios	13 (12,7)	4 (0,9)	
Tratamiento del IAMCEST			
Inhibidor de P2Y ₁₂			< 0,001
Clopidogrel	59 (57,8)	181 (41,2)	
Prasugrel	12 (11,8)	33 (7,5)	
Ticagrelor	20 (19,6)	217 (49,4)	
Ninguno	11 (10,8)	8 (1,8)	
Anticoagulante			< 0,001
Heparina no fraccionada	84 (82,4)	413 (94,1)	
Enoxaparina	2 (2,0)	20 (4,6)	
Bivalirudina	2 (2,0)	5 (1,1)	
Ninguno	14 (13,7)	1 (0,2)	
Inhibidor de GPIIb/IIIa	8 (7,8)	67 (15,3)	0,051
Dispositivo de asistencia circulatoria	2 (2,0)	17 (3,9)	0,345
Los valores corresponden a media \pm DE o n (%). Abreviaturas como en las tablas 1 y 2 .			

TABLA 5. Comparación de las características de la intervención en el IAMCEST después de un TAVI (cohorte de ICP primaria) frente al IAMCEST sin TAVI previo

	IAMCEST después de un TAVI (cohorte de ICP primaria) (n = 102)	IAMCEST sin TAVI previo (n = 439)	Valor de p
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, min	130 (60-260)	180 (120-386)	0,015
Tiempo de puerta a balón, min	40 (25-57)	30 (25-35)	0,003
Vía de acceso arterial			< 0,001
Radial	54 (52,9)	397 (90,4)	
Femoral	48 (47,1)	42 (9,6)	
Tronco coronario izquierdo			
Uso de ≥ 2 catéteres	6 (5,9)	18 (4,1)	0,431
Inyección no selectiva	23 (22,5)	5 (1,1)	< 0,001
Arteria coronaria derecha			
Uso de ≥ 2 catéteres	11 (10,8)	20 (4,6)	0,015
Inyección no selectiva	25 (24,5)	14 (3,2)	< 0,001
Tiempo de intervención, min	46 (37-69)	36 (25-49)	< 0,001
Tiempo de fluoroscopia, min	18,3 (10,1-24,5)	10,1 (6,4-16,0)	< 0,001
Producto dosis-área, cGy × cm ²	7609 (3600-13.500)	4637 (2741-7781)	0,003
Volumen de contraste, ml	170 (120-130)	146 (110-185)	0,008
Complicación hemorrágica	7 (6,9)	36 (8,2)	0,653
Resultados angiográficos			
Número de vasos sanguíneos afectados			0,856
0	3 (2,9)	10 (2,3)	
1	59 (57,8)	245 (55,8)	
2	27 (26,5)	114 (26,0)	
3	13 (12,8)	70 (15,9)	
Lesión culpable			< 0,001
TCI	9 (8,8)	6 (1,4)	
DAI	38 (37,3)	176 (40,1)	
CXI	12 (11,8)	57 (13,0)	
ACD	32 (31,4)	187 (42,6)	
AMID	1 (1,0)	0 (0,0)	
IVS	4 (3,9)	3 (0,7)	
Ninguno	6 (5,9)	10 (2,3)	
Mecanismo de aterotrombosis	84 (82,4)	420 (95,7)	< 0,001
Otros mecanismos			
Trombosis de stent	2 (2,0)	3 (0,7)	
Reestenosis en el stent	0 (0,0)	2 (0,5)	
DACE	0 (0,0)	2 (0,5)	
Espasmo coronario	0 (0,0)	1 (0,2)	
Embolia definitiva	9 (8,8)	1 (0,2)	
Embolia posible	5 (4,9)	0 (0,0)	
Migración valvular tardía	1 (1,0)	0 (0,0)	
Miocardiopatía de estrés	1 (1,0)	10 (2,3)	
Grado de flujo TIMI			0,016
0	56 (54,9)	298 (67,9)	
1	11 (10,8)	24 (5,5)	
2	19 (18,6)	46 (10,5)	
3	16 (15,7)	71 (16,2)	
% de estenosis	94,2 ± 11,6	96,8 ± 7,0	0,039
Bifurcación	14 (13,7)	80 (18,2)	0,280
Lesión en ostium	20 (19,6)	60 (13,7)	0,128
Calcificaciones	19 (18,6)	54 (12,3)	0,092
Trombo	79 (77,5)	360 (82,0)	0,290
Coronariografía sin intentar una ICP	17 (16,7)	25 (5,7)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

go superior de muerte. En la tabla 4 del suplemento se presenta una comparación de los resultados clínicos en el IAMCEST después de un TAVI con los del IAMCEST sin un TAVI previo. Tanto los resultados intrahospitalarios como los resultados tardíos fueron peores en los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI, con un aumento de la incidencia de muerte ($p < 0,001$), ictus ($p = 0,008$) y MACCE ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en el que se han determinado las características clínicas, los mecanismos y los resultados en el IAMCEST después de un TAVI, y sus principales resultados pueden resumirse de la siguiente forma: 1) alrededor de una tercera parte de los eventos de IAMCEST aparecidos después de un TAVI se produjeron en un plazo de pocos meses tras la intervención, y se observó la participación de un mecanismo no aterotrombótico (embolia coronaria, migración tardía de la prótesis) en ~15% de los casos; 2) aproximadamente un 85% de los pacientes fueron tratados con una ICP primaria; 3) en los pacientes con una ICP primaria, el TAVI previo se asoció a un tiempo puerta-balón más prolongado y a una tasa muy superior de fallos de la ICP, debido en parte a los problemas de acceso coronario específicos de la población tratada con un TAVI; y 4) los resultados clínicos intrahospitalarios y tardíos tras un IAMCEST después de un TAVI fueron malos (tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 25% y 33%, respectivamente), y el fallo de la ICP determinó un aumento del riesgo (**ilustración central**).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIALES Y CARACTERÍSTICAS DEL IAMCEST. La población de nuestro estudio la formaron pacientes de riesgo intermedio o alto que presentaron un IAMCEST después de un TAVI. A diferencia de los pacientes incluidos en registros previos de TAVI (1), los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI presentaron tasas superiores de EC previa (70% frente a ~50%) y de ICP en el estudio diagnóstico previo al TAVI (39% frente a ~25%) (1). De hecho, anteriormente se ha detectado ya que los antecedentes de EC y de ICP previa al TAVI constituyen factores predictivos independientes para el SCA después de un TAVI (2,4). Además, las características de la población del estudio fueron muy diferentes de las descritas en los registros generales de IAMCEST (12,13), con una media de edad de ~80 años y un 50% de mujeres. Además, las tasas de hipertensión, diabetes mellitus, MI previo y CABG previa (todas ellas frecuentes en los pacientes tratados con un TAVI) fueron más altas que las descritas en pacientes con un IAMCEST sin antecedentes previos de TAVI (12-14). Ello comportaba una carga de comorbilidad muy superior en los

pacientes con un IAMCEST después de un TAVI tratados con una ICP primaria en comparación con las series históricas de IAMCEST y con la cohorte de control sin TAVI.

Es de destacar que los pacientes que presentaron un IAMCEST después de un TAVI se encontraban con frecuencia en una situación clínica inestable al ingreso, con un 47%, 18% y 11% de la población del estudio con signos de congestión, *shock* cardiogénico y parada cardiaca, respectivamente. Esta observación contrasta con las características observadas en pacientes con IAMCEST no seleccionados (12-14) y es probable que esté relacionada con la edad avanzada y las múltiples comorbilidades de los pacientes tratados con un TAVI. Mientras que < 5% de los pacientes con IAMCEST no seleccionados presentan un bloqueo de rama izquierda del haz en el ECG inicial (14,15), esto se observó tan solo en un 8% de la población de nuestro estudio, y hubo un ritmo de marcapasos en un 3% de los pacientes. Las alteraciones de la conducción cardíaca, que continúan siendo la complicación más frecuente del TAVI (16), pueden dificultar el diagnóstico de un IAMCEST, y ello puede conducir a un retraso significativo en el tratamiento. En la actualidad se recomienda el empleo de prasugrel y ticagrelor con preferencia al de clopidogrel como tratamiento de inicio de inhibición de P2Y₁₂ en los pacientes con IAMCEST a los que se practica una ICP primaria (17,18). En cambio, la mayor parte de los pacientes del presente estudio fueron tratados con clopidogrel. Es probable que el posible aumento del riesgo hemorrágico en los pacientes con un TAVI previo, la proporción significativa de pacientes tratados con un anticoagulante oral a largo plazo (~20%) y la contraindicación del empleo de prasugrel a edades superiores a los 75 años expliquen esta discrepancia.

CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DEL IAMCEST DESPUÉS DE UN TAVI.

La coronariografía y la ICP se llevan a cabo generalmente en un 99% y 90% de los pacientes con IAMCEST, respectivamente (12). En el presente estudio, la proporción de pacientes en los que no se realizó una coronariografía o una ICP fue notablemente elevada (13% y 27%, respectivamente), y estos resultados son coherentes con los de estudios previos sobre el SCA después de un TAVI (3,4). La decisión de no realizar una coronariografía se basó en que la reanimación no tuvo éxito, en situaciones médicas críticas con alteración del estado general o una carga de comorbilidad elevada, y en la presentación tardía. De hecho, la realización de la coronariografía y de la ICP es menos probable a medida que avanza la edad de los pacientes (5), y es frecuente que los pacientes ancianos estén infrarrepresentados en los registros de IAMCEST (12-14). Así pues, la edad avanzada junto con la carga de comorbilidad elevada de los pacientes que son tratados actualmente con un TAVI explicarían probablemente la tasa elevada de tratamiento médico en

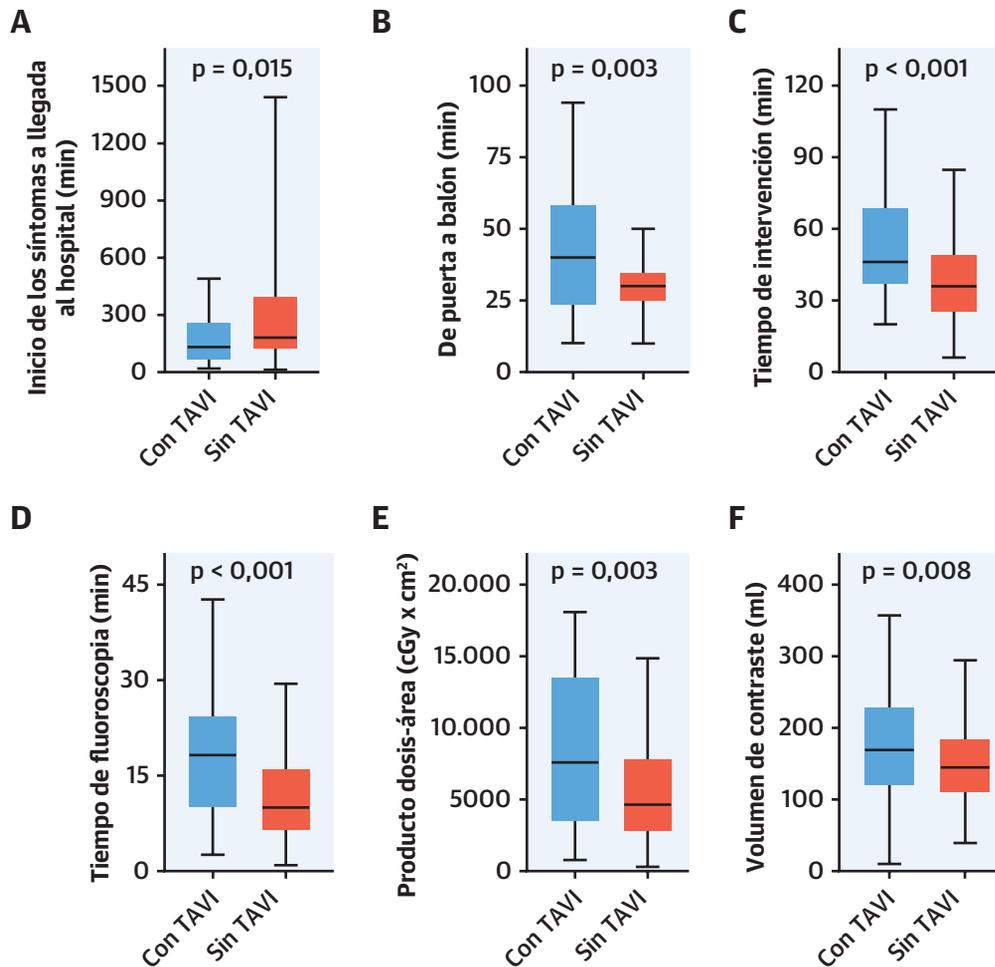
TABLA 5. Continuación

	IAMCEST después de un TAVI (cohorte de ICP primaria) (n = 102)	IAMCEST sin TAVI previo (n = 439)	Valor de p
Razón por la que no se intentó la ICP			
CABG de extrema urgencia	1 (1,0)	5 (1,1)	
MINOCA	6 (5,9)	10 (2,3)	
DACE	0 (0,0)	1 (0,2)	
Espasmo coronario	0 (0,0)	1 (0,2)	
Carga trombótica alta con grado de flujo TIMI 3	2 (2,0)	3 (0,7)	
Lesión distal	4 (3,9)	0 (0,0)	
Contraindicación absoluta para el tratamiento antiagregante plaquetario	1 (1,0)	0 (0,0)	
ICP tardía*	1 (1,0)	1 (0,2)	
IAMCEST evolucionado (> 12 h) †	2 (2,0)	2 (0,5)	
Parada cardiaca con disociación electromecánica	0 (0,0)	2 (0,5)	
Características de la IPC			
Uso de ≥ 2 catéteres guía izquierdos	4 (7,7)	5 (2,2)	0,042
Uso de ≥ 2 catéteres guía derechos	6 (20,0)	13 (7,1)	0,022
Inyección no selectiva	18 (21,2)	10 (2,4)	< 0,001
Extensión de catéter guía	9 (10,6)	15 (3,6)	0,006
Trombectomía	17 (20,0)	136 (32,9)	0,019
Pre dilatación	58 (68,2)	255 (61,6)	0,249
Balón de corte	1 (1,2)	1 (0,2)	0,214
Aterectomía por rotablación	1 (1,2)	1 (0,2)	0,214
Número de stents implantados	0,9 ± 0,8	1,4 ± 0,8	< 0,001
Longitud del stent, mm	24,4 ± 12,2	31,7 ± 18,7	< 0,001
Diámetro del stent, mm	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,906
Dispositivo utilizado			< 0,001
SFA	50 (58,8)	322 (77,8)	
SMSR	8 (9,4)	73 (17,6)	
BFA	3 (3,5)	1 (0,2)	
ABAS	10 (11,8)	10 (2,4)	
Ninguno	14 (16,5)	8 (1,9)	
Grado de flujo TIMI posdilatación			< 0,001
0	11 (13,0)	7 (1,7)	
1	3 (3,5)	6 (1,5)	
2	3 (3,5)	25 (6,0)	
3	68 (80,0)	376 (90,8)	
Fallo de la ICP	14 (16,5)	16 (3,9)	< 0,001
Razón del fallo de la ICP			
No se logra canular el ostium coronario	5 (5,9)	0 (0,0)	
No se logra atravesar la lesión	4 (4,7)	2 (0,5)	
Ausencia de reanudación del flujo	3 (3,5)	12 (2,9)	
Perforación coronaria	1 (1,2)	2 (0,5)	
Muerte durante la intervención	1 (1,2)	0 (0,0)	
Revascularización completa	51 (60,0)	297 (71,7)	0,032
Revascularización de lesión culpable solamente	74 (87,1)	385 (93,0)	0,068

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. * Casos en los que se pospuso la ICP debido a lo observado en la coronariografía. † IAMCEST con dolor torácico que evoluciona durante más de 12 horas con una onda Q profunda.

ABAS = angioplastia con balón antiguo simple; ACD = arteria coronaria derecha; AMID = arteria mamaria interna derecha; BFA = balón farmacológico; CXI = circunfleja izquierda; DACE = disección arterial coronaria espontánea; DAI = descendente anterior izquierda; IVS = injerto de vena safena; MINOCA = infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas; SFA = stent farmacológico; SMSR = stent metálico sin recubrimiento; TCI = tronco coronario izquierdo; TIMI = *Thrombosis in Myocardial Infarction*; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

FIGURA 1. Comparación entre los pacientes con TAVI y los pacientes sin TAVI por lo que respecta a la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, el tiempo entre puerta y balón, el tiempo de intervención, el tiempo de fluoroscopia, el producto dosis-área y el volumen de contraste empleado



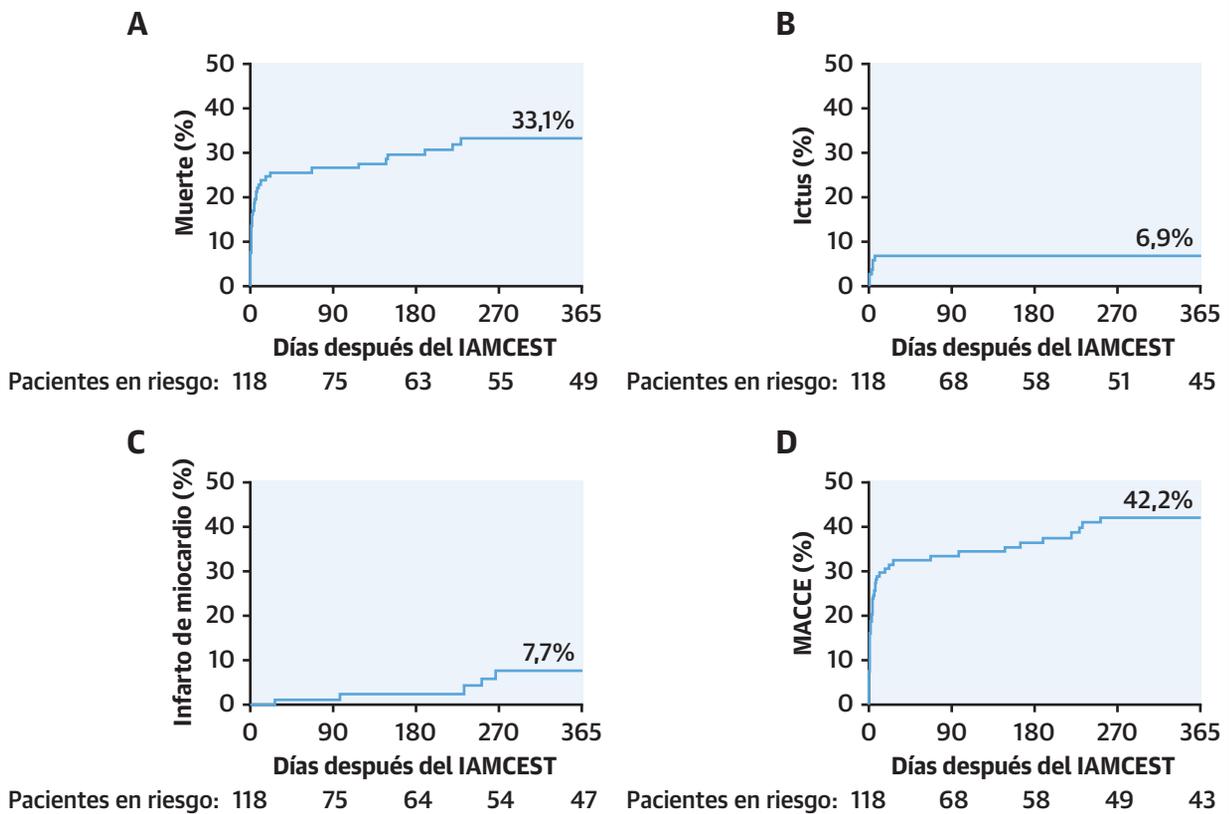
(A) Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital; (B) tiempo entre puerta y balón; (C) tiempo de intervención; (D) tiempo de fluoroscopia; (E) producto dosis-área; (F) volumen de contraste. Las **cajas** corresponden a la mediana y rango intercuartílico, y los **bigotes** indican los límites superior e inferior con la exclusión de los valores extremos (estilo de Tukey). TAVI = implante percutáneo de la válvula aórtica.

vez del uso de una estrategia invasiva. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la baja tasa de uso de intervenciones invasivas en esta población.

Se consideró que una embolia coronaria fue la responsable del IAMCEST en una proporción significativa (14%) de los casos, y la mitad de ellos no fueron tratados con revascularización (porque no se intentó la revascularización o porque fracasó la ICP). La falta de unos criterios sólidos para establecer un diagnóstico definitivo de embolia coronaria (11) y la mayor probabilidad de un evento de IAMCEST en un plazo de pocos meses tras el TAVI plantean la cuestión de una posible infravaloración de la frecuencia real de este mecanismo en el IAMCEST después de un TAVI. Serán necesarios nuevos estudios con exploraciones de imagen intracoronaria y exámenes

anatomopatológicos del trombo realizados de forma sistemática, para determinar mejor la incidencia de la embolia coronaria en el IAMCEST después de un TAVI. En el presente estudio se identificó un caso de migración tardía de la válvula que comprimía el tronco coronario izquierdo y que requirió una CABG. La oclusión coronaria tardía es una complicación rara del TAVI (incidencia de un 0,22%) que se produce con mayor frecuencia tras las intervenciones de *valve-in-valve* (en especial con las válvulas percutáneas autoexpandibles) y se asocia a una mortalidad intrahospitalaria elevada (19). La migración valvular tardía puede haber intervenido también en algunos pacientes con un IAMCEST temprano después de un TAVI, que fallecieron antes de que se realizara una coronariografía.

FIGURA 2. Curvas de Kaplan-Meier para los eventos clínicos tras un IAMCEST aparecido después de un TAVI (cohorte completa)



(A) Muerte por cualquier causa; (B) ictus; (C) infarto de miocardio; (D) evento cardiovascular adverso mayor (MACCE). IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica.

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN EN EL IAMCEST DESPUÉS DE UN TAVI.

Los tiempos transcurridos hasta el tratamiento constituyen un índice sencillo de la calidad de la asistencia en el IAMCEST, y su reducción se ha asociado a una disminución significativa del daño miocárdico y una mejora de los resultados clínicos (17,20). En el presente estudio, la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital fue menor en los pacientes con un TAVI previo, y es probable que esto se explique por la mayor tendencia de los pacientes con un TAVI a acudir al hospital (carga de comorbilidad elevada). Por otro lado, la media de tiempo puerta-balón fue un 33% superior en los pacientes con un TAVI previo. Además, se observaron también tasas más elevadas de inyección no selectiva, necesidad de ≥ 2 catéteres para la canulación de los *ostia* coronarios y uso de prolongación del catéter guía en los pacientes que presentaron un IAMCEST después de un TAVI. Todos estos aspectos constituyen una evidencia indirecta de la mayor complejidad que se da cuando una ICP de urgencia debe realizarse en un paciente con un IAMCEST al que se ha practicado anteriormente un TAVI. Es probable que

esto contribuyera a producir el aumento de los tiempos de ICP y que afectara negativamente a los resultados clínicos del IAMCEST después de un TAVI. Además, la decisión de realizar una ICP primaria puede haberse retrasado en algunos casos a causa de la elevada carga de morbilidad y de la forma de presentación clínica atípica.

La tasa de fallos de la ICP fue muy superior en los pacientes con un TAVI previo (~15%) en comparación con la cohorte de control (sin TAVI) (4%) y fue notablemente más alta que la tasa del 6% que generalmente se describe en los pacientes con un ICP primaria no seleccionados (13). La causa del fallo de la ICP estuvo directamente relacionada con la prótesis percutánea en la mitad de los pacientes, debido principalmente a los problemas de acceso coronario. Es de destacar que la complejidad de las lesiones fue similar en los pacientes con y sin un TAVI previo (según indica la proporción similar de casos con afectación de múltiples vasos, lesiones de bifurcación, lesiones en *ostium* y calcificaciones). Esta observación respalda también la hipótesis de que el aumento del tiempo de revascularización y la mayor proporción de casos de fallo de la ICP en los pacientes con un TAVI previo no

TABLA 6. Factores asociados a la muerte tras un IAMCEST aparecido después de un TAVI (cohorte de ICP primaria)

	Modelo univariable		Modelo multivariable	
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
Edad (por 1 año de aumento)	1,00 (0,96-1,04)	0,948	-	-
Mujeres	1,01 (0,52-1,96)	0,980	-	-
Diabetes mellitus	1,39 (0,72-2,70)	0,329	-	-
Hipertensión	1,03 (0,43-2,47)	0,948	-	-
FGe < 60 ml/min	2,88 (1,35-6,11)	0,006	3,02 (1,42-6,43)	0,004
EPOC	0,98 (0,42-2,27)	0,964	-	-
Fibrilación auricular	0,85 (0,40-1,80)	0,674	-	-
EC previa	1,05 (0,51-2,16)	0,904	-	-
EAP previa	1,99 (0,99-4,01)	0,053	-	-
VCP autoexpandible (frente a expandible con balón o mecánicamente)	0,98 (0,51-1,85)	0,937	-	-
IAMCEST de cara anterior (frente a otra localización)	1,42 (0,75-2,72)	0,285	-	-
Clase de Killip ≥ 2	2,56 (1,29-5,07)	0,007	2,74 (1,37-5,49)	0,004
Mecanismo no aterotrombótico	0,66 (0,26-1,71)	0,393	-	-
Tiempo de puerta a balón > 60 min	2,10 (0,81-5,44)	0,125	-	-
Fallo de la ICP	2,70 (1,22-5,99)	0,015	3,23 (1,42-7,31)	0,005

VCP = válvula cardiaca percutánea; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

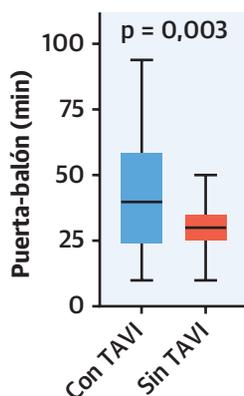
estuvieron relacionados con diferencias en la complejidad de las lesiones, sino más bien con un factor extrínseco (dificultades de acceso coronario debidas a la interacción entre la válvula cardiaca percutánea y los ostia coronarios en este caso). Se ha propuesto el empleo de una vía de acceso femoral para facilitar la ICP después de un TAVI (21). En el presente estudio, se optó por este abordaje en la mitad de los casos, y un uso amplio de la vía de acceso femoral podría contribuir a reducir el tiempo puerta-balón y la tasa de fallos de la ICP en los pacientes que presentan un IAMCEST después de un TAVI. Además, un mejor conocimiento de las posibles dificultades de canulación coronaria a causa de la presencia de una válvula cardiaca percutánea, así como de técnicas para facilitar el acceso coronario, podría mejorar la eficiencia de la ICP y los resultados clínicos en los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI. El hecho de que muchos pacientes con un IAMCEST después de un TAVI puedan ser remitidos y tratados en centros sin experiencia en TAVI resalta también la importancia de establecer recomendaciones claras y prácticas estandarizadas en este contexto.

En este estudio, el fallo de la ICP debido a que no se pudo canular la arteria coronaria se dio en 5 pacientes. Los dispositivos CoreValve/Evolut supusieron un 49% del total de válvulas cardiacas percutáneas implantadas, pero un 80% de los fallos de la ICP se dieron en pacientes con estos dispositivos. De igual modo, la lesión culpable

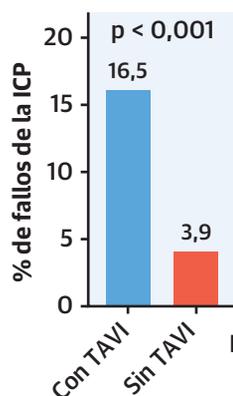
ILUSTRACIÓN CENTRAL Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST después de un implante percutáneo de válvula aórtica

IAMCEST después de TAVI

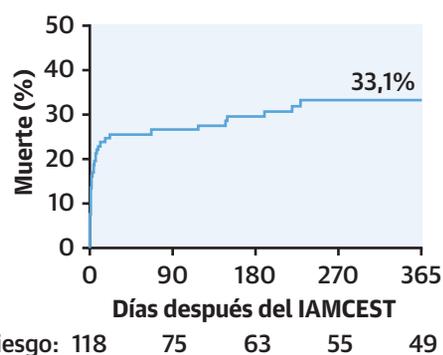
• Tiempo puerta-balón un 33% superior



• Tasa de fallos de la IPC 4 veces superior



• Resultados clínicos desfavorables



Faroux, L. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(17):2187-99.

(Panel izquierdo) Tiempo de puerta a balón (pacientes con ICP primaria con TAVI y sin TAVI); (panel central) Tasa de fallos de la ICP (pacientes con ICP primaria con TAVI y sin TAVI); (panel derecho) Curva de tiempo hasta el evento para la mortalidad por cualquier causa (pacientes con un IAMCEST después de un TAVI, cohorte completa). IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica.

se encontraba en la ACD en el 31% de los casos, pero un 80% de los fallos de canulación se produjeron en la ACD. Esta observación, junto con la tasa elevada de inyección no selectiva, la necesidad frecuente de ≥ 2 catéteres guía para canular adecuadamente la ACD y el mayor tiempo de fluoroscopia en los pacientes con dispositivos autoexpandibles, sugiere también un aumento de las dificultades de acceso coronario mediante este tipo de sistemas valvulares autoexpandibles, en especial para la canulación de la ACD (6,22,23). Sin embargo, esto debe interpretarse con precaución dado el bajo número de eventos que se produjeron. Por último, la tasa relativamente elevada de alteraciones de la conducción cardíaca después del TAVI (16), junto con su repercusión clínica negativa (24), ha llevado a algunos operadores a reducir al mínimo la profundidad del implante (25). La profundidad del implante es también un factor determinante importante de los problemas de acceso coronario después de un TAVI (23), y para la ubicación óptima del implante debe tenerse en cuenta tanto el riesgo de alteraciones de la conducción cardíaca como el acceso coronario después del TAVI, en especial en los pacientes de bajo riesgo tratados con un TAVI, en los que hay una esperanza de vida más prolongada.

RESULTADOS CLÍNICOS DEL IAMCEST DESPUÉS DE UN TAVI.

En comparación con los datos de los registros de IAMCEST (12-14), los pacientes que presentaron un IAMCEST después de un TAVI mostraron una tasa muy superior de eventos adversos y una mortalidad tanto intrahospitalaria como tardía muy elevada. Además, estos resultados fueron peores que los observados en los pacientes ancianos que presentan un SCA (5). Esta discrepancia puede explicarse por varios factores. En primer lugar, el tiempo puerta-balón prolongado, junto con las tasas muy elevadas de fallo de la ICP: El fallo de la ICP mostró una asociación intensa con la mortalidad tras el IAMCEST, y se observó también una tendencia al aumento del riesgo de muerte en los pacientes con un tiempo puerta-balón más largo. En segundo lugar, las características clínicas de los pacientes tratados actualmente con un TAVI (pacientes de edad avanzada con una carga de comorbilidad elevada) y con alteraciones del ventrículo izquierdo asociadas a la estenosis aórtica pueden haber contribuido también a producir un peor resultado en comparación con los pacientes con SCA/IAMCEST no seleccionados. La proporción elevada de pacientes con un IAMCEST después de un TAVI que se encuentran en un estado clínico inestable, junto con la repercusión negativa de la clase de Killip ≥ 2 , respalda esta última hipótesis. Por último, otros mecanismos fisiopatológicos, como la embolia coronaria y la migración tardía de la válvula (que causa una oclusión coronaria tardía), podrían haber complicado la revascularización o haber conducido a una

muerte rápida en algunos casos. En el presente estudio, no se observó una repercusión importante del mecanismo no aterotrombótico en los resultados, pero sería necesaria una muestra de mayor tamaño para demostrar una posible asociación entre el mecanismo fisiopatológico y los resultados clínicos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio se llevó a cabo en pacientes de riesgo intermedio a alto, y es posible que los resultados no sean aplicables a las poblaciones de menor riesgo tratadas con TAVI. Se observó que la embolia coronaria fue la causante del IAMCEST en una proporción significativa de pacientes, pero esta entidad adolece de una falta de consenso en cuanto a su definición, y en este estudio no se dispuso de ningún comité de validación (“adjudicación”) de los eventos. La cohorte de control se obtuvo en un grupo seleccionado de centros. Sin embargo, los resultados de la ICP primaria en los pacientes no seleccionados (no tratados con TAVI) se obtuvieron durante el mismo período de tiempo que en los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI y fueron similares a los descritos en otros estudios contemporáneos del IAMCEST (12,13), lo cual sugiere una representatividad apropiada de este grupo de control.

CONCLUSIONES

El IAMCEST después de un TAVI es un evento raro, pero se asocia a un muy mal pronóstico clínico intrahospitalario y a medio plazo. Se observó un tiempo puerta-balón más prolongado y la tasa más elevada de fallos de la ICP en los pacientes tratados con TAVI, debido en parte a los problemas de acceso coronario en la población con TAVI, y el fallo de la ICP mostró una asociación intensa con un aumento del riesgo de mortalidad. Estos resultados resaltan la urgente necesidad de un mejor conocimiento de las dificultades de canulación coronaria y las técnicas para aumentar el acceso coronario y mejorar las tasas de éxito de la ICP y los resultados clínicos en esta población. Además, serán necesarios nuevos estudios para determinar mejor el papel de los mecanismos no aterotrombóticos (embolia coronaria, migración tardía de la válvula) en los pacientes con un IAMCEST después de un TAVI.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Faroux ha recibido financiación para formación especializada del Institut Servier y la Association Régionale de Cardiologie de Champagne-Ardenne (ARCCA); y ha recibido subvenciones de investigación de Biotronik, Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Abdel-Wahab ha sido consultor de Boston Scientific y Medtronic. El Dr. Windecker ha recibido subvenciones para investigación y formación de Abbott, Amgen, BMS, Bayer, Boston Scientific, Biotronik, Cardinal Health, CardioValve, CSL Behring, Daiichi-Sankyo, Edwards Lifesciences, Johnson & Johnson, Medtronic, Querbet, Polares, Sanofi, Terumo y

Sinomed. El Dr. Auffret ha recibido pagos por conferencias de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Trillo-Nouche ha sido mentor de Boston Scientific y Medtronic. El Dr. Toggweiler ha sido consultor y mentor de Abbott, Boston Scientific, Biosensors y Medtronic. El Dr. Tarantini ha recibido pagos por conferencias de Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Gada y Medtronic. El Dr. Saia ha formado parte de consejos asesores de Abbott, Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Durand ha sido consultor de Edwards Lifesciences. El Dr. Asmarats ha sido mentor de Abbott. El Dr. Nejari ha sido mentor de Abbott y Boston Scientific. El Dr. Muntané-Carol ha recibido una subvención de la Fundación Alfonso Martín Escudero (Madrid, España). El Dr. Mangieri ha recibido una subvención institucional de Boston Scientific. El Dr. Rodés-Cabau ha recibido subvenciones de investigación institucionales de Edwards Lifesciences, Medtronic y Boston Scientific; y es titular de la Cátedra de Investigación "Fondation Famille Jacques Larivière" para el desarrollo de intervenciones para patología cardíaca estructural. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Josep Rodés-Cabau, Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, 2725 Chemin Ste-Foy, Québec City, Québec G1V4G5, Canadá. Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca. Twitter: @IUCPQ.

PERSPECTIVAS

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

Los eventos de IAMCEST se producen generalmente en un plazo de pocos meses después del TAVI, y en un ~15% de los casos intervienen en ellos mecanismos no aterotrombóticos. El tiempo puerta-balón más prolongado y la tasa más elevada de fallos de la ICP pueden atribuirse en parte a las dificultades de acceso coronario que se dan de manera específica en el contexto de un TAVI, y el fallo de la ICP se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para desarrollar mejores técnicas para el acceso coronario y mejorar los resultados clínicos en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. Coronary artery disease and transcatheter aortic valve replacement: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:362-72.
- Vilalta V, Asmarats L, Ferreira-Neto AN, et al. Incidence, clinical characteristics, and impact of acute coronary syndrome following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:2523-33.
- Faroux L, Munoz-Garcia E, Serra V, et al. Acute coronary syndrome following transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008620.
- Mentias A, Desai MY, Saad M, et al. Incidence and outcomes of acute coronary syndrome after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:938-50.
- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149:67-73.
- Couture T, Faroux L, Junquera L, et al. Interaction between self-expanding transcatheter heart valves and coronary ostia: an angiographically based analysis of the Evolut R/Pro valve system. *J Invasive Cardiol* 2020;32:123-8.
- Faroux L, Couture T, Guimaraes C, et al. Interaction between balloon-expandable valves and coronary ostia: angiographic analysis and impact on coronary access. *J Invasive Cardiol* 2020;32:235-42.
- Saia F, Palmerini T, Compagnone M, et al. Coronary artery disease and reasonably incomplete coronary revascularization in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;95:19-27.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized end point definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618-51.
- Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, et al. Coronary embolus: an underappreciated cause of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:172-80.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908-19.
- Rathod KS, Jain AK, Firoozi S, et al. Outcome of inter-hospital transfer versus direct admission for primary percutaneous coronary intervention: an observational study of 25,315 patients with ST-elevation myocardial infarction from the London Heart Attack Group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:948-57.
- Park J, Choi KH, Lee JM, et al. Prognostic implications of door-to-balloon time and onset-to-door time on mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012188.
- Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110:366-78.
- Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-69.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
- Jabbour RJ, Tanaka A, Finkelstein A, et al. Delayed coronary obstruction after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1513-24.

- 20.** Foo CY, Bonsu KO, Nallamothu BK, et al. Coronary intervention door-to-balloon time and outcomes in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart* 2018;104:1362-9.
- 21.** Yudi MB, Sharma SK, Tang GHL, Kini A. Coronary angiography and percutaneous coronary intervention after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1360-78.
- 22.** Ochiai T, Chakravarty T, Yoon SH, et al. Coronary access after TAVR. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:693-705.
- 23.** Barbanti M, Costa G, Picci A, et al. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement: the RE-ACCESS study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:2542-55.
- 24.** Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020;41:2771-81.
- 25.** Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, et al. Minimizing permanent pacemaker following repositionable self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:1796-807.

PALABRAS CLAVE síndrome coronario agudo, mortalidad, intervención coronaria percutánea, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, implante percutáneo de válvula aórtica

APÉNDICE Puede consultarse una figura y tablas complementarias en la versión de este artículo *online*.

COMENTARIO EDITORIAL



Josepa Mauri

IAMEST tras TAVI

Una entidad poco frecuente con mal pronóstico

Victoria Vilalta, MD^{a,b,c}, Xavier Carrillo, MD, PhD^{a,b}, Josepa Mauri, MD, PhD^{a,c}

El tratamiento de la Estenosis Aórtica (EA) mediante el implante de prótesis transcáteter (TAVI) se ha convertido en una terapia consolidada para pacientes con EA grave sintomática. Durante la última década, la creciente evidencia científica mediante ensayos clínicos aleatorizados ha permitido demostrar equivalencia o superioridad de TAVI sobre la sustitución valvular aórtica con bioprótesis quirúrgicas (SVAo) en todo el espectro de riesgo quirúrgico (1-5).

Por otro lado, la prevalencia de enfermedad coronaria (EC) en pacientes con EA es muy alta, puesto que ambas patologías comparten vías patogénicas y factores de riesgo comunes, llegando a ser de entre el 40-75% en pacientes candidatos a TAVI (6). La presencia de EC en los pacientes y las dificultades que condiciona la TAVI si hay necesidad de acceder a las coronarias después del implante puede influir en el tipo de válvula a implantar o diseñar estrategias para el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) posterior en pacientes portadores de TAVI. Las guías de práctica clínica recomiendan la revascularización coronaria en pacientes con EC significativa sometidos a reemplazo de válvula aórtica (Clase IIa, Nivel de evidencia: C)(7). Sin embargo, a pesar de múltiples estudios publicados sobre la importancia pronóstica y el manejo de la EC, en concreto de síndrome coronario agudo (SCA), en estos pacientes (8-11), hasta la fecha la información disponible de pacientes que sufren un infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST) tras el implante de TAVI es muy limitada.

Faroux y cols. (12) aportan una información detallada sobre las características clínicas, el manejo y los resultados intrahospitalarios y a medio plazo en pacientes con IAMEST post-TAVI. En este estudio se comparan 118 pacientes con IAMEST tras el implante de TAVI procedentes de 38 centros (una población total de 42,252 pacientes; incidencia acumulada de 0.3%) con un grupo control que consistió en 439 pacientes con IAMEST tratado mediante angioplastia primaria de 5 centros implantadores de TAVI

de alto volumen. Las características basales de los pacientes con IAMEST portadores de TAVI (n=118) fueron distintas a los pacientes con IAMEST sin TAVI [la edad media de los pacientes fue de 80.7 ± 7.6 vs. 64.1 ± 12.7 con mayor proporción de mujeres 46.1% vs. 23.9% y, globalmente, un mayor riesgo quirúrgico con un Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS) de $5.6 \pm 4.1\%$]. Hay que destacar que un 34.7% de los infartos tras TAVI ocurrió durante el primer mes post-procedimiento y la forma de presentación fue un infarto anterior o inferior en la mayor parte de los casos (35.6% y 32.2% respectivamente). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó signos de insuficiencia cardiaca congestiva al ingreso (46.6%), una proporción no despreciable se presentó de forma grave (17.8% con clasificación de Killip IV) y un 11% en parada cardiorrespiratoria. El tratamiento de la mayoría de IAMEST fue mediante angioplastia primaria (n= 102; 86.4%), 15 (12.7%) fueron tratados de forma conservadora y 1 paciente (0.9%) recibió trombolisis pre-hospitalaria. La presencia de una TAVI condicionó procedimientos más complejos, con un incremento del tiempo de procedimiento, de fluoroscopia y el volumen de contraste yodado superior ($p < 0.01$ para todos ellos), lo que condicionaba un incremento significativo del tiempo puerta-balón en los pacientes del grupo TAVI (40 min [rango intercuartílico (IQR): 25 a 57 min] vs. 30 min [IQR: 25 a 35 min]; $p = 0.003$).

El fracaso de la angioplastia primaria ocurrió con más frecuencia en estos pacientes (16.5% vs 3.9%; $p < 0.001$) y, principalmente, fue secundario a problemas de acceso coronario específicos de la población de TAVI (difícil canulación de los *ostia* coronarios a pesar de uso de múltiples catéteres guía) y dificultad en la progresión de material hasta la lesión culpable, determinando un mal pronóstico de estos pacientes, con una mortalidad intrahospitalaria y al año del 25% y 33%, respectivamente. Los investigadores del estudio (12) reportan que hasta en 5 pacientes del grupo TAVI no se consiguió canular la

^aHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

^bCIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España.

^cDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

^dDirecció General de Planificació en Salut .Salut/Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

arteria responsable y destacar que 4 de ellos tenían una prótesis auto-expandible (CoreValve o Evolut). Este tipo de válvula tiene una cintura estrecha que reduce el riesgo de obstrucción coronaria durante el implante; no obstante, sobretodo en implantes altos, cruzar la estructura de la prótesis para la realización de ICP puede suponer un reto. Condicionantes como éste o el alineamiento de los postes de las válvulas percutáneas con las comisuras nativas deben ser un aspecto a considerar en pacientes con alto riesgo de requerir un ICP durante el seguimiento.

A pesar de que la población presentaba mayor prevalencia de EC previa a la TAVI a la observada en registros anteriores (70% vs. 50%)(13), el presente estudio describe una baja incidencia del IAMEST tras el procedimiento TAVI (0.28%), similar a la de estudios de menor tamaño previamente publicados (entre 0.09% y 0.41%)(8–11). Además, cabe destacar que todos los pacientes TAVI incluidos en el estudio fueron sometidos a una coronariografía, y un 39% de ellos a ICP antes del implante de la TAVI. Sin embargo, por el momento no existe evidencia de un beneficio de realizar la revascularización coronaria previa al procedimiento TAVI en términos de mortalidad. Para dar respuesta a esta cuestión se diseñó el estudio aleatorizado ACTIVATION trial (Percutaneous Coronary Intervention Prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation; ISRCTN75836930)(14). Este estudio comparó pacientes con EC significativa sometidos a ICP pre-TAVI con pacientes con EC significativa no tratada percutáneamente y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad o rehospitalización al año de seguimiento entre ambas estrategias. Es interesante señalar

que en el presente estudio los investigadores describen que hasta un ~15% de casos presentó un mecanismo no aterotrombótico como causa del infarto (embolismo coronario, migración tardía de la prótesis) (12). Esto respaldaría los resultados del estudio aleatorizado ACTIVATION (15), que aboga por una estrategia más conservadora durante el estudio pre-TAVI, ya que la aparición de eventos durante el seguimiento de la TAVI no siempre es predecible ni está relacionada con la progresión de la EC previa.

El IAMEST en pacientes post-TAVI es un evento poco frecuente (<1%), pero se asocia a peores resultados intrahospitalarios y a medio plazo debido, no solo a las comorbilidades que presenta esta población, sino a mecanismos fisiopatológicos muy concretos y a la dificultad técnica de la angioplastia primaria, siendo un factor clave y limitante el acceso a las coronarias a través de la prótesis percutánea. Con la extensión de la indicación de la TAVI a pacientes jóvenes de bajo riesgo, la selección del tipo y el método de implante de la TAVI, así como la necesidad de un mejor conocimiento de las técnicas específicas de acceso coronario cobrarán especial relevancia para mejorar las tasas de éxito del ICP. A pesar de que es necesaria más evidencia para conocer el momento óptimo para la revascularización coronaria de los pacientes TAVI, en el contexto del IAMEST la angioplastia primaria sigue siendo el tratamiento de elección.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Victoria Vilalta del Olmo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera Canyet s/n, 08916, Badalona, Barcelona. Correo electrónico: victoria.vilalta@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Leon MB., Smith CR., Mack M., et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597–607. Doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
2. Grube E., Laborde JC., Gerckens U., et al. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease: The Siegburg First-in-Man Study. *Circulation* 2006;114(15):1616–24. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.639450.
3. Smith CR., Leon MB., Mack MJ., et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187–98. Doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
4. Leon MB., Smith CR., Mack MJ., et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
5. Leon MB., Mack MJ., Hahn RT., et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(9):1149–61. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
6. Goel SS., Ige M., Tuzcu EM., et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(1):1–10. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.096.
7. Otto CM., Nishimura RA., Bonow RO., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(4):e25–197. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
8. Vilalta V., Asmarats L., Ferreira-Neto AN., et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Impact of Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11(24):2523–33. Doi: 10.1016/j.jcin.2018.09.001.
9. Mentias A., Desai MY., Saad M., et al. Incidence and Outcomes of Acute Coronary Syndrome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(8):938–50. Doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.027.
10. Faroux L., Munoz-Garcia E., Serra V., et al. Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13(2):e008620. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008620.
11. Stefanini GG., Cerrato E., Pivato CA., et al. Unplanned Percutaneous Coronary Revascularization After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14(2):198–207. Doi: 10.1016/j.jcin.2020.10.031.
12. Faroux L., Lhermusier T., Vincent F., et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(17):2187–99. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.014.
13. Faroux L., Munoz-Garcia E., Serra V., et al. Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13(2):e008620. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008620.
14. Thomas M. Assessing the effects of stenting in significant coronary artery disease prior to transcatheter aortic valve implantation n.d. Doi: 10.1186/ISRCTN75836930.
15. Redwood S. The percutaneous coronary intervention prior to transcatheter aortic valve implantation trial: ACTIVATION. Presented at: PCR Valves 2020. November 22, 2020

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Apoyo nutricional individualizado para pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca crónica



Lara Hersberger, MD,^{a,b,*} Anna Dietz,^{a,b,*} Helene Bürgler,^{a,b} Annika Bargetzi, MD,^{a,b} Laura Bargetzi, MD,^{a,b} Nina Kägi-Braun, MD,^a Pascal Tribolet, RD,^c Filomena Gomes, PhD,^{a,d} Claus Hoess, MD,^e Vojtech Pavlicek, MD,^e Stefan Bilz, MD,^f Sarah Sigrist, MD,^f Michael Brändle, PhD,^f Christoph Henzen, PhD,^g Robert Thomann, MD,^h Jonas Rutishauser, PhD,ⁱ Drahomir Aujesky, PhD,^j Nicolas Rodondi, PhD,^{j,k} Jacques Donzé, PhD,^{j,l} Zeno Stanga, PhD,^m Beat Mueller, PhD,^{a,b} Philipp Schuetz, MD, MPH^a

RESUMEN

ANTECEDENTES El deterioro del estado nutricional durante la hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica aumenta la mortalidad. Continúa sin estar claro si un apoyo nutricional durante la hospitalización reduce estos riesgos o, por el contrario, puede tener efectos nocivos debido al aumento de aporte de sal y líquidos.

OBJETIVOS El objetivo de este ensayo fue estudiar el efecto del apoyo nutricional sobre la mortalidad en pacientes hospitalizados por una insuficiencia cardiaca crónica que presentaban un riesgo nutricional.

MÉTODOS Un total de 645 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (36% [n = 234] con descompensación aguda) participaron en el ensayo EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients*) de diseño abierto e iniciado por los investigadores. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un apoyo nutricional individualizado según la guía del protocolo para alcanzar los objetivos de energía, proteínas y micronutrientes (grupo de intervención) o bien a la alimentación ordinaria del hospital (grupo de control). El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días.

RESULTADOS La mortalidad a lo largo de 180 días aumentó con la mayor gravedad de la desnutrición (*odds ratio* por cada punto de aumento de la puntuación *Nutritional Risk Screening 2002*: 1,65, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,21 a 2,24; p = 0,001). A los 30 días, 27 de 321 pacientes del grupo de intervención (8,4%) habían fallecido, en comparación con 48 de los 324 (14,8%) de los del grupo de control (*odds ratio*: 0,44; IC del 95%: 0,26 a 0,75; p = 0,002). Los pacientes con un riesgo nutricional alto fueron los que obtuvieron un mayor beneficio con el apoyo nutricional. Los efectos sobre la mortalidad continuaron siendo significativos en un seguimiento de 180 días. Los pacientes del grupo de intervención presentaron también un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores a los 30 días (17,4% frente a 26,9%; *odds ratio*: 0,50; IC del 95%: 0,34 a 0,75; p = 0,001).

CONCLUSIONES En los pacientes hospitalizados por una insuficiencia cardiaca crónica que tienen un riesgo nutricional alto, un apoyo nutricional individualizado redujo el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores en comparación con la alimentación ordinaria del hospital. Estos datos respaldan el empleo de un examen de detección sistemática de la desnutrición en el momento de la hospitalización, seguido de una estrategia de apoyo nutricional individualizado en esta población de pacientes vulnerables. (*Effect of Early Nutritional Therapy on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of Undernourished Medical Inpatients Trial* [EFFORT]; NCT02517476) (J Am Coll Cardiol 2021;77:2307-19) © 2021 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

^aMedical University Department, Division of General Internal and Emergency Medicine, Kantonsspital Aarau, Aarau, Suiza; ^bMedical Faculty of the University of Basel, Basilea, Suiza; ^cInternal Medicine, Spital Lachen, Oberdorf, Suiza; ^dThe New York

La desnutrición constituye un factor de riesgo claramente identificado para una mala evolución de manera general en la población de pacientes médicos hospitalizados (1), y más concretamente en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (2-4). La forma de presentación clínica de la desnutrición puede variar entre una pérdida de apetito y/o de peso, una pérdida de masa muscular con sarcopenia o una caquexia cardiaca grave (5,6). Aunque la caquexia cardiaca está intensamente relacionada con la desnutrición, su definición incluye también la presencia de inflamación y una pérdida de peso no voluntaria de como mínimo un 6% a lo largo de un período de 6 a 12 meses (7,8). Hasta un 40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica cumplen esos criterios (8), y ello puede explicarse por diferentes factores de riesgo, como la edad avanzada, la carga elevada de comorbilidades, el edema intestinal causante de malabsorción, las citocinas elevadas y la inflamación que provocan pérdida del apetito y anorexia, y la fatiga y la disnea que conducen a un deterioro en las actividades de la vida diaria (9,10). Además, una vez ingresados en el hospital, los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica presentan un riesgo elevado de sufrir un mayor deterioro de su estado nutricional (11).

Con objeto de prevenir estos resultados adversos asociados a la desnutrición, las guías de práctica clínica actuales recomiendan iniciar un apoyo nutricional durante la hospitalización en los pacientes en los que hay un riesgo de desnutrición (12,13). Sin embargo, la evidencia existente en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca es escasa (2,14,15). En una reciente revisión sistemática se identificaron 5 ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca y tan solo en 1 de ellos se presentaron datos de mortalidad (16). Este ensayo, realizado en España, con la inclusión de 120 pacientes, indicó una intensa reducción de la mortalidad de > 50% a lo largo de un intervalo de tiempo de 6 meses (3). No obstante, a pesar de esos resultados prometedores, la evidencia actualmente existente respecto al beneficio clínico aportado por un apoyo nutricional en el hospital en los pacientes con insuficiencia cardiaca es insuficiente. Es importante señalar

que existe la posibilidad de un efecto nocivo derivado del aumento de aporte de sal y líquidos que se asocia al empleo de un apoyo nutricional en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

En la actualidad, las diversas guías internacionales de cardiología existentes recomiendan un abordaje multidisciplinario para prevenir la desnutrición, que debe incluir un seguimiento regular del peso corporal, así como evitar un consumo excesivo de líquidos y/o sal (17-19). Sin embargo, dada la falta de datos sólidos obtenidos en ensayos clínicos, no hay ninguna recomendación específica respecto al apoyo nutricional en los pacientes hospitalizados por una insuficiencia cardiaca crónica (17-19). En este estudio llevamos a cabo un análisis secundario, planificado *a priori*, de un ensayo multicéntrico aleatorizado realizado en Suiza (20,21), para investigar el efecto de un apoyo nutricional durante la hospitalización en comparación con la alimentación ordinaria habitual del hospital sobre la mortalidad y otros resultados clínicos, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. En este análisis secundario se incluyó a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que participaron en el ensayo EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients*) (20,21). El EFFORT fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo, no comercial, multicéntrico, en el que se investigó el efecto de un apoyo nutricional individualizado temprano en los resultados médicos obtenidos en pacientes con riesgo de desnutrición. El protocolo del ensayo y los resultados principales se han publicado ya con anterioridad. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Noroeste de Suiza (EKNZ; 2014_001) y se registró en ClinicalTrials.gov (NCT02517476). Participaron en el estudio un total de 8 hospitales de nivel secundario y terciario de Suiza.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DH = duración de la hospitalización
ESC = Sociedad Europea de Cardiología
FE = fracción de eyección
MACE = eventos cardiovasculares mayores
NRS = Nutritional Risk Screening 2002

Academy of Sciences, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^eInternal Medicine, Kantonsspital Muensterlingen, Muensterlingen, Suiza; ^fInternal Medicine and Endocrinology/Diabetes, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza; ^gInternal Medicine, Kantonsspital Luzern, Luzern, Suiza; ^hDepartment of Internal Medicine, Buegerspital Solothurn, Solothurn, Suiza; ⁱInternal Medicine, Kantonsspital Baden, Baden, Suiza; ^jDepartment of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza; ^kInstitute of Primary Health Care (BIHAM), University of Bern, Berna, Suiza; ^lDivision of General Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; y ^mDivision of Diabetology, Endocrinology, Nutritional Medicine & Metabolism, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza. * El Dr. Hersberger y la Sra. Dietz contribuyeron por igual en este trabajo.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 14 de enero de 2021; original revisado recibido el 10 de marzo de 2021, aceptado el 15 de marzo de 2021.

POBLACIÓN DE PACIENTES. Para el ensayo inicial, examinamos para la posible inclusión a todos los pacientes a su ingreso en el hospital para determinar si tenían un riesgo de desnutrición, con el empleo de la *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS) (22). La NRS es una herramienta de detección sistemática de la desnutrición que se basa en la información aportada por el propio paciente e incluye ítems para la evaluación del estado nutricional actual y de la gravedad de la enfermedad.

Para este ensayo incluimos a los pacientes adultos con una puntuación total de la NRS de ≥ 3 puntos, una previsión de duración de la hospitalización (DH) de > 4 días, y que dieron su consentimiento informado por escrito. Excluimos a los pacientes tratados en la unidad de cuidados intensivos o en unidades quirúrgicas; a los pacientes en los que no se podía emplear la vía oral; a los pacientes a los que se estaba administrando un apoyo nutricional a largo plazo en el momento del ingreso; a los pacientes con una enfermedad terminal, antecedentes de cirugía de derivación gástrica, anorexia nerviosa, pancreatitis aguda, insuficiencia hepática aguda, fibrosis quística o trasplante de células madre; y a los pacientes que habían sido incluidos anteriormente en el ensayo. Todos los pacientes aptos para este análisis secundario tenían un diagnóstico documentado de insuficiencia cardiaca crónica en el momento del ingreso en el hospital, que fue confirmado y validado mediante un examen completo de la historia clínica después del alta hospitalaria. Así pues, la notificación de la insuficiencia cardiaca difiere de la del ensayo original, en el que el diagnóstico se basó tan solo en los datos de ingreso. Atendiendo a lo establecido en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, estratificamos a los pacientes con insuficiencia cardiaca según su fracción de eyección (FE) en 3 grupos: 1) FE reducida (FE $< 40\%$); 2) FE intermedia (FE de 40% a 49%); y 3) FE conservada (FE $\geq 50\%$).

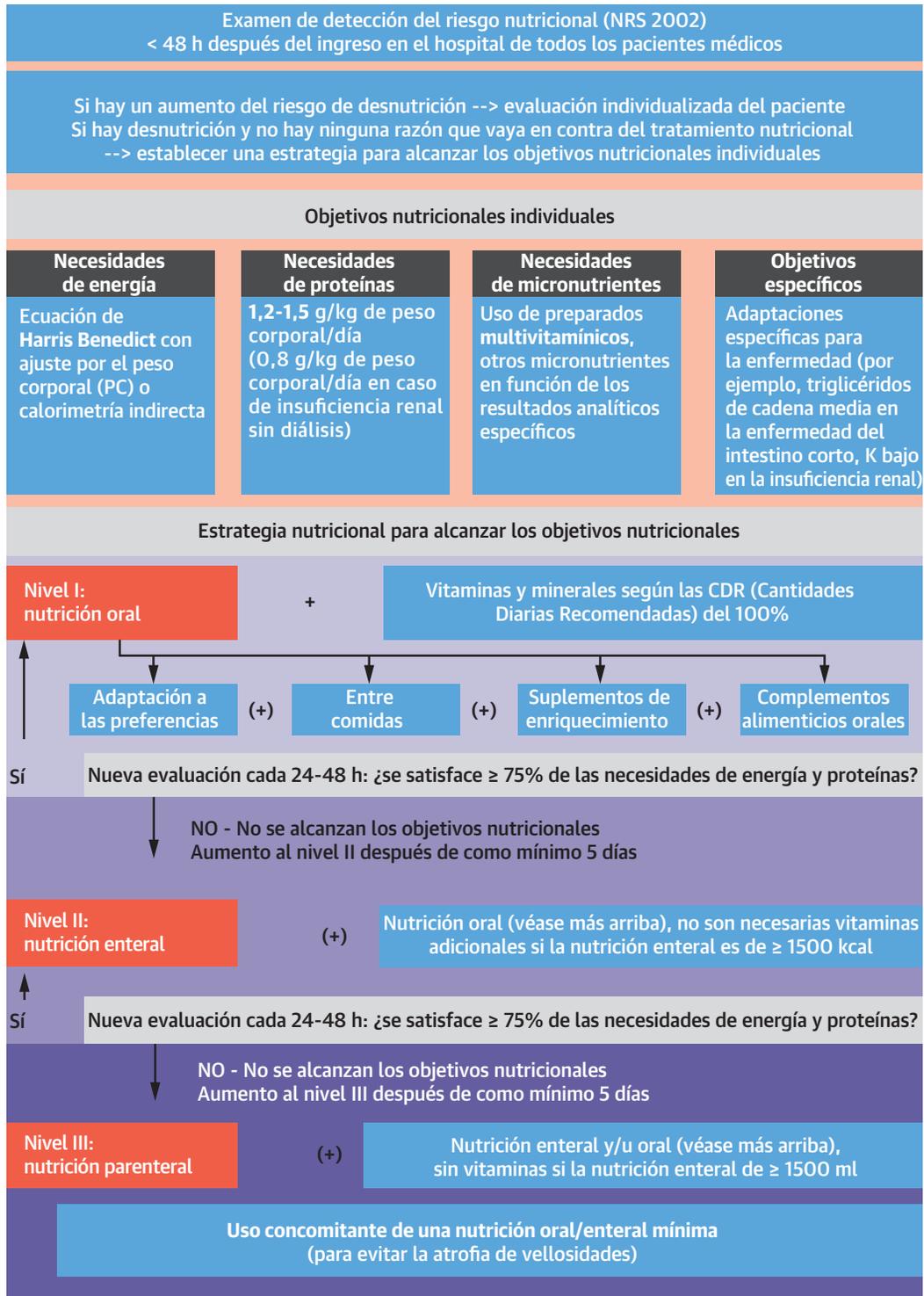
ASIGNACIÓN ALEATORIA E INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO. Tras la inclusión en el ensayo, asignamos a los pacientes aleatoriamente con el empleo de un sistema interactivo a través de Internet, en una relación 1:1 al grupo de intervención (en el que se utilizó un apoyo nutricional individualizado según un protocolo de aplicación) (figura 1 adaptada según una reunión de consenso [23]) o al grupo de control (en el que se utilizó la alimentación ordinaria del hospital). En el grupo de intervención, el apoyo nutricional se inició lo antes posible después de la aleatorización, en un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital. Los pacientes recibieron un apoyo nutricional individualizado destinado a alcanzar los objetivos de proteínas y energía, que fueron definidos para cada paciente en el momento del ingreso en el hospital por un dietista titulado y formado específicamente para ello. Para la predicción de las necesidades de ener-

gía se utilizó la ecuación de Harris-Benedict con ajuste respecto al peso (24). El consumo diario de proteínas se estableció en 1,2 a 1,5 g/kg de peso corporal con objeto de introducir un ajuste respecto a la mayor degradación de proteínas durante la enfermedad aguda (25), y se utilizaron objetivos inferiores en los pacientes con insuficiencia renal aguda (0,8 g/kg de peso corporal). Para alcanzar esos objetivos, un dietista titulado y con formación específica elaboró un plan de nutrición individualizado para cada paciente. Este plan se basó inicialmente en una nutrición oral proporcionada por la cocina del hospital (que incluía un ajuste del alimento en función de las preferencias del paciente, suplementos [por ejemplo, enriquecimiento de la comida del hospital mediante la adición de proteínas en polvo] y el aporte de tentempiés entre las comidas) así como complementos alimenticios de administración oral (26,27). Se recomendó un incremento adicional del apoyo nutricional pasando al empleo de alimentación enteral por sonda o a alimentación parenteral si no podía alcanzarse como mínimo el 75% de los objetivos de energía y de proteínas mediante la administración oral en un plazo de 5 días. El consumo nutricional lo volvió a evaluar cada 24 a 48 h a todo lo largo del período de hospitalización un dietista titulado y con formación específica, basándose en el registro diario de alimentación de cada paciente. Al ser dados de alta del hospital, los pacientes recibieron un asesoramiento respecto a la dieta y, si estaba indicada, una prescripción de complementos alimenticios de administración oral en el ámbito ambulatorio. No se programó un seguimiento ambulatorio respecto al consumo nutricional.

Los pacientes del grupo de control recibieron la alimentación ordinaria del hospital según su capacidad y deseos de comer, sin ninguna consulta nutricional ni recomendación de un apoyo nutricional adicional. Los hospitales de Suiza proporcionan una alimentación europea/internacional estándar. No se aplicó ninguna restricción en el consumo de sal en los hospitales participantes y la restricción de líquidos fue prescrita de forma individualizada según el estado médico de cada paciente.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio principal de valoración en este análisis fue la mortalidad por cualquier causa hasta el día 30 después de la inclusión en el ensayo. Para verificar la información sobre los resultados, enfermeras de investigación, adecuadamente formadas, y que no conocían la intervención aplicada a cada paciente, realizaron entrevistas telefónicas estructuradas con todos los pacientes. Si el paciente no podía aportar la información, un familiar o el médico de familia confirmaban su supervivencia o fallecimiento. Los criterios de valoración secundarios fueron los siguientes: 1) eventos cardiovasculares mayores (MACE) incluidos los de infarto de miocardio, ictus y muerte en un plazo de

FIGURA 1. Algoritmo nutricional utilizado durante el ensayo



El protocolo de apoyo nutricional se adaptó a partir de lo indicado por una conferencia de consenso previa (23) e incluyó en primer lugar un examen de detección, seguido de la definición de los objetivos de energía, proteínas y micronutrientes de forma individualizada y, finalmente, la elaboración de un plan nutricional individual para alcanzar esos objetivos nutricionales con el empleo de nutrición oral, enteral y parenteral. NRS = *Nutritional Risk Screening 2002*; PC = peso corporal.

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes

	Grupo de control (n = 324)	Grupo de intervención (n = 321)
Características sociodemográficas		
Varones	175 (61,0)	156 (55,7)
Media de edad, años	79,0 (10,2)	78,7 (9,4)
Grupo de edad, años		
< 65	17 (5,2)	11 (3,4)
65-75	78 (24,1)	96 (29,9)
> 75	229 (70,7)	214 (66,7)
Evaluación nutricional		
Media de índice de masa corporal, kg/m ²	25,3 (5,1)	25,5 (5,6)
Media de peso corporal, kg	72,0 (15,1)	72,7 (17,6)
Puntuación total de NRS, puntos		
3	104 (32,1)	94 (29,3)
4	129 (39,8)	115 (35,8)
5	73 (22,5)	94 (29,3)
> 5	18 (5,6)	18 (5,6)
Información relativa a la insuficiencia cardiaca congestiva		
Insuficiencia cardiaca aguda	117 (36,1)	117 (36,4)
Insuficiencia cardiaca crónica estable	207 (63,9)	204 (63,6)
Fracción de eyección, %		
< 40	29 (18,8)	37 (22,0)
40-49	65 (42,2)	70 (41,7)
≥ 50	60 (39,0)	61 (36,3)
Etiología de la insuficiencia cardiaca		
Hipertensiva	168 (51,9)	172 (53,6)
Coronaria	185 (57,1)	182 (56,7)
Valvular	127 (39,2)	108 (33,6)
Otras	25 (7,7)	25 (7,8)
Enfermedad coronaria		
Signos de EC	211 (65,1)	226 (70,4)
Sin presencia de isquemia aguda	160 (55,7)	174 (62,1)
Isquemia aguda	17 (5,2)	14 (4,4)
Factores de riesgo cardiovascular		
Diabetes	93 (28,7)	88 (27,4)
Dislipidemia	109 (33,6)	115 (35,8)
Hipertensión	211 (65,1)	208 (64,8)
Obesidad	58 (17,9)	65 (20,2)
Antecedentes familiares de EC	29 (9,0)	32 (10,0)
Consumo activo de nicotina	108 (33,3)	102 (31,8)
Otras comorbilidades		
Antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio	42 (13,0)	30 (9,3)
EAP	50 (15,4)	41 (12,8)
Valores analíticos al ingreso, media		
LDL, mmol/l (n=291)	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,9
HDL, mmol/l (n=294)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Triglicéridos, mmol/l (n=309)	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,7
HbA1c, % (n=140)	7,2 ± 1,7	7,2 ± 1,6
CK, U/l (n=420)	157 ± 285	253 ± 1269
CK-MB, µg/l (n=223)	38 ± 30	41 ± 29
Troponina T de alta sensibilidad, ng/l (n=105)	79 ± 114	230 ± 1060
Troponina I de alta sensibilidad, ng/l (n=183)	1148 ± 4521	807 ± 3161
FG, ml/min/1,73m ² (n=402)	37,2 ± 16,0	33,2 ± 16,0

Continúa en la página siguiente

30 días; 2) complicaciones mayores incluidos los MACE, la insuficiencia renal aguda y la infección que requiriera tratamiento antibiótico en un plazo de 30 días tras la inclusión; 3) DH en el ingreso índice del estudio; 4) reingreso hospitalario no electivo; y 5) necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Evaluamos también los resultados funcionales, incluida la calidad de vida, el deterioro funcional, las fracturas y las caídas accidentales. Para evaluar el deterioro funcional en las actividades de la vida diaria, utilizamos el índice de Barthel y nos centramos en una reducción de como mínimo un 10% en el rendimiento funcional. La calidad de vida se evaluó con el *European Quality of Life 5 Dimensions Index* (EQ-5D), con valores de entre 0 y 1 punto, y en el que una mayor puntuación indica una mejor calidad de vida. Utilizamos también la combinación del EQ-5D y la escala visual analógica del EQ-5D, con puntuaciones que van de 0 a 100 puntos, y en el que una puntuación más alta indica nuevamente una mejor calidad de vida. Como criterio de valoración secundario adicional, examinamos también la mortalidad después de un período de seguimiento de 6 meses, para lo cual dispusimos de información de 1995 de los 2028 pacientes (98%) incluidos en el ensayo inicial (28).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Utilizamos un enfoque estadístico similar al del ensayo original (20,21). Evaluamos las hipótesis de que un apoyo nutricional individualizado es superior a la alimentación habitual del hospital en lo relativo a la mortalidad y otros criterios de valoración secundarios. Realizamos todos los análisis en la población de análisis por intención de tratar, de la que formaron parte todos los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que habían sido incluidos en la aleatorización, salvo que hubieran retirado su consentimiento. Para el criterio de valoración principal, comparamos las frecuencias con una prueba de χ^2 . Para investigar el efecto del apoyo nutricional en los resultados, ajustamos un modelo de regresión logística aplicando un control para factores pronósticos predefinidos (índice de Barthel y puntuaciones de NRS en la situación inicial) y para el centro de estudio. Presentamos los valores de *odds ratio* (OR) ajustada y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Utilizamos la prueba de t de Student y modelos de regresión lineales para las variables de valoración continuas, y el método de Kaplan-Meier para presentar gráficamente los análisis de tiempo hasta el evento. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa STATA 15.1 (Stata Corp., College Station, Texas, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (para una prueba bilateral).

RESULTADOS

Se incluyó en este análisis a un total de 645 pacientes con un diagnóstico documentado de insuficiencia cardiaca

crónica (321 pacientes en el grupo de intervención y 324 pacientes en el grupo de control). En la figura 1 del suplemento se muestra el diagrama de flujo de los pacientes a lo largo de todo el ensayo. La mediana de edad fue de 78,8 años, un 52% de los pacientes fueron varones y todos los pacientes tenían un riesgo de desnutrición según lo indicado por su puntuación NRS (puntuación total de NRS \geq 3 puntos). Los pacientes tenían una carga elevada de comorbilidades, con 181 pacientes (28%) con diabetes, 450 (70%) con hipertensión y 119 (18%) con obesidad. Un total del 36% de los pacientes fueron hospitalizados por una insuficiencia cardiaca aguda y un 64% tenían una insuficiencia cardiaca crónica y otras enfermedades médicas agudas que requerían hospitalización. Los grupos de aleatorización estuvieron bien igualados por lo que respecta a las características iniciales (tabla 1).

ASOCIACIÓN DEL RIESGO NUTRICIONAL CON LOS RESULTADOS CLÍNICOS. En primer lugar, investigamos las asociaciones entre el riesgo nutricional basado en la puntuación total de la NRS y los resultados clínicos (tabla 2). En comparación con los pacientes con puntuaciones de riesgo nutricional moderado (puntuación total de la NRS de 3 o 4 puntos), los pacientes que tenían un riesgo nutricional alto (puntuación total de la NRS de $>$ 4 puntos) presentaron un aumento del riesgo de mortalidad de un 65% a lo largo de 180 días (24,7% frente a 38,4%; razón de riesgos ajustada: 1,65; IC del 95%: 1,21 a 2,24; $p = 0,001$). Estos resultados se confirmaron en las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier que mostraron un tiempo de supervivencia hasta la muerte inferior en los pacientes con un riesgo nutricional más elevado (ilustración central, figuras 2 y 3 del suplemento).

Investigamos, además, las asociaciones de los diferentes componentes individuales de la NRS 2002 (es decir; índice de masa corporal, pérdida de peso no voluntaria,

TABLA 1. Continuación

	Grupo de control (n = 324)	Grupo de intervención (n = 321)
NT-proBNP, ng/l (n=294)		
< 1300	39 (25,2)	35 (25,2)
1301-4261	39 (25,2)	34 (24,5)
4262-12.284	42 (27,1)	32 (23,0)
> 12.284	35 (22,6)	38 (27,3)
Enfermedades coexistentes al ingreso, según los códigos ordinarios		
Infección	88 (27,2)	91 (28,3)
Fragilidad	38 (11,7)	32 (10,0)
Enfermedad maligna	33 (10,2)	16 (5,0)
Enfermedad pulmonar	20 (6,2)	26 (8,1)
Otras	54 (16,7)	74 (23,1)

Los valores corresponden a n (%), n, media \pm DE o n. La insuficiencia cardiaca incluye la insuficiencia cardiaca congestiva y/o la fracción de eyección $<$ 40% y/o la insuficiencia cardiaca aguda.
CK = creatina-cinasa; CK-MB = creatina-cinasa, banda miocárdica; EAP = enfermedad arterial periférica; EC = enfermedad coronaria; FG = filtración glomerular; HbA1c = hemoglobina A1c; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; NRS = Nutritional Risk Screening 2002; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.

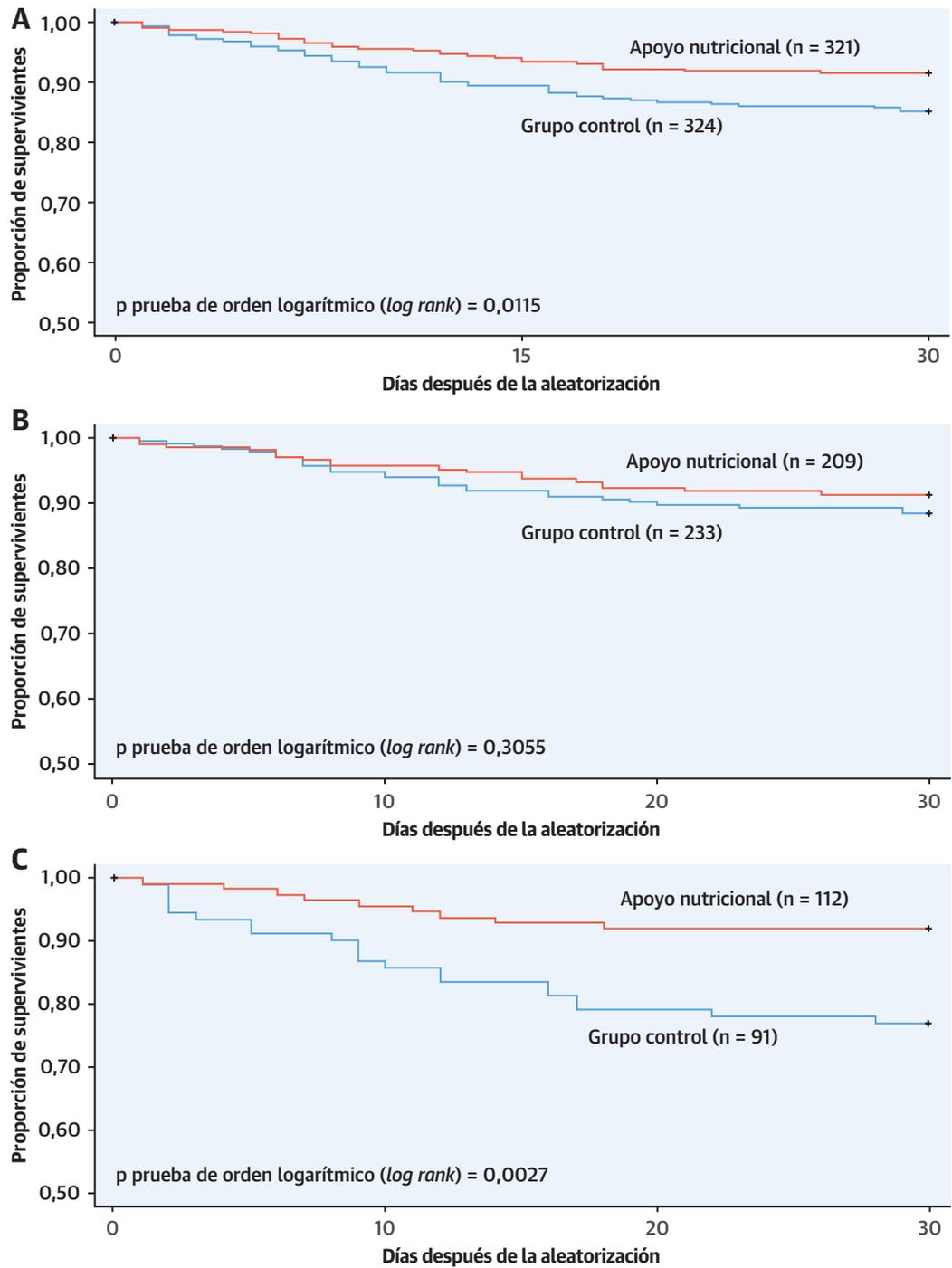
reducción del consumo de alimento, pérdida del apetito y gravedad de la enfermedad) con la mortalidad para determinar qué elementos motivaban el aumento del riesgo de mortalidad (tabla 3). Un consumo bajo de alimento respecto a las necesidades normales en la semana precedente fue el factor con una asociación más intensa con la mortalidad.

EFFECTO DEL APOYO NUTRICIONAL EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS. La mayor parte de los pacientes del grupo de intervención recibieron un apoyo nutricional oral, consistente en tan solo complementos alimenticios orales (nutrición de nivel I) (figura 1) y tan solo 2 pacientes (0,7%) requirieron una alimentación enteral por sonda y 5 pacientes (1,7%) necesitaron una nutrición parenteral. En comparación con los pacientes del grupo de control, los pacientes del grupo de intervención mos-

TABLA 2. Asociación entre la NRS y los resultados clínicos

	NRS \leq 4 puntos (n = 442)	NRS $>$ 4 puntos (n = 203)	Valor de p	HR, OR, Coeficiente	Análisis de regresión (sin ajustar)		Análisis de regresión (ajustado)		
					(IC del 95%)	Valor de p	(IC del 95%)	Valor de p	
Criterio de valoración principal									
Mortalidad por cualquier causa a 30 días	45 (10,2)	30 (14,8)	0,091	HR	1,50 (0,945 a 2,38)	0,085	1,53 (0,95 a 2,47)	0,078	
Mortalidad por cualquier causa a 180 días	109 (24,7)	78 (38,4)	$<$ 0,001	HR	1,73 (1,29 a 2,31)	$<$ 0,001	1,65 (1,21 a 2,244)	0,001	
Resultado cardiovascular principal									
MACE	89 (20,1)	54 (26,6)	0,066	OR	1,43 (0,97 a 2,12)	0,067	1,53 (0,86 a 2,73)	0,146	
Otros resultados clínicos hospitalarios									
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	16 (3,6)	4 (2,0)	0,26	OR	0,53 (0,17 a 1,62)	0,269	0,76 (0,14 a 1,52)	0,205	
Reingreso en hospital no electivo	41 (9,3)	15 (7,4)	0,43	OR	0,78 (0,43 a 1,41)	0,424	0,76 (0,52 a 1,10)	0,146	
Reingreso en hospital no electivo en un plazo de 180 días	129 (29,2)	47 (23,2)	0,11	OR	0,91 (0,65 a 1,27)	0,573	0,94 (0,66 a 1,35)	0,763	
Duración media de la hospitalización, días	10,1 \pm 6,7	10,1 \pm 6,7	0,93	Coeficiente	0,05 (-1,05 a 1,16)	0,926	0,47 (-0,71 a 1,64)	0,435	

Los valores corresponden a n (%) o media \pm DE, salvo que se indique lo contrario. Los modelos se ajustaron para las variables de sexo, aleatorización, centro de estudio, diagnóstico al ingreso y comorbilidades.
IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; MACE = eventos cardiovasculares mayores (incluye infarto de miocardio, ictus y mortalidad por cualquier causa); NRS = Nutritional Risk Screening 2002; OR = odds ratio; EVA = escala visual analógica; EQ-5D = EuroQual de 5 dimensiones.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad a 30 días en los pacientes con riesgo nutricional moderado y altoHersberger, L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(18):2307-19.

(A) Tiempo transcurrido hasta la muerte en los pacientes tratados con un apoyo nutricional (grupo de intervención) y los pacientes del grupo de control ($p \leq 0,00115$). (B) Riesgo nutricional moderado, definido como una puntuación de *Nutritional Risk Screening 2002* de 3 o 4 puntos. (C) Riesgo nutricional alto, definido como una puntuación de *Nutritional Risk Screening 2002* de > 4 puntos.

TABLA 3. Asociación de los diferentes componentes de la NRS con la mortalidad a 30 días

	Supervivientes	No supervivientes	OR, Coeficiente	Análisis de regresión (sin ajustar)		Análisis de regresión (ajustado)	
				(IC del 95%)	Valor de p	(IC del 95%)	Valor de p
IMC, kg/m ²							
> 20,5	470 (82,2)	59 (78,7)	OR	1,00 (grupo de referencia)		1,00 (grupo de referencia)	
18,5-20,5	59 (10,3)	12 (16,0)	OR	1,60 (0,86 a 2,98)	0,136	1,48 (0,77 a 2,83)	0,234
< 18,5	43 (7,5)	4 (5,3)	OR	0,75 (0,27 a 2,07)	0,580	0,83 (0,77 a 2,83)	0,728
Gravedad de la enfermedad							
Muy leve	6 (1,0)	1 (1,3)	OR	1,00 (grupo de referencia)		1,00 (grupo de referencia)	
Leve	426 (74,0)	49 (65,3)	OR	0,71 (0,10 a 5,13)	0,734	0,79 (0,10 a 6,17)	0,825
Moderada	137 (23,8)	24 (32,0)	OR	1,05 (0,14 a 7,76)	0,962	1,47 (0,18 a 12,14)	0,712
Grave	7 (1,2)	1 (1,3)	OR	0,87 (0,05 a 13,94)	0,923	1,41 (0,07 a 27,17)	0,818
Pérdida del apetito							
No	67 (11,6)	4 (5,3)	OR	1,00 (grupo de referencia)		1,00 (grupo de referencia)	
Sí	509 (88,4)	71 (94,7)	OR	2,25 (0,82 a 6,17)	0,113	2,25 (0,81 a 6,23)	0,119
Pérdida de peso							
Sin pérdida de peso	336 (58,3)	38 (50,7)	OR	1,00 (grupo de referencia)		1,00 (grupo de referencia)	
Pérdida de peso > 5% del peso corporal en 3 meses	73 (12,7)	11 (14,7)	OR	1,32 (0,67 a 2,57)	0,422	1,31 (0,66 a 2,60)	0,439
Pérdida de peso > 5% del peso corporal en 2 meses	73 (12,7)	10 (13,3)	OR	1,20 (0,60 a 2,41)	0,605	1,15 (0,57 a 2,34)	0,692
Pérdida de peso > 5% del peso corporal en 1 mes	94 (16,3)	16 (21,3)	OR	1,46 (0,81 a 2,62)	0,202	1,59 (0,87 a 2,93)	0,131
Consumo alimentario de las necesidades normales en la semana anterior							
100%	53 (9,2)	1 (1,3)	OR	1,00 (grupo de referencia)		1,00 (grupo de referencia)	
75%	207 (35,9)	27 (36,0)	OR	6,48 (0,88 a 47,69)	0,066	6,12 (0,82 a 45,42)	0,077
50%	235 (40,8)	34 (45,3)	OR	7,16 (0,98 a 52,34)	0,052	7,59 (1,01 a 55,33)	0,048
≤ 25%	81 (14,1)	13 (17,3)	OR	8,03 (1,05 a 61,36)	0,045	8,27 (1,06 a 63,93)	0,043

Los valores corresponden a número de eventos (%), salvo que se indique lo contrario. Los modelos se ajustaron para las variables de sexo, aleatorización, centro de estudio, diagnóstico al ingreso y comorbilidades.
Abreviaturas como en la **tabla 2**.

traron valores significativamente superiores de consumo medio diario de energía (1419 ± 589 kcal frente a 1190 ± 517 kcal, diferencia ajustada de 257 kcal/día [IC del 95%: 172 a 343 kcal/día; p < 0,001]) y de proteínas (53,4 ± 22,9 g/día frente a 46,7 ± 21,1 g/día, diferencia ajustada de 8,2 g/día [IC del 95%: 4,7 a 11,7 g/día; p < 0,001]). En el momento del alta hospitalaria, un 25,2% de los pacientes del grupo de intervención recibieron un apoyo nutricional oral en el ámbito ambulatorio, en comparación con tan solo un 0,9% de los pacientes del grupo de control.

A los 30 días, habían fallecido 27 de los 321 pacientes del grupo de intervención (8,4%) tratados con un apoyo nutricional, en comparación con 48 de los 324 (14,8%) pacientes del grupo de control (OR ajustada: 0,44; IC del 95%: 0,26 a 0,75; p = 0,002) (**tabla 4**). Estos resultados se observaron también en las estimaciones de Kaplan-Meier, con un tiempo hasta llegar al evento de valoración principal significativamente inferior en los pacientes del grupo de control (**ilustración central**). Al aplicar una estratificación según el riesgo nutricional, los pacientes con un riesgo nutricional alto (NRS > 4 puntos) fueron los que mostraron un mayor beneficio con el apoyo nutricional, en comparación con los pacientes con un ries-

go nutricional moderado (**ilustración central**). Los efectos en la mortalidad a 30 días fueron similares al efecto global descrito en el ensayo EFFORT inicial (OR: 0,65; IC del 95%: 0,47 a 0,91; p = 0,011; p para la interacción = 0,083). Los resultados se confirmaron también con una prueba de χ^2 en la que los resultados mostraron una diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa a los 30 días (χ^2 de Pearson = 6,146; p = 0,013).

El efecto sobre la mortalidad continuó siendo significativo en el seguimiento a largo plazo a los 180 días, en el que habían fallecido 102 (31,5%) pacientes del grupo de control en comparación con 85 pacientes del grupo de intervención (26,5%) (razón de riesgos ajustada: 0,74; IC del 95%: 0,55 a 0,996; p = 0,047) (véase el gráfico de Kaplan-Meier en la **figura 4 del suplemento**).

OTRAS VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS. Investigamos otras varias variables de valoración secundarias (**tabla 4**). Los pacientes del grupo de intervención presentaron también un riesgo significativamente inferior de MACE a los 30 días (17,4% frente a 26,9%; OR ajustada: 0,50; IC del 95%: 0,34 a 0,75; p = 0,001). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al ingreso en

TABLA 4. Resultados clínicos principal y secundarios en el grupo de control en comparación con el grupo de intervención

	Grupo de control (n = 324)	Grupo de intervención (n = 321)	Valor de p	OR, Coeficiente	Análisis de regresión (sin ajustar)		Análisis de regresión (ajustado)		
					Valor de p	IC del 95%	Valor de p	IC del 95%	
Criterio de valoración principal									
Mortalidad por cualquier causa en 30 días	48 (14,8)	27 (8,4)	0,013	OR	0,53 (0,32 a 0,88)	0,014	0,44 (0,26 a 0,75)	0,002	
Mortalidad por cualquier causa en 180 días	102 (31,5)	85 (26,5)	0,19	HR	0,81 (0,61 a 1,08)	0,149	0,74 (0,55 a 0,996)	0,047	
Criterios de valoración secundarios									
Resultado cardiovascular principal									
MACE en 30 días	87 (26,9)	56 (17,4)	0,005	OR	0,58 (0,40 a 0,85)	0,006	0,50 (0,34 a 0,75)	0,001	
Otros resultados clínicos hospitalarios									
Ingreso en unidad de cuidados intensivos en 30 días	10 (3,1)	10 (3,1)	0,96	OR	1,02 (0,42 a 2,49)	0,961	0,97 (0,39 a 2,40)	0,943	
Reingreso en hospital no electivo en un plazo de 180 días	84 (25,9)	92 (28,7)	0,38	OR	1,16 (0,82 a 1,65)	0,383	1,23 (0,86 a 1,76)	0,245	
Reingreso en hospital no electivo en 30 días	27 (8,3)	29 (9,0)	0,72	OR	1,11 (0,64 a 1,91)	0,716	1,11 (0,64 a 1,94)	0,699	
Duración media de la hospitalización, días	9,8 ± 6,2	10,4 ± 7,1	0,24	Coeficiente	0,61 (-0,41 a 1,63)	0,243	0,53 (-0,46 a 1,57)	0,284	
Resultado funcional									
Reducción del estado funcional de ≥ 10% en 30 días	60 (18,5)	38 (11,8)	0,022	OR	0,60 (0,387 a 0,93)	0,023	0,59 (0,38 a 0,93)	0,023	
Media de puntuación de Barthel en 30 días, puntos	94,38 ± 9,98	94,70 ± 9,05	0,67	Coeficiente	0,31 (-1,15 a 1,77)	0,674	0,43 (-0,99 a 1,86)	0,551	
Media de índice EQ-5D en 30 días, puntos †	0,66 ± 0,38	0,74 ± 0,31	0,43	Coeficiente	0,08 (0,02 a 0,13)	0,005	0,09 (0,04 a 0,15)	0,001	
Media de EVA de EQ-5D en 30 días, puntos †	51 ± 30	58 ± 27	0,93	Coeficiente	7,36 (2,50 a 12,22)	0,003	8,91 (4,14 a 13,67)	≤ 0,001	
Disminución de la media de puntuación de Barthel en 180 días, puntos	-20,9 ± 62,7	-15,2 ± 69,7	0,34	Coeficiente	-17,75 (-22,94 a -12,55)	≤ 0,001	-20,90 (-75,94 a 34,13)	0,456	

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE, salvo que se indique lo contrario. Los modelos se ajustaron respecto a la puntuación inicial del *Nutritional Risk Screening* y respecto al centro de estudio. Abreviaturas como en la **tabla 2**.

la unidad de cuidados intensivos ni en cuanto a la DH. En comparación con el grupo de control, los pacientes del grupo de intervención presentaron mejoras significativas en su calidad de vida medida con el índice EQ-5D (0,74 ± 0,31 frente a 0,66 ± 0,38 puntos, diferencia ajustada 0,09 puntos; IC del 95%: 0,04 a 0,15 puntos; p = 0,001) y en la escala visual analógica (58 ± 27 frente a 51 ± 30, diferencia ajustada 8,91 puntos; IC del 95%: 4,14 a 13,67 puntos; p = 0,001).

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. Realizamos también varios análisis de subgrupos programados *a priori*, para investigar si los efectos del apoyo nutricional eran similares en los pacientes con diferentes características sociodemográficas, diferente nivel de gravedad y etiología de la insuficiencia cardíaca, y distintas comorbilidades. Globalmente, no observamos indicio alguno de un efecto de subgrupo relevante entre todos los subgrupos investigados en cuanto a la mortalidad (p para la interacción > 0,05) (**figura 2A**). De igual modo, para la variable de valoración de los MACE, los resultados fueron coherentes, excepto por que los pacientes con valvulopatías mostraron un beneficio más intenso con la intervención nutricional (OR ajustada: 0,30; IC del 95%: 0,15 a 0,61; p para la interacción = 0,048) (**figura 2B**).

DISCUSIÓN

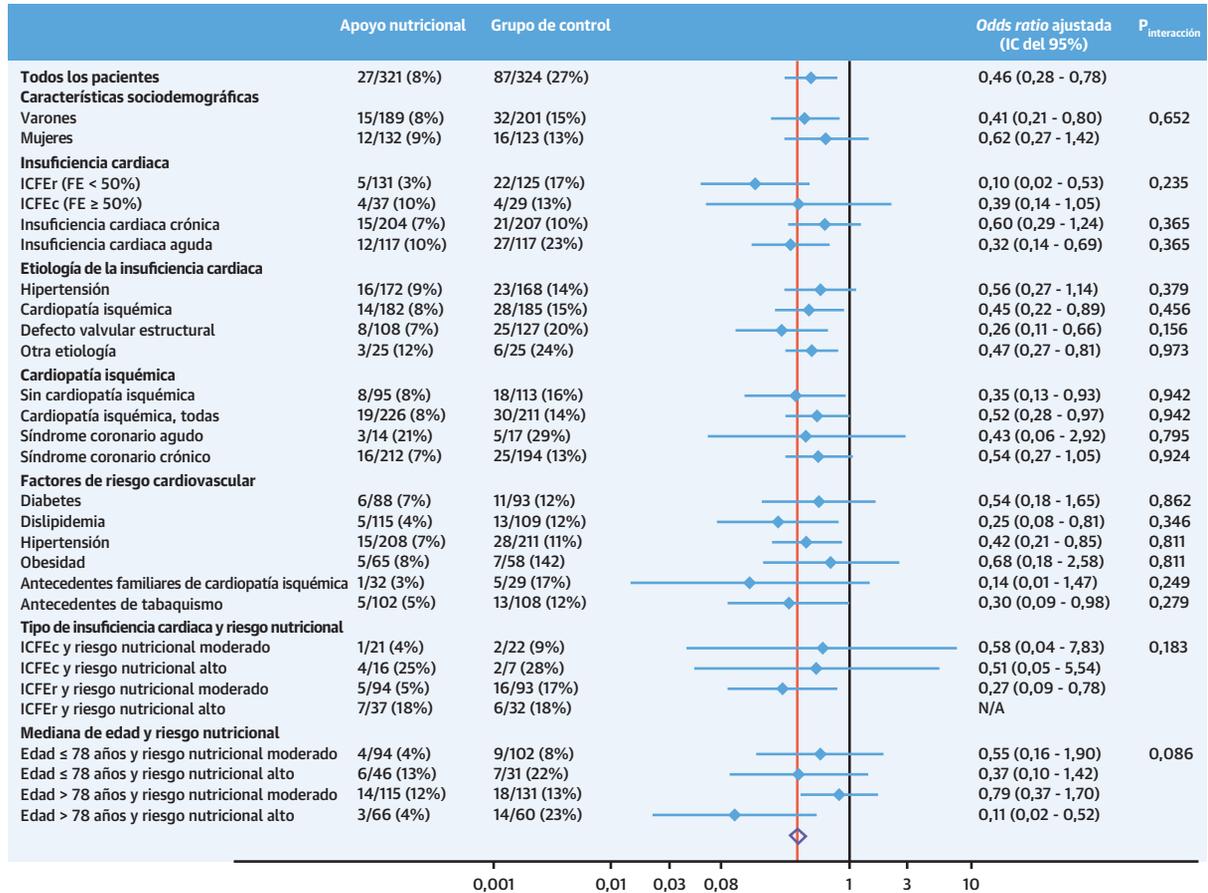
Los resultados principales de este análisis secundario de un ensayo nutricional controlado y aleatorizado, a gran escala, que se centró en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica son dobles. En primer lugar, el riesgo nutricional mostró una asociación intensa con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo, lo cual corrobora lo indicado por estudios previos en esta población de pacientes. En segundo lugar, en comparación con un grupo de pacientes de control en los que se utilizó la alimentación ordinaria del hospital, el uso de un apoyo nutricional individualizado para alcanzar los objetivos nutricionales establecidos comportó una mejora significativa en cuanto a la mortalidad a corto y a largo plazo, así como en cuanto a otros resultados clínicos. Este efecto fue uniforme en los diferentes subgrupos.

Hay varios puntos de este análisis secundario que conviene comentar.

En primer lugar, nuestros datos indican que el riesgo nutricional, identificado mediante la puntuación NRS, sitúa a los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en un riesgo excesivo de mortalidad, con un aumento de un 30% a un 50% en los pacientes que tienen puntuaciones de riesgo de desnutrición más altas. Estos resultados son

FIGURA 2. Gráfico de bosque en el que se muestran los efectos del apoyo nutricional en la mortalidad a 30 días y en los MACE en diferentes subgrupos

A



(A) Mortalidad a 30 días en diferentes subgrupos. Se indica como referencia el efecto global. En las estimaciones puntuales se muestran los valores de *odds ratio*. La insuficiencia cardiaca incluye a los pacientes con una FE de < 40%, una insuficiencia cardiaca diagnosticada anteriormente, una descompensación aguda o un *shock* cardiogénico. El síndrome coronario agudo incluye la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y la parada cardiaca. No fue posible evaluar el efecto en el grupo de pacientes con ICFEr y un riesgo nutricional alto debido a la falta de eventos en el grupo de intervención. **(B)** MACE en los diferentes subgrupos. Análisis de subgrupos para diferentes poblaciones de pacientes cardiológicos. Se indica como referencia el efecto global. FE = fracción de eyección; IC = intervalo de confianza; ICFEc = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; MACE = eventos cardiovasculares mayores.

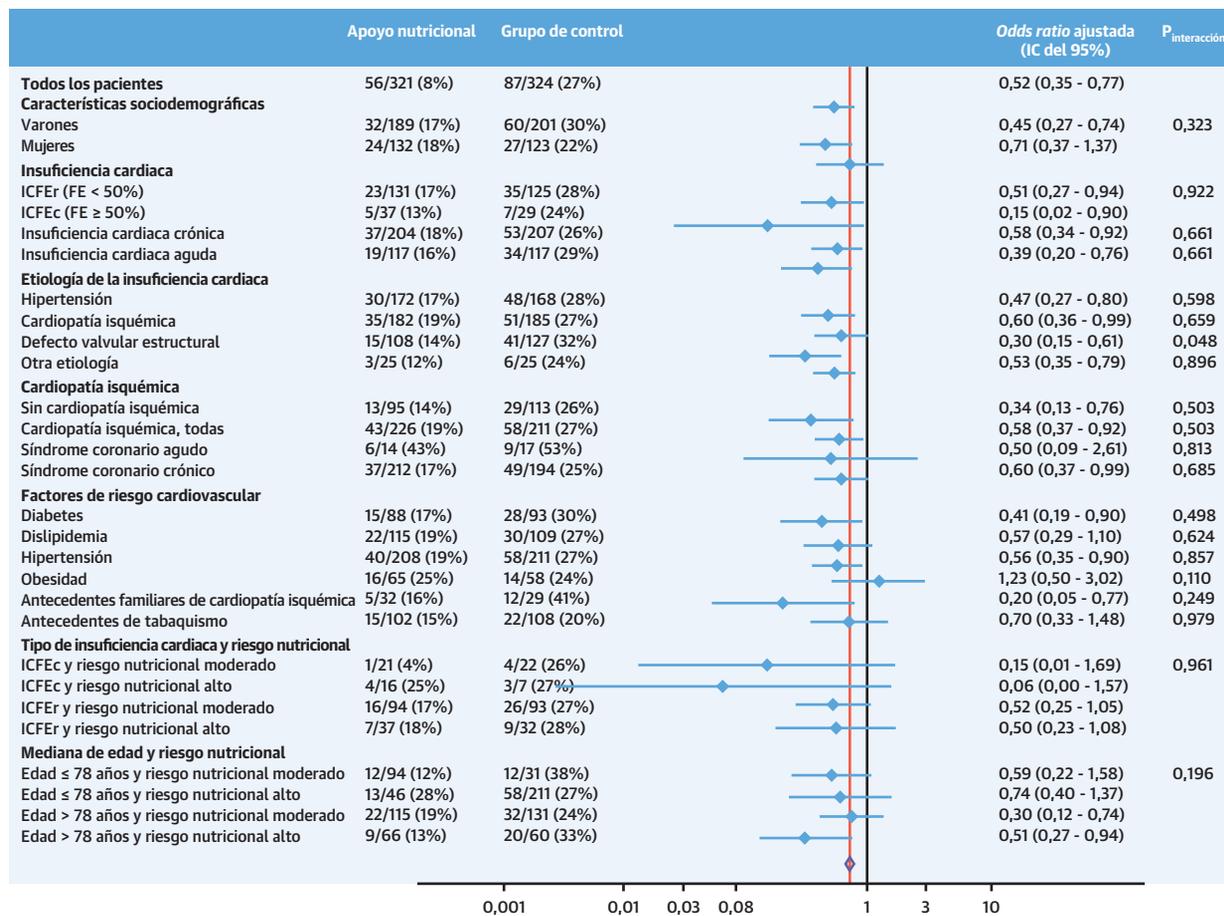
Continúa en la página siguiente

coherentes con la investigación previa publicada sobre la caquexia cardiaca, y con estudios transversales previos que han mostrado que las consecuencias pronósticas del riesgo nutricional para predecir las complicaciones y la DH son independientes del edema en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (29). Es importante señalar que, en los pacientes del grupo de riesgo nutricional alto hubo un riesgo de mortalidad de casi un 40% a lo largo de 6 meses. Tiene interés observar que, al examinar los diferentes componentes de la NRS (es decir, índice de masa corporal, pérdida de peso no voluntaria, reducción del consumo de alimento, pérdida del apetito y gravedad de la enfermedad), observamos que todos ellos mostraban una asociación con un mayor riesgo.

Aunque las consecuencias pronósticas negativas del deterioro del estado nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se han puesto de manifiesto ya con anterioridad, en la actualidad no hay una evidencia concluyente respecto a los efectos clínicos del apoyo nutricional en esta población (30,31). Es importante señalar que los clínicos pueden ser reacios a utilizar un apoyo nutricional en los pacientes con insuficiencia cardiaca, con objeto de reducir el consumo de sal y líquidos. Los datos que presentamos aportan una evidencia indicativa de que los pacientes obtienen un beneficio importante con el apoyo nutricional, que se traduce en una reducción del riesgo de mortalidad en más de un 50%. Los pacientes de nuestro ensayo recibieron un apoyo nutricional

FIGURA 2. Continuación

B



basado en un protocolo publicado con anterioridad (figura 1), en el que se utiliza una definición individual de los objetivos de energía, proteínas y micronutrientes de cada paciente, así como un apoyo nutricional individualizado para alcanzar dichos objetivos (23). A diferencia de otros ensayos clínicos en los que se ha investigado el efecto de fórmulas nutricionales específicas (32), nosotros utilizamos diversas estrategias de apoyo nutricional, con el respaldo de dietistas con formación específica, para alcanzar los objetivos nutricionales. Nuestro ensayo no aporta una evidencia que indique los efectos de elementos nutricionales individuales específicos, sino que sugiere más bien que la estrategia general de proporcionar un apoyo nutricional para alcanzar diferentes objetivos de nutrición durante una hospitalización por una enfermedad aguda es beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Dado que el apoyo nutricional después del alta no se estandarizó y no formó parte del protocolo principal que se centró en la nutrición intrahospitalaria, nuestros datos no definen la repercusión que pueda tener

continuar con el apoyo nutricional en el ámbito ambulatorio. Parece claro que son necesarios nuevos ensayos clínicos para validar nuestros resultados en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, en los que se incluya también la continuación con un tratamiento ambulatorio.

Tiene interés señalar que nosotros observamos también un beneficio del apoyo nutricional en lo relativo a la funcionalidad de los pacientes, la cual puede influir a su vez en la supervivencia (33,34). De hecho, en un ensayo clínico realizado en España con > 9000 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y recientemente publicado se ha observado que los pacientes con un deterioro de las actividades de la vida diaria presentaron un aumento al doble de la mortalidad (35). Así pues, es posible que las mejoras de la mortalidad observadas en nuestro estudio puedan explicarse en parte por mejoras de la capacidad funcional asociadas al apoyo nutricional.

Existen diferencias importantes por lo que respecta a la desnutrición en los pacientes con insuficiencia cardiaca

ca en comparación con los pacientes médicos en general (8,36,37). Dos de los mecanismos principales conducentes a la desnutrición en los pacientes con insuficiencia cardiaca son el edema de la pared intestinal que causa malabsorción y efectos negativos en el apetito, la inflamación de bajo grado que comporta una pérdida del apetito central y fatiga (8). Los mecanismos causales y los efectos del tratamiento pueden depender también del tipo y la gravedad de la insuficiencia cardiaca. En nuestro estudio, los resultados del análisis de subgrupos no sugieren que los efectos del tratamiento muestren diferencias notables en función del tipo y la gravedad de la insuficiencia cardiaca y las comorbilidades. No obstante, los efectos más pronunciados fueron los observados en los pacientes con insuficiencia cardiaca y una FE reducida, y ello puede deberse al metabolismo energético diferente que se da en la insuficiencia cardiaca con FE reducida o conservada (37). Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si diferentes tipos de insuficiencia cardiaca requieren también objetivos nutricionales distintos por lo que respecta a la calidad y cantidad de proteínas y de micronutrientes.

Históricamente, las recomendaciones alimentarias para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se han centrado en las restricciones del sodio y los líquidos (19). Más recientemente, algunos estudios han descrito asociaciones de estas recomendaciones con unas tasas superiores de reingresos y con un aumento de la mortalidad (19,38,39), pero la utilidad de la restricción de sal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca continúa siendo objeto de controversia (40). De todos modos, estas restricciones pueden haber interferido en los hábitos de alimentación normales de los pacientes, dando lugar a una pérdida de peso y anorexia (41). En el ensayo aleatorizado GOURMET-HF (*Geriatric Out-of-Hospital Randomized Meal Trial in Heart Failure*) se observó una mayor calidad de vida y una tasa más baja de reingresos en los pacientes con insuficiencia cardiaca en los que se utilizó una dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) con restricción de sodio mediante comidas entregadas domiciliariamente, en comparación con un grupo de control (15). No obstante, este ensayo tiene varias limitaciones, como el pequeño tamaño muestral, la realización sin diseño ciego que influye posiblemente en la conducta del grupo de comparación, y un posible sesgo de procedimiento y de detección (42). Aunque en el ensayo GOURMET-HF se incluyó a pacientes ambulatorios geriátricos, nuestro análisis secundario se centra en el apoyo nutricional en pacientes hospitalizados. De hecho, nuestro protocolo no especificaba continuar con el apoyo nutricional después del alta del hospital, con lo que tan solo alrededor de un 25% de los pacientes del grupo de intervención recibieron este apoyo a largo plazo. Parece claro que son necesarios nuevos ensayos que se centren en el

tratamiento posterior al alta de los pacientes con insuficiencia cardiaca y riesgo nutricional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, se trata de un análisis secundario planificado *a priori*, limitado al subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca, y que, por consiguiente, no tuvo un poder estadístico calculado para la mortalidad. Además, tan solo dispusimos de una información limitada respecto a los trastornos subyacentes en la insuficiencia cardiaca (en función de su disponibilidad en la información de la asistencia ordinaria) y no realizamos pruebas adicionales en los pacientes para confirmar la insuficiencia cardiaca. Aún así, validamos el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en todos los pacientes mediante un examen completo de la historia clínica. No examinamos la relación coste-efectividad del apoyo nutricional en este análisis, pero hemos observado que la estrategia de apoyo nutricional tuvo una relación coste-efectividad favorable en el ensayo EFFORT original (43). No pudimos caracterizar mejor la caquexia cardiaca y diferenciarla de la desnutrición. Además, no obtuvimos datos detallados sobre el consumo de sodio y de líquidos. Además, la ausencia de diseño ciego en el ensayo puede haber comportado un sesgo de procedimiento y de detección, y es posible que los pacientes del grupo de intervención recibieran una mejor asistencia a través de la atención prestada por los dietistas. Por último, incluimos una población mixta de pacientes con insuficiencia cardiaca, con alrededor de una tercera parte que presentaba una descompensación aguda y el resto con una insuficiencia cardiaca estable y otra enfermedad principal que motivaba la hospitalización. A pesar de la ausencia de diferencias en nuestro análisis de subgrupos (**figura 2A y 2B**), el número de pacientes no es suficiente para extraer conclusiones sólidas respecto a si los efectos del apoyo nutricional son válidos por igual en los dos grupos. Parece claro que es imprescindible una validación prospectiva de nuestros resultados.

CONCLUSIONES

Nuestros datos sugieren que, en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca crónica, la desnutrición evaluada con la NRS constituye un factor de riesgo importante para la mortalidad a corto y a largo plazo y para otros resultados clínicos. El uso de un apoyo nutricional individualizado, en comparación con la alimentación ordinaria del hospital, fue eficaz para reducir estos riesgos, en especial en el grupo de pacientes con un riesgo nutricional alto. Estos datos respaldan, pues, el empleo de un examen de detección sistemática de la desnutrición en el momento de la hospitalización, seguido de una estrategia de apoyo nutricional individualizado en esta población de pacientes vulnerables.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Swiss National Science Foundation (SNSF) (PP00P3_150531) y el Consejo de Investigación del Kantonsspital Aarau (1410.000.058 y 1410.000.044) proporcionaron financiación para el ensayo. Los financiadores no intervinieron en modo alguno en la obtención, análisis e interpretación de los datos, la redacción del manuscrito y la decisión de presentarlo para publicación. El centro del Dr. Stanga ha recibido honorarios por conferencia y apoyo a la investigación de Nestle Health Science, Abbott Nutrition y Fresenius Kabi. El centro del Dr. Schuetz ha recibido anteriormente una subvención no condicionada sin relación con este proyecto de Nestle Health Science y Abbott Nutrition. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof. Dr. Med. Philipp Schuetz, University Department of Medicine, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau, Suiza.

Correo electrónico: schuetzph@gmail.com. Twitter: @ksaarau, @UniBasel.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca crónica, un apoyo nutricional individualizado reduce los eventos adversos cardiovasculares y la mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los estudios futuros deberán centrarse específicamente en las intervenciones destinadas a corregir la desnutrición y prevenir la caquexia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Felder S, Braun N, Stanga Z, et al. Unraveling the link between malnutrition and adverse clinical outcomes: association of acute and chronic malnutrition measures with blood biomarkers from different pathophysiological states. *Ann Nutr Metab* 2016;68:164-72.
- Bonilla Palomas JL, Gamez Lopez AL, Moreno Conde M, et al. [Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure]. *Nutricion Hospitalaria* 2017;34:1382-9.
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Castillo-Dominguez JC, et al. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch Med Res* 2016;47: 535-40.
- Martin-Sanchez FJ, Cuesta Triana F, Rossello X, et al. Effect of risk of malnutrition on 30-day mortality among older patients with acute heart failure in emergency departments. *Eur J Intern Med* 2019;65:69-77.
- Loncar G, Fulster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;162:77-85.
- Vest AR, Chan M, Deswal A, et al. Nutrition, obesity, and cachexia in patients with heart failure: a consensus statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *Journal of cardiac failure* 2019;25:380-400.
- Adejumo AC, Adejumo KL, Adegbola OM, et al. Inferior outcomes of patients with acute myocardial infarction and comorbid protein-energy malnutrition. *JPEN* 2020;44:454-62.
- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN* 2016;40:475-86.
- Schutz P, Bally M, Stanga Z, Keller U. Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: physiological response or therapeutic target? *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13957.
- Schuetz P. "Eat your lunch!" Controversies in the nutrition of the acutely, non-critically ill medical inpatient. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14132.
- Felder S, Lechtenboehmer C, Bally M, et al. Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. *Nutrition* 2015;31:1385-93.
- Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006;25:311-8.
- Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009;28:455-60.
- Abu-Sawwa R, Dunbar SB, Quyyumi AA, Sattler ELP. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be recommended to improve outcomes? *Heart Fail Rev* 2019;24:565-73.
- Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al. Home-delivered meals postdischarge from heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004886.
- Habaybeh D, de Moraes MB, Slee A, Avgerinou C. Nutritional interventions for heart failure patients who are malnourished or at risk of malnutrition or cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020 Mar 2 [E-pub ahead of print].
- Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 115-26.
- McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-41.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet* 2019;393:2312-21.
- Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Design and rationale of the effect of early nutritional therapy on frailty, functional outcomes and recovery of malnourished medical inpatients trial (EFFORT): a pragmatic, multicenter, randomized-controlled trial. *International Journal of Clinical Trials* 2018; 5:142-50.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
- Bounoure L, Gomes F, Stanga Z, et al. Detection and treatment of medical inpatients with or at-risk of malnutrition: suggested procedures based on validated guidelines. *Nutrition* 2016;32: 790-8.
- MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition* 2003; 19:233-9.
- Genton L, Pichard C. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:143-52.
- Potter JM, Roberts MA, McColl JH, Reilly JJ. Protein energy supplements in unwell elderly patients— a randomized controlled trial. *JPEN* 2001; 25:323-9.
- Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003288.

28. Kaegi-Braun N, Tribolet P, Gomes F, et al. Six-month outcomes after individualized nutritional support during the hospital stay in medical patients at nutritional risk: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Clin Nutr* 2021; 40:812-9.
29. Tevik K, Thurmer H, Husby MI, de Soysa AK, Helvik AS. Nutritional risk screening in hospitalized patients with heart failure. *Clin Nutr* 2015;34: 257-64.
30. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
31. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1127-35.
32. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18-26.
33. Gastelurrutia P, Lupon J, Moliner P, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2: 176-85.
34. Motoki H, Nishimura M, Kanai M, et al. Impact of inpatient cardiac rehabilitation on Barthel Index score and prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2019; 293:125-30.
35. Rossello X, Miro O, Llorens P, et al. Effect of Barthel index on the risk of thirty-day mortality in patients with acute heart failure attending the emergency department: a cohort study of nine thousand ninety-eight patients from the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments Registry. *Ann Emerg Med* 2019;73: 589-98.
36. Gomes F, Baumgartner A, Bounoure L, et al. Association of nutritional support with clinical outcomes among medical inpatients who are malnourished or at nutritional risk: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1915138.
37. De Jong KA, Lopaschuk GD. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2017;33:860-71.
38. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:24-35.
39. Abshire M, Xu J, Baptiste D, et al. nutritional interventions in heart failure: a systematic review of the literature. *J Card Fail* 2015;21:989-99.
40. Hummel SL, Konerman MC. Dietary sodium restriction in heart failure: a recommendation worth its salt? *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4: 36-8.
41. Jefferson K, Ahmed M, Choleva M, et al. Effect of a sodium-restricted diet on intake of other nutrients in heart failure: implications for research and clinical practice. *J Card Fail* 2015; 21:959-62.
42. Van Horn L, Huffman MD. Eat to treat heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005367.
43. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, et al. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr* 2020;39:3361-8.

PALABRAS CLAVE cardiología, cardiovascular, resultados clínicos, insuficiencia cardiaca, desnutrición, *Nutritional Risk Screening*, apoyo nutricional

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Pablo Díez-Villanueva

Malnutrición en insuficiencia cardiaca: ¿dónde estamos?

Pablo Díez-Villanueva^a, Gonzalo Allo Miguel^b, Héctor García Pardo^c

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome crónico complejo que afecta aproximadamente al 1-2% de la población general adulta (1), siendo especialmente prevalente en pacientes mayores (2). Su presencia condiciona una peor situación nutricional, energética y metabólica de los pacientes, pues se caracteriza por la aparición y desarrollo de, entre otros, cambios neurohormonales e inflamatorios que conducen a un estado catabólico (3). En cuanto a la desnutrición, se encuentra presente en cerca del 30% de los pacientes hospitalizados, en la mayoría de los casos antes del ingreso, condición que suele agravarse durante la hospitalización (4), y su presencia se ha relacionado con una mayor tasa de complicaciones. Existen trabajos específicos que subrayan la importancia de establecer, de forma temprana, estrategias que permitan su identificación y tratamiento precoz (5). Así, se debe realizar una valoración nutricional individualizada que permita establecer una adecuada suplementación nutricional para satisfacer las necesidades y requerimientos calórico-proteicos de los pacientes hospitalizados con desnutrición (6). En el campo de la IC, la desnutrición se asocia también a más eventos y mortalidad por cualquier causa (7,8), y cada vez son más los trabajos destinados a ampliar y mejorar su conocimiento, abordando la idoneidad y efectividad de ciertas intervenciones dietéticas y nutricionales (9,10). Sin embargo, no hay recomendaciones claras al respecto en las actuales guías de práctica clínica (1).

En un estudio reciente, Hersberger *et al* (11) estudiaron el impacto en términos de mortalidad de realizar un soporte nutricional en pacientes hospitalizados y con antecedente de IC, que estuvieran en riesgo de desnutrición. Se incluyeron 645 pacientes con IC crónica hospitalizados incluidos en el estudio EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and*

Recovery of malnourished medical inpatients), con un score NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening 2002* (12)) realizado en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario ≥ 3 y una estancia hospitalaria esperada >4 días. El score NRS se basa en la suma de la puntuación que tiene cada paciente según su situación nutricional (0 puntos en el caso de estado nutricional normal y 3 en el caso de desnutrición grave) y la severidad de su enfermedad (o “estrés metabólico”, asignando entre 0 y 3 puntos según los requerimientos nutricionales necesarios en cada contexto). En aquellos pacientes ≥ 70 años se añade un punto más (12). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: en el primero de ellos (grupo de intervención), recibieron de forma protocolizada soporte nutricional individualizado, estableciéndose objetivos específicos en cuanto al aporte calórico-proteico y de micronutrientes, y realizándose evaluaciones cada 24-48 horas durante el ingreso hospitalario por si fuera preciso realizar correcciones en la cantidad de calorías o proteínas en caso de no satisfacerse los requerimientos inicialmente estipulados; al alta recibían también consejos dietéticos y prescripción de suplementos nutricionales si se consideraba indicado. En el segundo grupo (grupo control), los pacientes recibieron la dieta habitual durante un ingreso hospitalario. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días. La edad media de los pacientes incluidos fue 78 años (más de dos tercios del total eran >75 años), y el 52% fueron varones. Aproximadamente un tercio de los pacientes ingresaron por IC aguda, mientras que los dos tercios restantes presentaban IC crónica y otra enfermedad aguda intercurrente que motivó su ingreso hospitalario (fueron excluidos pacientes en unidades de vigilancia intensiva, quirúrgicos, con imposibilidad de ingesta oral, patología digestiva grave o enfermedades terminales entre otras). Las características basales de los pacientes estuvieron

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

bien balanceadas entre los dos grupos de estudio. A los 180 días de seguimiento se observó un aumento de la mortalidad, que se relacionaba con un peor perfil nutricional. A los 30 días, los pacientes incluidos en el grupo de intervención presentaron de forma significativa menor mortalidad (*odds ratio*: 0.44; IC 95%: 0.26 - 0.75; $p=0.002$), objetivándose un mayor beneficio entre aquellos con mayor grado de desnutrición, así como menos eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus, y mortalidad), y menor deterioro funcional. En el análisis por subgrupos, el beneficio de la intervención fue consistente entre los distintos grupos, si bien este fue más marcado entre los pacientes >78 años con peor perfil nutricional. El impacto derivado de la intervención en la mortalidad se observó también a 180 días de seguimiento. Por último, la reducción de la ingesta (por debajo de los requerimientos normales) durante la semana previa al ingreso fue el componente del score NRS 2002 que mostró la asociación más fuerte con la mortalidad (11).

El impacto pronóstico de la malnutrición, pero también de la fragilidad, en pacientes mayores con IC aguda ya ha sido estudiado previamente. En 265 pacientes consecutivos ingresados por IC aguda y disfunción ventricular (mediana de edad 80 años [72-86], 62% varones) Sze *et al* (13) observaron una mortalidad a un año de seguimiento de hasta el 65% entre aquellos pacientes con criterios de fragilidad y malnutrición, mientras que esta era del 15% para aquellos que tenían criterios de malnutrición o fragilidad, y del 1% para los pacientes que no cumplían ninguno. Además, su presencia (identificada mediante la escala *clinical frailty scale* -CFS- y el *prognostic nutritional index* -PNI- respectivamente) mejoró el modelo predictivo de mortalidad. Algo que también se observó en el trabajo de Nishi *et al*, en el que la malnutrición, identificada en este caso mediante el *geriatric nutritional risk index* (GNRI), se asoció con un aumento de la mortalidad a largo plazo en pacientes ≥ 65 años tras un ingreso por IC, en este caso con función ventricular preservada (14). En la misma línea, Bonilla Palomas *et al* también observaron un aumento de la mortalidad en pacientes hospitalizados por IC que cumplían criterios de malnutrición según la escala MNA (*Mini-Nutritional Assessment*) (15).

Por su parte, el papel de la suplementación energética o proteica en pacientes con IC y desnutrición o en riesgo de desnutrición o caquexia se ha estudiado recientemente en un metaanálisis que incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados, si bien la mayoría con pequeño tamaño muestral, incluyendo perfiles distintos de pacientes, y con seguimiento en general a corto plazo (16). Los autores concluyen que la intervención nutricional podría mejorar el pronóstico de los pacientes con IC y desnutrición o en riesgo de desnutrición, si bien no pueden hacerse recomendaciones específicas, pues la evidencia no es

consistente, y son necesarios estudios más sólidos desde el punto de vista metodológico y con mayor número de pacientes, siendo pertinente también valorar el abordaje nutricional que proporcionaría el mayor beneficio, así como incluir eventos como hospitalización y mortalidad. Es el caso del estudio PICNIC (*Nutritional Intervention Program in Hospitalised Patients with Heart Failure who are Malnourished*) (17), también recogido en el metaanálisis, en el que se incluyeron 120 pacientes (edad media 79.2 años, 62.5% mujeres) ingresados por descompensación de IC y con riesgo de desnutrición según el MNA score. Los pacientes se aleatorizaron a una intervención nutricional específica e individualizada que comenzó en el ingreso y se prorrogó durante 6 meses. A un año de seguimiento se observó una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa y de los reingresos por IC en los pacientes sobre los que se realizó una intervención nutricional (17). Es interesante destacar también un estudio publicado recientemente, en el que una pobre ingesta calórica durante la estancia hospitalaria se asoció, independientemente del estado nutricional, con mayor mortalidad por cualquier causa tras el alta en pacientes mayores ingresados por IC aguda (18).

El trabajo de Hersberger *et al* (11) tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no es un estudio ciego, lo cual puede haber generado sesgos en la detección, evaluación y seguimiento de los pacientes, como reconocen los propios autores. Por otro lado, en el análisis por subgrupos, además de lo comentado previamente, parecen obtener mayor beneficio de la intervención los pacientes con disfunción ventricular e IC aguda, aspecto relevante si tenemos en cuenta que sólo un tercio de los pacientes incluidos había ingresado por este motivo (máxime cuando es la forma de IC con un manejo farmacológico específico que dispone de mayor evidencia), punto importante a la hora de generalizar los resultados (no ingresar por IC, a pesar de los criterios de exclusión, incluye muchas patologías diferentes). Por último, y además de lo anterior, hubiera sido interesante haber abordado aspectos como la sarcopenia y la fragilidad, íntimamente ligados a la presencia de malnutrición, así como haber evaluado la eventual contribución al pronóstico de programas específicos de seguimiento por unidades de IC o de rehabilitación cardiaca (19-21).

En resumen, Hersberger *et al* concluyen que los pacientes hospitalizados con IC crónica y riesgo de desnutrición elevado que reciben soporte nutricional específico e individualizado presentan menor mortalidad y eventos cardiovasculares mayores (11), siendo por tanto fundamental implementar estrategias destinadas a identificar su presencia para establecer un abordaje específico. No obstante, quedan por resolver aspectos como la mejor forma de diagnóstico o las mejores estrategias (en tiempo y forma) de tratamiento de la desnutrición, sin olvidar

el resto de los síndromes geriátricos que con frecuencia coinciden en el mismo paciente. Es de esperar que, dado el progresivo envejecimiento de la población y los avances terapéuticos, aumente la prevalencia de la IC en la población de mayor edad, y también de comorbilidades asociadas como la malnutrición, por lo que el papel de la suplementación nutricional adquirirá progresivamente

mayor protagonismo y relevancia en la atención integral e individualizada de nuestros pacientes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Pablo Díez-Villanueva. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Calle Diego de León 62, 28006, Madrid. Correo electrónico: pablo_diez_villanueva@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
2. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):417-426.
3. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:521-32.
4. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-21.
5. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al; GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-217.
6. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336-353.
7. Wawrzęczyk A, Anaszewicz M, Wawrzęczyk A, Budzyński J. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure—a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):671-700.
8. Li H, Cen K, Sun W, Feng B. Prognostic value of geriatric nutritional risk index in elderly patients with heart failure: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(6):1477-1486.
9. Vest AR, Chan M, Deswal A, et al. Nutrition, Obesity, and Cachexia in Patients With Heart Failure: A Consensus Statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J Card Fail.* 2019;25(5):380-400.
10. Khan MS, Khan F, Fonarow GC, et al. Dietary interventions and nutritional supplements for heart failure: a systematic appraisal and evidence map. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun 26. doi: 10.1002/ejhf.2278. Epub ahead of print. PMID: 34173307.
11. Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(18):2307-2319.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
13. Sze S, Zhang J, Pellicori P, et al. Prognostic value of simple frailty and malnutrition screening tools in patients with acute heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(7):533-541.
14. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, et al; Ibaraki Cardiovascular Assessment Study-Heart Failure Investigators. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):396-405.
15. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sánchez MP, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):752-8.
16. Habaybeh D, de Moraes MB, Slee A, Avgerinou C. Nutritional interventions for heart failure patients who are malnourished or at risk of malnutrition or cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1103-1118.
17. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Castillo-Domínguez et al. Nutritional Intervention in Malnourished Hospitalized Patients with Heart Failure. *Arch Med Res.* 2016;47(7):535-540.
18. Katano S, Yano T, Kouzu H, et al. Energy intake during hospital stay predicts all-cause mortality in elderly heart failure patients. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(8):1202-1220.
19. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):771-787.
20. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, et al. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med.* 2019;132:42-49.
21. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;385(3):203-216.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Factores predisponentes a la supervivencia tras la reanimación por una parada cardíaca súbita



Santo Ricceri, MD,^a James W. Salazar, MD, MAS,^b Andrew A. Vu, MD,^c Eric Vittinghoff, PhD,^d Ellen Moffatt, MD,^e Zian H. Tseng, MD, MAS^f

RESUMEN

ANTECEDENTES En el estudio POST SCD, los autores realizaron autopsias en todos los casos de muerte súbita cardíaca (MSC) determinados según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y observaron que tan solo un 56% de ellas tenían una causa arrítmica; se excluyeron las paradas cardíacas súbitas (PCS) reanimadas ya que no se trataba de pacientes con una muerte súbita. Se planteó la hipótesis de que las causas subyacentes en las PCS reanimadas fueran igualmente heterogéneas.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar las causas de las PCS reanimadas y su evolución clínica.

MÉTODOS Los autores identificaron todas las paradas cardíacas extrahospitalarias (PCEH) entre el 1 de febrero de 2011 y el 1 de enero de 2015, en pacientes de 18 a 90 años de edad en el condado de San Francisco. Las PCS reanimadas fueron PCEH con supervivencia del paciente hasta la hospitalización y que cumplieron los criterios de aparición brusca definidos por la OMS. Se determinó la causa subyacente mediante un examen exhaustivo de la historia clínica.

RESULTADOS Los autores identificaron un total de 734 PCEH a lo largo de un periodo de 48 meses; 239 de ellas cumplieron los criterios de PCS, 133 (55,6%) fueron reanimadas hasta la hospitalización, y 47 (19,7%) sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Globalmente, las causas arrítmicas supusieron un porcentaje de PCS reanimadas significativamente mayor (92 de 133, 69,1%), en especial en los supervivientes (43 de 47, 91,5%), en comparación con lo observado en la MSC definida por la OMS en el estudio POST SCD (293 de 525, 55,8%; $p < 0,004$ en ambos casos). En las PCS reanimadas, la causa arrítmica, el ritmo cardíaco inicial de taquicardia/fibrilación ventricular y la raza blanca fueron factores predictivos independientes para la supervivencia. No sobrevivió ninguno de los pacientes con una PCS reanimada debida a causas neurológicas.

CONCLUSIONES En este estudio de 4 años de la PCEH, que abarcó todo un condado de Estados Unidos, tan solo una tercera parte de los casos fueron súbitos, y la mitad de ellos fueron reanimados hasta la hospitalización; 1 de cada 5 sobrevivió hasta el alta hospitalaria. La presencia de una causa arrítmica predijo la supervivencia y casi la mitad de los supervivientes tuvieron causas no arrítmicas, lo cual sugiere que los pacientes que sobreviven a una PCS no son equivalentes a los que sobreviven a una MSC. Una identificación temprana de las PCS no arrítmicas, como las de urgencias neurológicas, podría ser un objetivo adecuado para mejorar la supervivencia en las PCEH. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2353-62) © 2021 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

^aDivision of Cardiology, Department of Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, Estados Unidos; ^bDepartment of Medicine, University of California-San Francisco, San Francisco, California, Estados Unidos; ^cDivision of Cardiology, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; ^dDepartment of Epidemiology and Biostatistics, University of California-San Francisco, San Francisco, California, Estados Unidos; ^eOffice of Chief Medical Examiner, City and County of San Francisco, San Francisco, California, Estados Unidos; y la ^fSection of Cardiac Electrophysiology, Division of Cardiology, Department of Medicine, University of California-San Francisco, San Francisco, California, Estados Unidos.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CARES** = *Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival***ISRS** = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina**MSC** = muerte súbita cardíaca**OMS** = Organización Mundial de la Salud**PCEH** = parada cardíaca extrahospitalaria**PCS** = parada cardíaca súbita**SEM** = servicio de emergencias médicas**TV/FV** = taquicardia ventricular/fibrilación ventricular

A pesar de los importantes avances realizados en la ciencia de la reanimación, la supervivencia hasta el alta hospitalaria después de una parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH) continúa siendo baja, con valores de < 10% (1-3). En 2004, los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos pusieron en marcha el registro *Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival* (CARES) con objeto de realizar un mejor seguimiento y estudio de las PCEH. Sin embargo, a pesar de reconocer que las PCEH pueden deberse a causas no cardíacas y que una clasificación perfeccionada de las causas subyacentes puede ser crucial para abordar su elevada mortalidad

(4), los criterios del CARES requieren tan solo una impresión primaria de los servicios de emergencias médicas (SEM) de parada cardíaca y no especifican el carácter súbito de esta (5). Además, la muerte por PCEH se toma con frecuencia como indicador indirecto a la muerte súbita cardíaca (MSC) (6-8) y en muchos estudios se considera equivalente el resultado de una parada cardíaca súbita (PCS) y la MSC.

Recientemente, hemos realizado un estudio prospectivo de autopsias durante 3 años a nivel de un condado de Estados Unidos, con objeto de determinar la incidencia y la causa subyacente de todas las muertes por PCEH definidas por el CARES y las MSC definidas según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el estudio San Francisco County POST SCD (*Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*) (9). Observamos que un 40% de las muertes por PCEH no fueron súbitas ni inesperadas, es decir, no cumplieron los criterios de PCS de la OMS, y tan solo la mitad (55,8%) de las MSC correspondientes a la definición de la OMS (es decir, las PCS no reanimadas) fueron muertes arrítmicas súbitas potencialmente recuperables mediante un desfibrilador según lo definido por la autopsia; el resto de estas presuntas MSC se debieron a causas no arrítmicas (por ejemplo, sobredosis oculta, embolia pulmonar, hemorragia, taponamiento) según indicó la autopsia. Así pues, el estudio POST SCD demostró la existencia de deficiencias sistemáticas en las definiciones del SEM y convencionales de la PCEH y la MSC.

Se realizó un rastreo de las PCS reanimadas hasta el ingreso hospitalario, pero no se las incluyó en el estudio POST SCD, ya que no se trataba de muertes súbitas. De manera similar a lo observado en los pacientes con PCS que fallecieron fuera del hospital (es decir, presuntas

MSC) en el estudio POST SCD, nuestra hipótesis fue que las causas subyacentes en las PCS reanimadas pueden ser también heterogéneas y diferentes en supervivientes y no supervivientes tras la PCS, lo cual tendría consecuencias en cuanto a la mejora de los malos resultados de supervivencia y el perfeccionamiento de las estrategias de reanimación. En consecuencia, el objetivo del estudio fue determinar las causas subyacentes de la parada cardíaca, los resultados de supervivencia y los factores predictivos de la supervivencia en las PCS reanimadas hasta la hospitalización en el condado de San Francisco, California (Estados Unidos) durante el período de estudio del POST SCD mediante un examen detallado de los registros de hospitalización tras la reanimación.

MÉTODOS

CONTEXTO. La población del estudio la formaron todos los residentes y habitantes del condado de San Francisco, California (Estados Unidos) (población: 805.235). Se identificó a los pacientes a través de los 3 organismos de SEM de San Francisco, California (Estados Unidos) (en donde el Servicio de Bomberos de San Francisco responde > 85% del total de activaciones a través del teléfono de emergencias). Todos los organismos de SEM de San Francisco aportan sus datos al CARES, y se examinaron todos los casos presentados al CARES. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la University of California de San Francisco y contó con la aprobación adicional del comité de ética de investigación en los 10 hospitales de adultos del condado de San Francisco y los 3 organismos de SEM para la obtención de los datos de las historias clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DEFINICIÓN DE LOS

CASOS. Se incluyeron todas las PCEH de pacientes de 18 a 90 años de edad del condado de San Francisco entre el 1 de febrero de 2011 y el 1 de enero de 2015. La PCEH se definió en función de la impresión primaria del SEM de “parada cardíaca” según la convención utilizada en el CARES (4). Las PCEH que cumplieron los criterios de la OMS respecto al carácter súbito, es decir, una parada cardíaca en un plazo de 1 h tras el inicio de los síntomas (presenciadas) o en un plazo de 24 horas después de la última vez en que se había visto al paciente vivo y asintomático (no presenciadas) fueron consideradas PCS (10). Las PCS con supervivencia hasta el ingreso hospitalario se definieron como PCS reanimadas, pero no se incluyeron en ellas las de los pacientes que fallecieron en el

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 el *Author Center*.

Original recibido el 21 de diciembre de 2020; original revisado recibido el 12 de marzo de 2021, aceptado el 21 de marzo de 2021.

servicio de urgencias; estas últimas se consideraron casos de MSC y se incluyeron en el estudio POST SCD. Las PCS reanimadas se clasificaron luego en función de la posterior muerte del paciente en el hospital (PCS sin supervivencia) o la supervivencia hasta el alta hospitalaria (PCS con supervivencia).

Se excluyeron los siguientes tipos de PCEH porque no se consideró que fueran inesperados: 1) sujetos con enfermedades crónicas no cardíacas graves o enfermedades terminales en los que la muerte inminente no fuera inesperada, incluido el cáncer terminal; 2) sujetos con una enfermedad renal terminal tratados con diálisis; 3) sujetos de unidades de cuidados paliativos para enfermos terminales; 4) sujetos con una etiología no cardíaca identificable de la parada cardíaca en el momento de la presentación inicial, incluidos los signos de abuso/sobredosis de sustancias en el lugar (por ejemplo, agujas intravenosas, recipientes de medicamentos vacíos), los traumatismos con peligro claro para la vida, los homicidios o el suicidio; 5) sujetos que habían ingresado en el hospital en los 30 días previos por una enfermedad no cardíaca o una intervención quirúrgica; y 6) casos no identificables (por ejemplo, "S/I" [sin identificar], "NN" [*nomen nescio*] o "Juan Español").

IDENTIFICACIÓN DE LAS PCS Y CAUSAS SUBYACENTES DE LA PARADA CARDÍACA. Las PCEH se evaluaron según los criterios de la OMS para las PCS mediante un examen de los registros del SEM y de la hospitalización. Se obtuvieron los registros del SEM y de los casos del CARES del Servicio de Bomberos de San Francisco entre el 1 de febrero de 2011 y el 1 de enero de 2013. Se obtuvieron todos los registros del SEM y de casos del CARES de 2 organismos de SEM privados entre el 1 de febrero de 2011 y el 1 de enero de 2015. El condado de San Francisco introdujo un cambio para pasar a un sistema de doble respuesta en el que tanto los organismos de SEM privados como el Servicio de Bomberos respondían a todas las llamadas de emergencias en los últimos años del estudio. El tiempo de respuesta del SEM se definió como el intervalo de tiempo transcurrido entre la llamada inicial y la llegada al lugar. Obtuvimos también las historias clínicas detalladas de los casos identificados en el CARES, que fueron proporcionadas por todos los hospitales de adultos del condado de San Francisco (en el 96% de los casos se dispuso de registros para su examen). La causa subyacente de la PCS se determinó mediante un examen detallado de los registros de hospitalización tras la reanimación que llevaron a cabo 2 médicos (Z.H.T. y S.R.). En este examen se tuvo en cuenta el estudio diagnóstico completo del paciente en el hospital, que incluyó electrocardiogramas, datos de exploraciones de imagen (ecocardiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética), datos de cateterismo, análisis de laboratorio,

datos de microbiología y resultados de la autopsia si se había realizado. La causa arrítmica fue la que se daba en una parada cardíaca para la que no se podía encontrar ninguna causa no arrítmica identificable (por ejemplo, accidente cerebrovascular agudo, embolia pulmonar, hemorragia, sobredosis), y por consiguiente era potencialmente recuperable con un desfibrilador automático implantable, pero podía haber tenido una enfermedad cardíaca subyacente o asociada como una enfermedad coronaria aguda o crónica (tabla 1 del suplemento). La causa arrítmica no requería la presencia de una taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) como ritmo inicial, dada la posibilidad de que hubiera habido una degeneración a una asistolia antes de la llegada del SEM o podía haber habido un ritmo desencadenante de un bloqueo cardíaco. Es de destacar que las causas arrítmicas difieren de las causas cardíacas no arrítmicas de PCS (por ejemplo, taponamiento, insuficiencia cardíaca aguda con edema pulmonar), que no serían recuperables con un desfibrilador. La causa neurológica se definió como un ictus, hemorragia intracraneal o crisis epiléptica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características de la muestra del estudio se resumieron mediante medias y proporciones. Para las comparaciones de grupos utilizamos la prueba de X^2 , la prueba exacta de Fisher, el análisis de la varianza y la prueba de t de Student bilateral, según procediera. Se compararon las características de los 133 casos de PCS reanimada, incluidas las de parámetros demográficos, comorbilidades, comportamientos relacionados con la salud, uso de medicación y variables de la reanimación, en los supervivientes frente a los no supervivientes, con el empleo de las medias de modelos logísticos sin ajustar (tabla 1). Utilizamos ecuaciones encadenadas iterativas para la imputación múltiple de los datos no disponibles para el análisis multivariante, combinando los resultados de las 20 bases de datos completadas con el empleo de métodos estándares para tener en cuenta el error de imputación (11) (tabla 2 del suplemento). El modelo logístico ajustado final para la supervivencia se eligió mediante eliminación retrógrada, empezando con el subgrupo de covariables con un valor de $p \leq 0,10$ de la tabla 1.

RESULTADOS

Identificamos 734 casos incidentes de PCEH en todo el condado a lo largo de 48 meses (figura 1). De este total, 239 (32,4%) fueron de carácter súbito, es decir, cumplieron los criterios de PCS de la OMS, y aproximadamente la mitad de ellos fueron reanimados hasta la hospitalización (133 de 239, 55,6%). De los 133 pacientes con PCS reanimados hasta la hospitalización (PCS reanimadas), 86 (64,7%) fallecieron durante el ingreso hospitalario

TABLA 1. Características de los casos según la supervivencia hasta el alta hospitalaria

	Total (N = 133)	PCS reanimada		Valor de p (no supervivientes frente a supervivientes)
		PCS no supervivientes (n = 86)	PCS supervivientes (n = 47)	
Edad, años	67,4 ± 16,3	70,5 ± 16,1	60,3 ± 15,9	< 0,01
Varones	87 (65,4)	53 (61,6)	34 (72,3)	0,21
Raza/origen étnico				
Asiáticos	42 (31,6)	30 (34,9)	12 (25,5)	0,27
Negros	17 (12,8)	12 (14)	5 (10,6)	0,58
Hispanos	12 (9,0)	8 (9,3)	4 (8,5)	0,88
Blancos	43 (32,3)	21 (24,4)	22 (46,8)	0,01
Otras	16 (12,0)	12 (14,0)	4 (8,5)	0,42
Tiempos de respuesta del SEM, min	5,5 ± 3,6	5,9 ± 3,4	5 ± 3,7	0,23
Enfriamiento	48 (36,1)	25 (29,1)	23 (49)	0,02
Presenciada	81 (60,9)	47 (54,7)	34 (71,7)	0,05
Ritmo inicial				
Agónico/idioventricular	5 (3,8)	4 (4,6)	1 (2,1)	0,66
Asistolia	27 (20,3)	24 (27,9)	3 (6,4)	< 0,01
RSN	11 (8,3)	9 (10,5)	2 (4,3)	0,33
AESP	13 (12,8)	12 (13,9)	1 (2,1)	0,03
TV/FV	55 (41,4)	18 (20,9)	37 (78,7)	< 0,01
Otros	4 (3,0)	4 (4,7)	0 (0,0)	
Antecedentes				
Hipertensión	74 (55,6)	53 (61,6)	21 (44,6)	0,06
Diabetes mellitus	35 (26,3)	23 (26,7)	12 (25,5)	0,88
Dislipidemia	44 (33,1)	29 (33,7)	15 (31,9)	0,83
Infarto de miocardio	14 (10,5)	7 (8,1)	7 (14,9)	0,23
Insuficiencia cardíaca congestiva	24 (18,0)	19 (22,1)	5 (10,6)	0,10
Fibrilación/flúter (aleteo) auricular	21 (15,8)	16 (18,6)	5 (10,6)	0,23
Estenosis aórtica	7 (5,3)	6 (7,0)	1 (2,1)	0,42
VIH	4 (3,0)	2 (2,3)	2 (4,3)	0,61
Enfermedad renal crónica	11 (8,3)	9 (10,5)	2 (4,3)	0,33
Crisis epiléptica	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	
Enfermedad psiquiátrica	14 (10,5)	10 (11,6)	4 (8,5)	0,77
EPOC	6 (4,5)	4 (4,7)	2 (4,3)	0,92
Cáncer no metastásico	12 (9,0)	9 (10,5)	3 (6,4)	0,54
Ictus previo	19 (14,3)	18 (20,9)	1 (2,1)	< 0,01
Migrañas	3 (2,3)	1 (1,2)	2 (4,3)	0,25
Consumo de alcohol	26 (19,5)	15 (17,4)	11 (23,4)	0,41
Consumo de tabaco	27 (20,3)	19 (22,1)	8 (17)	0,49

Continúa en la página siguiente

(PCS sin supervivencia) y 47 (35,3%) sobrevivieron hasta el alta del hospital (PCS con supervivencia). En resumen, un 19,7% (47 de 239) del total de casos incidentes de PCS del condado sobrevivieron hasta el alta del hospital.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE SOBREVIVIERON O NO SOBREVIVIERON A LA PCS. La media de edad de los 133 pacientes con PCS reanimadas fue de 67,4 ± 16,3 años, con un 66,2% de varones, y su distribución racial/étnica reflejaba la de la población diversa existente en el condado de San Francisco (tabla 1). La

media de edad de los pacientes que sobrevivieron a la PCS fue inferior en más de una década (10,3 años) a la de los pacientes que no sobrevivieron a la PCS (IC del 95%: 4,5 a 16 años; p < 0,001). En las PCS sin supervivencia hubo una prevalencia significativamente superior de antecedentes de ictus (20,9% frente a 2,1%; p = 0,003) y fue más frecuente la prescripción de calcioantagonistas (14% frente a 2,1%; p = 0,03) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (9,3% frente a 0%; p = 0,05). El tiempo medio de respuesta del SEM fue parecido en las PCS con y sin supervivencia (5 min frente a 5,9 min; p = 0,23), y similar al de los casos de PCS presenciada que condujeron a una muerte extrahospitalaria incluidos en el estudio POST SCD (5,9 min). El tiempo de respuesta del SEM fue también similar para los pacientes blancos y no blancos (tabla 3 del suplemento). Observamos que los casos presenciados fueron más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron a la PCS que en los que no sobrevivieron a ella (33 de 47 [70,2%] frente a 46 de 86 [53,5%]; p = 0,05). La TV/FV fue el ritmo cardíaco de presentación más frecuente y se observó en 55 casos (41,3%) de PCS reanimadas, y fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron a la PCS que en los que no sobrevivieron a ella (78,7% frente a 20,9%; p < 0,001) a pesar de un tiempo medio de respuesta del SEM similar en los casos de ritmo de TV/FV o ausencia de un ritmo de TV/FV (6 min frente a 5,1 min; p = 0,25). Las tasas de TV/FV fueron similares en los pacientes blancos y no blancos (tabla 3 del suplemento).

CAUSAS SUBYACENTES DE LA PARADA CARDIACA. Las causas más frecuentes de la parada cardíaca en el conjunto de PCS reanimadas fueron la enfermedad coronaria aguda (síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST: 39,8%), los trastornos neurológicos (18%) y la enfermedad coronaria crónica (enfermedad coronaria conocida, sin presencia de ninguna otra causa clara: 16,5%) (tabla 2). Se observaron causas arrítmicas de la parada cardíaca en el 69,1% (92 de 133) de las PCS reanimadas, una cifra significativamente superior al 55,8% de PCS que condujeron a una muerte súbita (es decir, una MSC según la definición de la OMS) observado en la autopsia según lo descrito en el estudio POST SCD (p = 0,004) (ilustración central). Las causas arrítmicas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron que en los que no sobrevivieron a la PCS (92% frente a 57%; p < 0,001) (figura 2).

Las causas neurológicas de la parada cardíaca fueron mortales en todos los casos, a pesar de la reanimación inicial (28% de las PCS sin supervivencia frente a 0% de las PCS con supervivencia; p < 0,001). En más de la mitad de las PCS reanimadas en las que había antecedentes de un ictus (10 de 19, 53%) se estableció posteriormente la presencia de una causa neurológica desencadenante.

La mayor parte (20 de 24, 83,3%) de las PCS neurológicas fueron ictus hemorrágicos; a todos estos pacientes se les había prescrito un tratamiento de anticoagulación o medicamentos antiagregantes plaquetarios cuando se produjo la parada cardíaca.

FACTORES PREDICTIVOS DE LA SUPERVIVENCIA A LA PCS HASTA EL ALTA HOSPITALARIA. En el análisis multivariante, la raza blanca (*odds ratio* ajustada [aOR]: 4,04; IC del 95%: 1,21 a 13,56; $p = 0,02$), el ritmo de presentación de TV/FV (aOR: 19,26; IC del 95%: 5,25 a 70,59; $p < 0,01$) y la causa arrítmica (aOR: 5,29; IC del 95%: 1,38 a 20,34; $p = 0,02$) fueron factores predictivos estadísticamente significativos de la supervivencia hasta el alta hospitalaria tras una PCS reanimada (**tabla 3**). En cambio, los antecedentes de ictus previo se asociaron a una reducción de la probabilidad de supervivencia (aOR: 0,02; IC del 95%: 0 a 0,45, $p = 0,01$). Aunque no hubo ninguna medicación que mostrara una asociación con un aumento de la probabilidad de supervivencia, los calcioantagonistas mostraron una asociación independiente con una reducción de la probabilidad de supervivencia (aOR: 0,06; IC del 95%: 0 a 0,8, $p = 0,04$). Es de destacar que, de los 12 casos de PCS sin supervivencia a los que se habían prescrito calcioantagonistas, en 7 hubo una causa arrítmica subyacente, en 4 una causa neurológica y en 1 una causa no arrítmica. Dado que la causa neurológica de la parada cardíaca comportó una mortalidad del 100%, este parámetro no se incluyó en el modelo multivariante. Las variables de imputación múltiple utilizadas en los modelos logísticos fueron similares a las variables de casos observados (**tabla 2 del suplemento**). El grado de falta de datos de cada una de las variables se muestra en la **tabla 4 del suplemento**.

DISCUSIÓN

En este estudio de 4 años de todos los casos incidentes de PCEH ocurridos en el condado de San Francisco, observamos que tan solo una tercera parte fueron de carácter súbito; la mitad de estas PCS fueron reanimadas hasta la hospitalización, y en 1 de cada 5 se alcanzó una supervivencia hasta el alta hospitalaria. Hubo una causa arrítmica subyacente en el 92% de las PCS reanimadas con supervivencia hasta el alta hospitalaria, lo cual es significativamente superior al 56% observado en las PCS con un desenlace mortal extrahospitalario (es decir, MSC según la definición de la OMS) que se ha descrito en el estudio contemporáneo POST SCD (9). En los casos de PCS con supervivencia hasta la hospitalización, identificamos el ritmo de presentación de TV/FV, la presencia de una causa arrítmica subyacente y la raza blanca como factores predictivos independientes para la supervivencia hasta el alta hospitalaria. Es de destacar que, en los

TABLA 1. Continuación

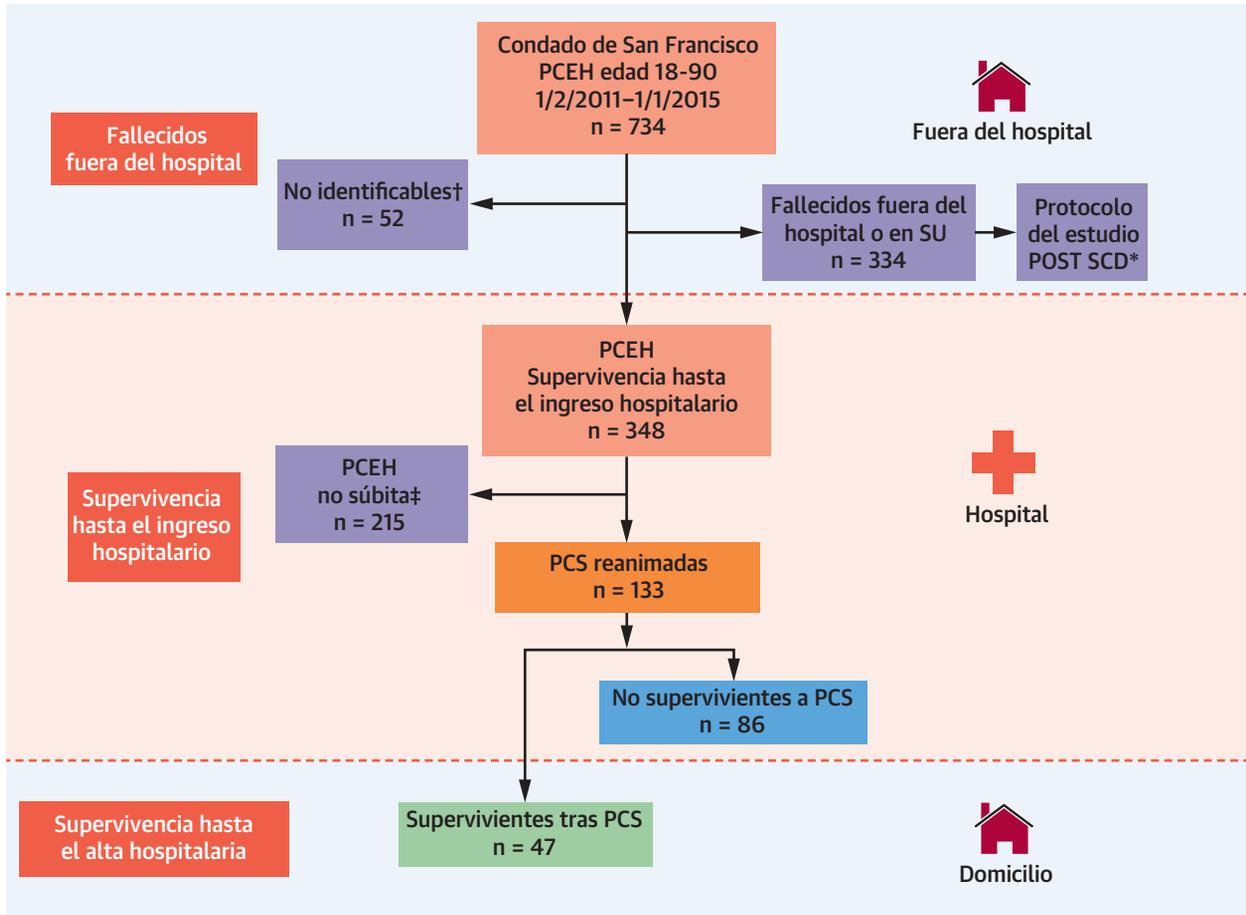
	Total (N = 133)	PCS reanimada		Valor de p (no supervivientes frente a supervivientes)
		PCS no supervivientes (n = 86)	PCS supervivientes (n = 47)	
Consumo de drogas ilegales	3 (2,3)	1 (1,2)	2 (4,3)	0,25
Medicaciones				
Anticoagulación	21 (15,8)	16 (18,6)	5 (10,6)	0,23
Antiagregante plaquetario	26 (19,5)	15 (17,4)	11 (23,4)	0,41
IECA/ARA-II	32 (24,1)	19 (22,1)	13 (27,7)	0,47
Diurético	18 (13,5)	11 (12,8)	7 (14,9)	0,73
Betabloqueante	32 (24,1)	21 (24,4)	11 (23,4)	0,90
Estatina	33 (24,8)	20 (23,3)	13 (27,7)	0,57
CA	13 (9,8)	12 (14,0)	1 (2,1)	0,03
Amlodipino	9 (6,8)	9 (10,5)	0 (0,0)	
Nifedipino	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	
Diltiazem	2 (1,5)	1 (1,2)	1 (2,1)	
Metformina	10 (7,5)	5 (5,8)	5 (10,6)	0,32
IBP	13 (9,8)	8 (9,3)	5 (10,6)	0,77
ISRS	8 (6,0)	8 (9,3)	0 (0,0)	0,05
Insulina	4 (3,0)	4 (4,7)	0 (0,0)	0,30
Antiepiléptico	2 (1,5)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,54
Broncodilatador	4 (3,0)	3 (3,5)	1 (2,1)	0,66
Metadona/opiáceo	5 (3,8)	4 (4,7)	1 (2,1)	0,46
ARV	4 (3,0)	1 (1,2)	3 (6,4)	0,13

Los valores corresponden a media \pm DE o n (%). Los valores de p en **negrita** son $\leq 0,05$.
 AESP = actividad eléctrica sin pulso; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina II; ARV = antirretroviral; CA = calcioantagonista; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP = inhibidor de la bomba de protones; IECA = inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; PCS = parada cardíaca súbita; RSN = ritmo sinusal normal; SEM = servicio de emergencias médicas; TV/FV = taquicardia ventricular/fibrilación ventricular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

casi 1 de cada 5 casos de PCS en los que había una catástrofe neurológica subyacente, la mortalidad fue universal, con una mortalidad intrahospitalaria del 100% a pesar de la reanimación inicial. Estos datos sugieren que la PCS reanimada, en especial cuando el paciente sobrevive, es una situación diferente de la MSC y no debe considerarse equivalente a ella, sobre todo teniendo en cuenta que los tiempos de respuesta del SEM fueron similares. La identificación de las causas subyacentes en las PCS es esencial para avanzar en este campo y para el estudio de la reanimación, y puede facilitar en última instancia una orientación para perfeccionar los algoritmos de reanimación y permitir el uso de tratamientos dirigidos con mayor precisión a la causa subyacente de la parada cardíaca.

Habitualmente, los estudios de la PCEH no diferencian el carácter agudo de la parada, es decir, si fue o no súbita, y ello no es de extrañar teniendo en cuenta que quienes responden a ella en primer lugar se centran en las medidas de reanimación. Estos estudios han calculado que alrededor del 80% de las PCEH se deben a causas cardíacas subyacentes (12-15). Sin embargo, los criterios de clasificación de las PCEH como los del CARES tienen una notable heterogeneidad y presuponen una etiología cardíaca

FIGURA 1. Identificación de las PCS reanimadas



Se identificaron los casos de parada cardíaca súbita (PCS) en pacientes de 18 a 90 años de edad reanimados hasta la hospitalización en el condado de San Francisco, California (Estados Unidos), entre el 1 de febrero de 2011 y el 1 de enero de 2015. Se excluyeron aquí los casos de parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH) que fallecieron fuera del hospital o en el servicio de urgencias, pero estos casos se analizaron en el estudio POST SCD (*Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*). Se excluyeron los casos de PCEH no súbita. De las 734 PCEH analizadas, en 133 se cumplieron los criterios de PCS y se consiguió una reanimación hasta la hospitalización (PCS reanimadas), y 86 de estos pacientes fallecieron durante la hospitalización, mientras que 47 sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. *Casos incluidos en el estudio POST SCD, pero que no reflejaban la totalidad de los casos del POST SCD ya que otros casos adicionales no presenciados que cumplían la definición de la OMS fueron incluidos en el protocolo del estudio POST SCD. †Casos no identificables (por ejemplo "S/I" [sin identificar], "NN" [*nomen nescio*] o "Juan Español"). ‡ Las PCEH incluían los casos no súbitos (n = 107): enfermedad terminal (n = 53), internamiento en centro especializado de enfermería (n = 23), internamiento en unidad de cuidados paliativos terminales (n = 10), órdenes de no reanimar (n = 10), diagnóstico grave reciente (n = 11), y también casos inesperados (n = 108): síntomas de > 1 h (n = 63) o suicidio/traumatismo/sobredosis (n = 45). EH = extrahospitalario; SU = servicio de urgencias.

primaria al exigir tan solo una impresión primaria de parada cardíaca por parte del SEM (5,16,17). Además, en muchos estudios la PCS se considera equivalente a la MSC. Sin embargo, tal como presentamos en el estudio POST SCD, una presunta MSC, definida con los criterios de la OMS; tuvo un valor predictivo positivo de tan solo un 56% para la muerte arrítmica real, que es el único tipo de muerte súbita potencialmente recuperable con un desfibrilador, y esta cifra fue casi idéntica a la del 57% de PCS sin supervivencia que observamos en el presente estudio. Hubo también una falta de especificidad similar para las PCS reanimadas en que se presumió un carácter

cardíaco aplicando la convención del CARES, ya que, tras un examen detallado del estudio diagnóstico realizado en el hospital, fueron menos de 7 de cada 10 las que mostraron causas arrítmicas reales. Nuestra población seleccionada de casos de PCS reanimadas con causas arrítmicas confirmadas presentó una tasa de supervivencia hasta el alta superior (20%) a la de un metanálisis de 2010 de PCEH internacionales (7,6%) (1) y la de un estudio más reciente en el que se incorporó la actualización de las guías de reanimación de 2010 (16%) (18); es probable que esto se debiera en parte al porcentaje sustancial de casos no súbitos y no cardíacos clasificados erróneamen-

te como PCEH en esos estudios. Así pues, las PCS reanimadas constituyen un fenotipo distinto de las PCS que conducen a la muerte extrahospitalaria (es decir, presuntas MSC) o a la muerte durante la hospitalización después de la reanimación (es decir, PCS sin supervivencia). De hecho, la práctica frecuente de mezclar estos fenotipos puede haber contribuido a producir los resultados poco concluyentes de los recientes estudios amplios de la asociación genética de las PCS/MS (19).

Nosotros observamos que la causa arritmica subyacente era un factor predictivo independiente para la supervivencia hasta el alta hospitalaria tras el ingreso por una PCS reanimada. Esto no es de extrañar, ya que los actuales algoritmos para la reanimación y los desfibriladores externos automáticos se han diseñado para tratar estas etiologías, lo cual aumenta la proporción de supervivientes en las causas arrítmicas tratables. Es probable que los casos arrítmicos tengan más posibilidades de supervivencia que los casos no arrítmicos, ya que a menudo pueden revertirse con mayor facilidad. Nuestra observación de un mejor resultado en los pacientes blancos es coherente con las de estudios anteriores que han mostrado unas tasas inferiores de supervivencia a la parada cardíaca en las minorías, en las que hay un tiempo de respuesta del SEM superior y una tasa más baja de RCP por transeúntes, así como una menor frecuencia de un ritmo de presentación de TV/FV (20-21). Sin embargo, los tiempos de respuesta del SEM y la prevalencia de la TV/FV fueron similares en todas las razas en nuestro estudio, por lo que es posible que haya otros factores no medidos, como la posición socioeconómica, que expliquen las diferencias raciales que observamos en la supervivencia a la PCS. La investigación futura podría centrarse en abordar estas disparidades para mejorar la supervivencia de los pacientes de minorías tras una PCS.

El ritmo de presentación fue una TV/FV en el 80% de los supervivientes, lo cual concuerda con lo indicado por estudios previos que mostraron de manera uniforme que la presencia de una TV/FV constituye un factor predictivo independiente para la supervivencia (1,5,23-25). En el presente estudio, el ritmo de presentación de TV/FV no estuvo en función del tiempo de respuesta del SEM, que fue similar en los pacientes sin un ritmo de TV/FV. Es de destacar que tan solo 1 de 13 (8%) pacientes con una parada cardíaca con disociación electromecánica sobrevivió hasta el alta hospitalaria. Esto refuerza la importancia pronóstica del ritmo cardíaco de presentación. Aunque algunos eventos que no son cardíacos pueden abordarse mediante desfibrilación y apoyo vital cardíaco avanzado, y de hecho en nuestra población de PCS todos los pacientes habían sido reanimados con éxito inicialmente, descubrimos toda una gama de causas no arrítmicas después de la reanimación satisfactoria inicial que no se abordan en los protocolos actuales de reanimación y que contri-

TABLA 2. Causas validadas de las PCS reanimadas según la supervivencia hasta el alta hospitalaria, n (%)

Causa de la parada cardíaca	PCS reanimadas			Valor de p (supervivientes frente a no supervivientes)
	Total (N = 133)	No supervivientes (n = 86)	Supervivientes (n = 47)	
Arritmia	92 (69,1)	49 (57,0)	43 (91,5)	< 0,01
EC aguda	53 (39,8)	31 (34,9)	22 (46,8)	0,11
EC crónica	22 (16,5)	13 (16,3)	9 (19,1)	0,68
Miocardiopatía	5 (3,8)	2 (2,3)	3 (6,4)	0,35
Hipertrofia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trastorno eléctrico primario	7 (5,3)	2 (2,3)	5 (10,6)	0,10
Otras cardíacas, arrítmicas	5 (3,8)	1 (1,2)	4 (8,5)	0,05
No arrítmicas/cardíacas	5 (3,8)	2 (2,3)	3 (6,4)	0,61
No cardíacas	36 (27,1)	35 (40,7)	1 (2,1)	< 0,01
Insuficiencia renal aguda	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diseción de aorta	3 (2,3)	3 (3,5)	0 (0,0)	0,55
Aspiración/asfisia	2 (1,5)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,54
Sobredosis de producto químico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hemorragia GI/otras GI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hipoglucemia/hiperglucemia/CAD	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Infección	3 (2,3)	3 (3,5)	0 (0,0)	0,55
Neurológica	24 (18,0)	24 (27,9)	0 (0,0)	< 0,01
Embolia pulmonar	3 (2,3)	2 (2,3)	1 (2,0)	1,00
Otras no cardíacas	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	1,00

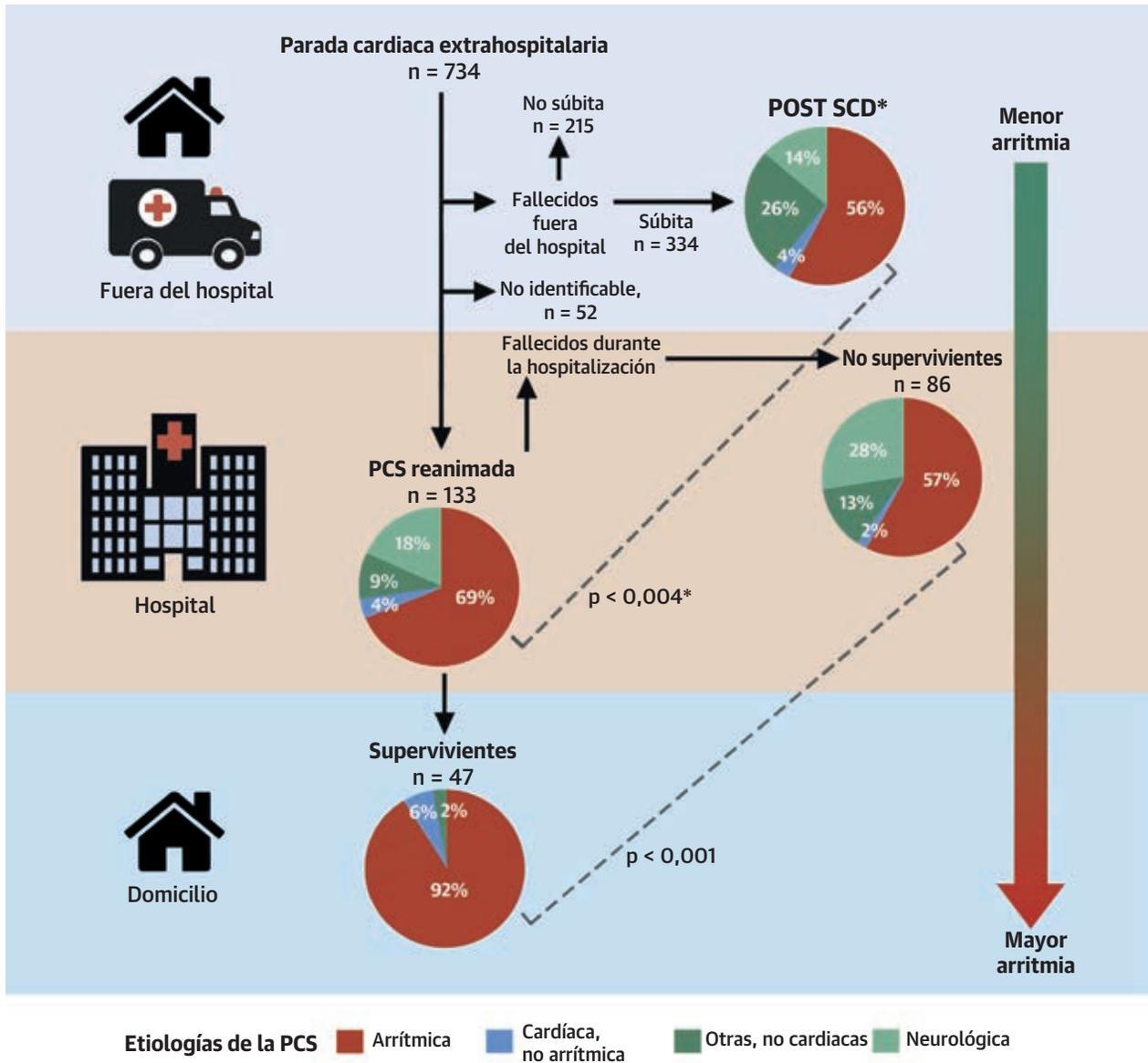
Los valores corresponden a n (%). Total: causas validadas de las PCS reanimadas con supervivencia hasta el ingreso hospitalario, según lo indicado por el examen de los registros hospitalarios completos: 69,1% causa cardíaca arrítmica, 27,1% causa no cardíaca, 3,8% causa cardíaca no arrítmica. No supervivientes: causas validadas de las PCS reanimadas en pacientes que fallecieron durante la hospitalización inicial: 57% causa cardíaca arrítmica, 40,7% causa no cardíaca, 2,3% causa cardíaca no arrítmica. Supervivientes: causas validadas de las PCS reanimadas en pacientes que sobrevivieron hasta el ingreso hospitalario: 91,5% causa cardíaca arrítmica, 4,3% causa cardíaca no arrítmica, 2,1% causa no cardíaca. Los valores de p en **negrita** son $\leq 0,05$.

CAD = cetoacidosis diabética; EC = enfermedad coronaria; GI = gastrointestinal; PCS = parada cardíaca súbita.

buyeron probablemente a producir la mortalidad del 80% en esta población de pacientes con PCS reanimadas de todo el condado. Esto es coherente con nuestras observaciones realizadas en el estudio POST SCD en cuanto a que, a pesar del éxito de las descargas de desfibrilador para la FV o del registro continuo del ritmo que documentó un bloqueo cardíaco completo, algunas de las víctimas de MSC extrahospitalaria continuaban falleciendo de forma súbita por causas no cardíacas (26-28). Así pues, es posible que ampliar el examen de las PCS más allá de los ritmos tratables o no tratables con desfibriladores, para identificar y abordar sus causas subyacentes diversas, pueda ser útil para realizar el siguiente salto que permita avanzar en la ciencia de la reanimación.

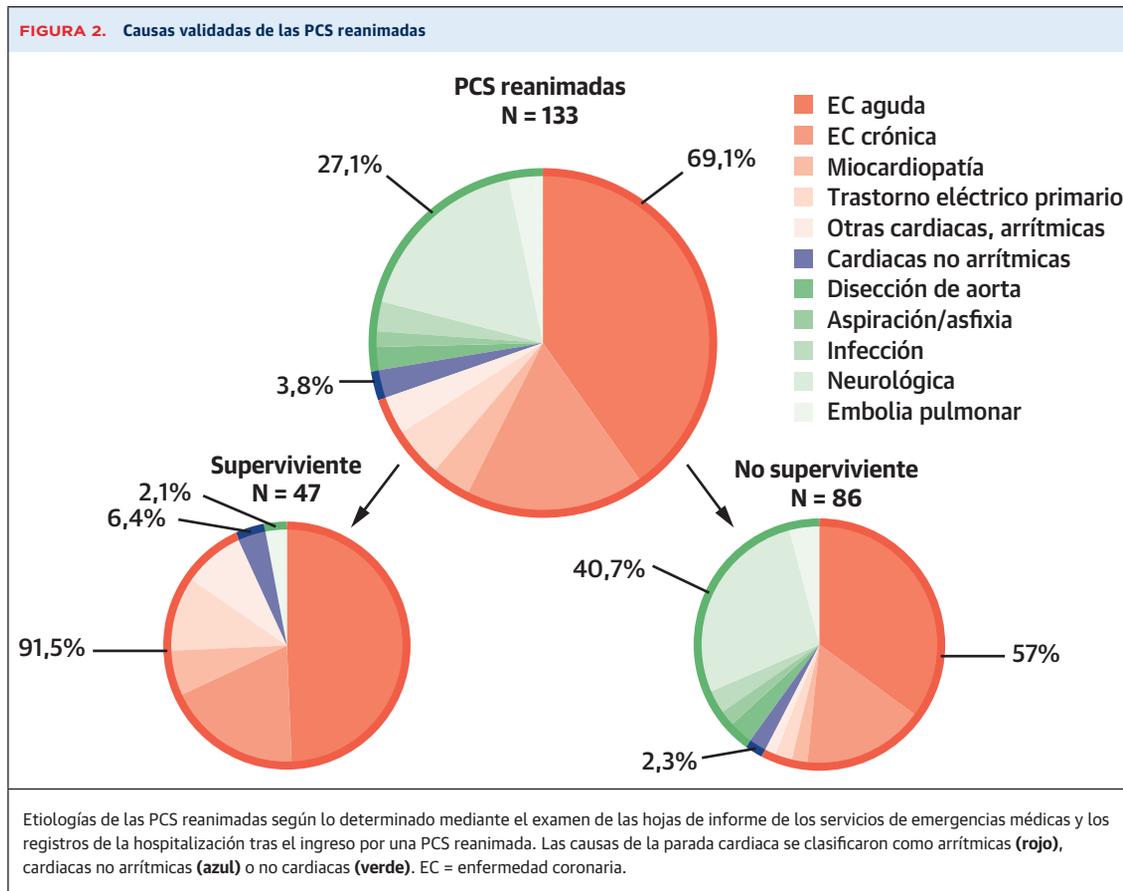
Las catástrofes neurológicas, principalmente de hemorragia intracraneal, se dieron en casi 1 de cada 5 casos de PCS y comportaron una mortalidad del 100% a pesar de la reanimación hasta la hospitalización. Esta observación amplía nuestros resultados previos respecto a la muerte neurológica súbita no identificada en casos de presunta MSC (28) a las PCS reanimadas y confirma que las catástrofes neurológicas subyacentes pueden tener de forma intrínseca una menor probabilidad de obten-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Causas subyacentes de parada cardíaca súbita según la reanimación y la supervivencia



Ricceri, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(19):2353-62.

Se identificaron todas las PCEH desde el 1 de febrero de 2011 hasta el 1 de enero de 2015 en el condado de San Francisco, California (Estados Unidos) a través de los organismos de SEM. Se excluyeron las PCEH causantes de la muerte fuera del hospital o en el servicio de urgencias (casos del estudio POST SCD) y las de carácter no súbito, con objeto de incluir las PCS reanimadas hasta la hospitalización. Se determinaron las causas de las PCS reanimadas mediante el examen de los registros hospitalarios completos: arrítmica (rojo), cardíaca/no arrítmica (azul) o no cardíaca (verde). Las causas arrítmicas supusieron un 69,1% (92 de 133) de las PCS reanimadas, cifra esta significativamente superior a la del 55,8% de la PCS que comportaron una MSC (presunta) según la definición de la OMS en las autopsias presentadas en el estudio POST SCD (p = 0,004). Las causas arrítmicas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron que en los que no sobrevivieron a la PCS (92% frente a 57%; p < 0,001). *Total de n = 525 presuntas MSC según lo descrito anteriormente (9), incluidas 334 PCEH identificadas en este estudio con signos de vida inicialmente pero que fallecieron *in situ*/en el SU y otros 191 casos atendidos por el SEM en el estudio POST SCD sin signos de vida pero con una impresión primaria de PCEH. POST SCD = *Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*; PCS = parada cardíaca súbita.



ción de la supervivencia. Dado que predecía de forma completa la mortalidad, la causa neurológica de la parada cardiaca no se incluyó en el análisis multivariante; sin embargo, observamos que los antecedentes de un ictus previo, presentes en más de la mitad de las PCS neurológicas, eran un factor predictivo negativo independiente para la supervivencia. Es de destacar que la hipotermia terapéutica se utilizó de manera significativamente más frecuente en los pacientes que sobrevivieron a la PCS, pero no mostró una asociación independiente con la supervivencia, debido probablemente a los criterios de selección para el empleo de la hipotermia terapéutica.

La mayor parte (20 de 24, 83,3%) de las PCS neurológicas fueron ictus hemorrágicos; a todos estos pacientes se les había prescrito un tratamiento de anticoagulación o medicamentos antiagregantes plaquetarios cuando se produjo la parada cardiaca. Así pues, las PCS debidas a una causa neurológica pueden representar un objetivo de gran repercusión para la mejora de la supervivencia, ya que cualquier mejora en los resultados supondría una mejora respecto a la mortalidad del 100% que observamos. Las estrategias pueden consistir en una detección sistemática temprana de los antecedentes de ictus por parte del SEM para identificar los casos para un triaje inicial destinado a un centro especializado en ictus (en más de la mitad de las PCS reanimadas que tenían antecedentes de un ictus previo en este estudio se observó que se trataba de una nueva catástrofe neurológica) o para una evaluación rápida *in situ* de la prescripción de anticoagulación o de antiagregantes plaquetarios para permitir un tratamiento dirigido rápido como la reversión de la anticoagulación o una intervención de neurocirugía. Es de destacar que los ensayos de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (29,30) pueden no haber detectado hemorragias intracraneales que se manifestaran en forma de PCEH o MSC, por lo que es posible que se haya infravalorado el riesgo asociado a esas medicaciones.

TABLA 3. Factores predictivos independientes para la supervivencia hasta el alta hospitalaria tras el ingreso por una PCS reanimada

Factor predictivo	Odds ratio ajustada (IC del 95%)	Valor de p
Raza/origen étnico: blancos	3,6 (1,2-10,5)	0,02
Ritmo de presentación: TV/FV	13,4 (4,4-40,8)	< 0,01
Antecedentes de ictus	0,06 (0,01-0,59)	0,02
Medicaciones CA	0,08 (0,01-1,01)	0,05
Etiología arrítmica	4,6 (1,3-16,4)	0,02

Dado que la causa neurológica de la parada cardiaca tuvo una mortalidad del 100%, no se incluyó en el modelo multivariante. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la tabla 1.

En nuestro estudio la prescripción de calcioantagonistas fue un factor predictivo negativo para la supervivencia hasta el alta hospitalaria después de una PCS reanimada. Estudios previos han indicado que el calcioantagonista dihidropiridínico nifedipino se asocia a un aumento del riesgo de PCEH (31), por lo que nuestros resultados podrían ampliar este riesgo a una menor supervivencia después de una PCEH reanimada. Esto podría deberse a un aumento del tono simpático tras una reducción rápida de la presión arterial con los calcioantagonistas dihidropiridínicos o a un fenómeno de robo coronario de arterias colaterales; sin embargo, es posible que esta observación no sea válida para otros calcioantagonistas. Observamos también que la presencia de una prescripción de un ISRS se dio exclusivamente en los casos de PCS sin supervivencia; la mitad de las PCS de nuestro estudio en pacientes en tratamiento con ISRS correspondieron a hemorragias intracraneales. Aunque es posible que esta observación se deba simplemente al azar, también es coherente con los estudios que describen una asociación de los ISRS con la disfunción plaquetaria y el aumento del riesgo de ictus hemorrágico, en especial en los pacientes tratados con anticoagulantes o con medicamentos antiagregantes plaquetarios (32,33).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es el elevado porcentaje de inclusión de los casos de PCS a nivel de todo el condado durante el período de estudio de 4 años, pero también tiene algunas limitaciones que es preciso señalar. En primer lugar, no se dispuso de los registros del Servicio de Bomberos de San Francisco para la parte final del estudio; sin embargo, en los años finales del estudio, el condado de San Francisco introdujo un cambio para pasar a un sistema de respuesta doble, por lo que pudimos identificar la inmensa mayoría de los casos a lo largo de la totalidad del período de estudio. En segundo lugar, algunas de las víctimas de PCEH no fueron identificables (por ejemplo, personas sin hogar), si bien estos casos fueron tan solo un 7,6% de la muestra original. En tercer lugar, tan solo se dispuso de 1 informe de autopsia de los pacientes que no sobrevivieron a la PCS, lo cual es coherente con la baja tasa de autopsias que se da en las muertes que se producen en el hospital. Sin embargo, en este estudio, en los pacientes que sufrieron una PCS y fueron reanimados hasta la hospitalización, se realizó en general un estudio diagnóstico hospitalario que fue más que suficiente para validar la causa subyacente. Así pues, aunque se realizó una autopsia en tan solo 1 caso, el rendimiento de la investigación *postmortem* hubiera sido inferior que la de las MSC extrahospitalarias (fuera del estudio POST SCD) en las que habitualmente no se realizó una investigación después del incidente y, por consiguiente, tan solo se presumió la existencia de una causa

cardíaca. En cuarto lugar, aunque nuestro estudio se llevó a cabo en una sola área metropolitana, la naturaleza diversa del condado de San Francisco constituye una ventaja puesto que nos permite presentar estos resultados en los grupos de población minoritarios que están infrarrepresentados en las bases de datos de PCS y MSC. La posibilidad de generalización de los resultados es motivo de preocupación en cualquier estudio, si bien los modelos de predicción y de puntuaciones de riesgo clínicamente útiles se generalizan a menudo más allá de las poblaciones en las que se han desarrollado (por ejemplo, Framingham o el *Oregon Sudden Unexplained Death Study*) (34,35). Además, nos tranquiliza el hecho de que algunos de los factores identificados en nuestro estudio (por ejemplo, la mayor supervivencia en los casos de TV/FV) reproducen lo observado en estudios previos, lo cual sugiere que la población con PCS de San Francisco es similar a la de otras cohortes de PCS y, por consiguiente, nuestros demás resultados novedosos pueden ser generalizables a las PCS en general. En quinto lugar, tuvimos la limitación del grado variable de evaluación hospitalaria tras el ingreso por una PCS reanimada, para determinar la causa subyacente. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos hubo una causa fácilmente identificable y a menudo inequívoca de la parada cardíaca (por ejemplo, ruptura aguda de una placa, hemorragia subaracnoidea masiva), por lo que nuestros casos de PCS reanimada clasificados por causas subyacentes constituyen una mejora significativa respecto a estudios previos que se basaron por entero en la impresión inicial del SEM. Además, dado que observamos que las PCS sin supervivencia y las PCS con fallecimiento de paciente fuera del hospital, es decir, los casos de presunta MSC en el estudio POST SCD, mostraban una proporción casi idéntica de causas arrítmicas (57% frente a 56%), es probable que las PCS conducentes a la muerte del paciente constituyan una población fenotípicamente diferente de la de la pequeña minoría que finalmente sobreviven hasta el alta hospitalaria y el seguimiento clínico.

CONCLUSIONES

En este estudio de 4 años de los casos incidentes de PCEH a nivel de todo el condado, tan solo una tercera parte fueron casos súbitos, y la mitad de ellos fueron reanimados hasta la hospitalización, con una supervivencia hasta el alta hospitalaria de 1 de cada 5. La causa subyacente tuvo una repercusión significativa en la supervivencia, de tal manera que se observó una causa arrítmica en el 92% de las PCS con supervivencia hasta el alta hospitalaria pero solo en el 57% de los casos que no sobrevivieron. Estos resultados sugieren que las definiciones convencionales de la parada cardíaca no especifican bien la causa arrítmica real; la especificación adecuada del carácter súbito

y la separación de los resultados de las PCS reanimadas y las MSC puede ser útil para perfeccionar futuros análisis de las PCEH. Una identificación temprana de las PCS no arrítmicas, como las de urgencias neurológicas, podría ser un objetivo adecuado para mejorar la supervivencia en las PCEH.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a todas las víctimas de una parada cardíaca súbita y a sus familias, así como a los esfuerzos de todo el personal de SEM del condado de San Francisco.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este estudio fue financiado por los National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (R01 HL102090 concedida al Dr. Tseng). El contenido del artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los NIH. El Dr. Tseng ha recibido subvenciones de los NIH/NHLBI y de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos durante la realización del estudio, así como pagos personales de Biotronik sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Salazar ha recibido una subvención (R38HL143581) del NHLBI. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Zian H. Tseng, Professor of Medicine in Residence, Cardiac Electrophysiology Section, University of California-San Francisco, 500 Parnassus Avenue, Box 1354, San Francisco, California 94143-1354, Estados Unidos. Correo electrónico: zhtseng@medicine.ucsf.edu. Twitter: @SantoRicceri, @JamesSalazarMD, @SF_POSTSCD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Hay varios trastornos no cardíacos que pueden predisponer a una mortalidad elevada en los pacientes que sobreviven inicialmente a una parada cardíaca extrahospitalaria, como son el ictus, la sepsis y la embolia pulmonar.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Un análisis de datos obtenidos sistemáticamente sobre los fenotipos clínicos, los mecanismos y los tratamientos podría mejorar los resultados obtenidos en los pacientes que sufren una parada cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.
2. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
3. Nichol G, Rumsfeld J, Eigel B, et al. Essential features of designating out-of-hospital cardiac arrest as a reportable event. *Circulation* 2008;117:2299-308.
4. Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:70-88.
5. McNally B, Stokes A, Crouch A, Kellermann AL. CARES: Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival. *Ann Emerg Med* 2009;54:674-83.e2.
6. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1887-906.
7. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:844-55.
8. Chatterjee NA, Moorthy MV, Pester J, et al. Sudden death in patients with coronary heart disease without severe systolic dysfunction. *JAMA Cardiol* 2018;3:591-600.
9. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;137:2689-700.
10. World Health Organization. Sudden cardiac death: report of a WHO scientific group. World Health Organization technical report series 726. 1985 1985. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39554/WHO_TRS_726.pdf. Accessed March 18, 2020.
11. Barnard J, Meng X-L. Applications of multiple imputation in medical studies: from AIDS to NHANES. *Stat Methods Med Res* 1999;8:17-36.
12. Fischer M, Fischer NJ, Schüttler J. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the "Utstein style." *Resuscitation* 1997;33:233-43.
13. Pijls RWM, Nelemans PJ, Rahel BM, Gorgels APM. Circumstances and causes of sudden circulatory arrests in the Dutch province of Limburg and the involvement of citizen rescuers. *Neth Heart J* 2018;26:41-8.
14. Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of noncardiac origin: epidemiology and outcome. *Eur Heart J* 1997;18:1122-8.
15. Ro YS, Shin SD, Song KJ, et al. A comparison of outcomes of out-of-hospital cardiac arrest with noncardiac etiology between emergency departments with low-and high-resuscitation case volume. *Resuscitation* 2012;83:855-61.
16. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982;65:457-64.
17. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry templates for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2015;132:1286-300.
18. Pasupula DK, Bhat A, Siddappa MSK, et al. Impact of change in 2010 American Heart Association cardiopulmonary resuscitation guidelines on survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007843.
19. Ashar FN, Mitchell RN, Albert CM, et al. A comprehensive evaluation of the genetic architecture of sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2018;39:3961-9.
20. Galea S, Blaney S, Nandi A, et al. Explaining racial disparities in incidence of and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2007;166:534-43.
21. Becker LB, Han BH, Meyer PM, et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. *N Engl J Med* 1993;329:600-6.
22. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
23. Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet* 2018;391:970-9.
24. Lombardi G, Gallagher EJ, Paul. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: the Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) study. *JAMA* 1994;271:678-83.

25. Eid SM, Abougergi MS, Albaeni A, Chandra-Strobos N. Survival, expenditure and disposition in patients following out-of-hospital cardiac arrest: 1995-2013. *Resuscitation* 2017;113:13-20.
26. Tseng ZH, Hayward RM, Clark NM, et al. Sudden death in patients with cardiac implantable electronic devices. *JAMA Intern Med* 2015;175:1342-50.
27. Siegel ER, Salazar JW, Tseng ZH. The weak LINQ—continuous rhythm monitoring during sudden death. *JAMA Intern Med* 2020;180:1380-1.
28. Kim AS, Moffatt E, Ursell PC, Devinsky O, Olgin J, Tseng ZH. Sudden neurologic death masquerading as out-of-hospital sudden cardiac death. *Neurology* 2016;87:1669-73.
29. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
30. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
31. Eroglu TE, Mohr GH, Blom MT, et al. Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:347-55.
32. Hackam DG, Mrkoberda M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1862-5.
33. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin JF. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017;74:173-80.
34. Chugh SS, Reinier K, Balaji S, et al. Population-based analysis of sudden death in children: the Oregon sudden unexpected death study. *Heart Rhythm* 2009;6:1618-22.
35. Wilson PWF, d'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

PALABRAS CLAVE parada cardíaca extrahospitalaria, reanimación, muerte súbita cardíaca

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Muerte súbita cardíaca, una deuda pendiente



Mario Fitz Maurice

Mario Fitz Maurice, MD^a, Carolina Etcheverry, MD^b, Fernando Botto, MD^c

La muerte súbita (MS) es, probablemente, uno de los desafíos más importantes de la Salud Pública actual, ya que representa el 50% de las muertes cardiovasculares y el 20% de todas las muertes naturales en las sociedades occidentales. (1) La supervivencia es muy baja, entre 10 y 20%, y depende de la presencia de personas competentes para realizar de forma inmediata maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP), de la desfibrilación cardíaca precoz, y del traslado urgente a un hospital. Más del 90% de los eventos ocurren fuera del hospital y su verdadera incidencia es desconocida, ya que solo existen registros procedentes de los Sistemas de Emergencias Médicas (SEM) y de los certificados de defunción que presumen la causa subyacente de muerte (2).

La MS, también expresada como paro cardíaco súbito (PCS) en la nomenclatura, es el "fallecimiento que se produce en la primera hora desde el inicio de los síntomas, o el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana que vive sola y se encontraba bien durante las 24 horas previas." La causa más frecuente es la cardiopatía isquémica, y se ha diagnosticado enfermedad de las arterias coronarias en aproximadamente el 70% de los pacientes que han sido reanimados y remitidos para una coronariografía (CCG) (3). Por esta razón, ante la posibilidad de que la causa del PCS sea un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), la angioplastia transluminal coronaria (ATC) directa es necesaria para salvar el miocardio, mejorar la función ventricular y prevenir la recurrencia de arritmias potencialmente mortales. Las guías europeas y americanas recomiendan la CCG inmediata seguida de revascularización mediante ATC en los pacientes que presentan MS por SCACEST (4). Por el contrario, como lo demostró el estudio COACT (5), en los pacientes con PCS sin elevación del segmento ST, la CCG inmediata no demostró beneficios con respecto a la supervivencia a 90 días comparada con la CCG diferida.

Recientemente Ricceri y cols. (6) publican datos de 734 casos de paro cardíaco extrahospitalario ocurridos en un periodo de 48 meses en el Condado de San Francisco, observando que solo 239 (32,4%) tuvieron criterios de PCS según la definición de la OMS, 133 de los cuales (55,6%) fueron resucitados y trasladados a un hospital. Entre ellos, solo 47 casos (35,5%) sobrevivieron y fueron dados de alta, y 86 (64,7%) fallecieron durante la hospitalización. En resumen, de los 239 PCS incluidos en el registro sólo sobrevivió el 19,7%, y el restante 80,3% fueron las "verdaderas" MS surgidas de los fallecimientos ocurridos antes de llegar al hospital y los ocurridos en la hospitalización. Las variables asociadas significativamente a la supervivencia fueron la edad menor (en promedio 10 años menos), la presencia de testigos durante el PCS (61% de los casos), ausencia de historia de enfermedad cardiovascular y la causa de origen arrítmico, siendo más frecuente la taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) en los supervivientes versus no supervivientes (78,7% vs 20,9% $p < 0.001$).

En forma semejante, en un registro internacional de paro cardíaco (International Cardiac Arrest Registry), Harhash y cols. (7), demostraron que la edad avanzada (>85 años), el tiempo hasta la reanimación >30 minutos y la presencia de un ritmo inicial no desfibrilable, fueron predictores independientes de muerte intrahospitalaria, con una supervivencia menor al 10%.

La muerte de causa arrítmica, comúnmente secundaria a un SCA o enfermedad coronaria crónica, fue la más frecuente en el reporte de Ricceri y cols. (6) entre los sujetos con PCS resucitado. También había sido la más común en los sujetos con PCS fallecidos antes de la hospitalización, según el estudio POST SCD, surgido del mismo registro de San Francisco. (2)

Indudablemente, la evidencia disponible refuerza la necesidad de 2 condiciones fundamentales para mejorar la supervivencia del PCS que las autoridades debieran tener en cuenta para planificar políticas sanitarias y el

^aHospital Rivadavia, Bs As, Argentina. Director INADEA, Argentina^bHospital Santojanni, Bs As., Argentina^cInstituto Cardiovascular Buenos Aires, Bs. As, Argentina

uso de los recursos: 1) la presencia de personas capacitadas, que si bien no se puede manipular, sí se puede entrenar RCP a un gran segmento de la comunidad para aportar una ayuda indispensable en los casos presenciados, y 2) la disponibilidad de Desfibriladores Externos Automáticos (DEA) en lugares públicos, para revertir precozmente las frecuentes TV/FV como causas del mismo.

Lamentablemente, creemos que el promedio de respuesta de los Servicios de Emergencias Médicas entre 5 y 6 minutos reportado por Ricceri y cols. (6) es utópico en América Latina. Por eso, debieran ser fundamentales las 2 condiciones mencionadas previamente. Adicionalmente, en el trabajo publicado, no se menciona ni la participación de reanimadores entre los testigos, ni el uso y disponibilidad de DEA en casos de PCS en medios públicos.

En consonancia con esto, en Argentina realizamos un estudio observacional del tipo cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron 100 clubes de rugby. (8) Entre 2012 y 2017, los clubes fueron equipados con un DEA y la comunidad que concurre a ellos fue entrenada en su utilización. Durante 5 años de seguimiento, el uso de un DEA fue requerido en 8 pacientes (7 jugadores y 1 espectador). La mortalidad en el campo fue del 25% (2 casos) y el 75% restante (6 casos) fueron resucitados con éxito y llegaron vivos al hospital y ser dados de alta. Por supuesto, no es nuestra intención comparar la sobrevivencia del 75% versus el 19,7% reportado por Ricceri y cols. (6) dada las distintas características de la población, circuns-

tancias del PCS y el menor tamaño muestral de PCS en nuestro estudio. Simplemente, es una manera de mostrar una experiencia, que debiera repetirse en muchos otros escenarios. La atención precoz de víctimas de PCS y la reducción de la incidencia de muerte súbita extrahospitalaria es posible, evitando episodios catastróficos de MS, como pudieron haber sido los jóvenes deportistas resucitados de nuestro trabajo.

Recientemente, el episodio de PCS presenciado mundialmente durante la Eurocopa de fútbol, entendemos que ha marcado un hito que es necesario aprovechar para "aprender y educar" sobre la vital importancia de entrenar a la comunidad en RCP y disponer de equipamiento con DEAs en cada lugar público, para que cada PCS no se transforme en una MS. El tiempo que transcurre entre llamar a un SEM y la llegada de la ambulancia es una barrera para la supervivencia. Como Ricceri y cols. (6) reportaron, la muerte arrítmica es la más frecuente, particularmente por TV o FV, y es potencialmente la causa que más puede beneficiarse con las medidas propuestas.

En conclusión, la MS cardíaca es un serio problema de la Salud Pública que las autoridades debieran considerar como una prioridad, dado que existen herramientas y conocimiento suficiente como para superar muchas barreras y mejorar los resultados que implicarían miles de personas salvadas por año. Lamentablemente, aún es una deuda pendiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayés de Luna A, Massó van-Roessel A, Escobar-Robledo LA, Arimany-Manso J. Actualización de la muerte súbita cardíaca: epidemiología y estratificación del riesgo. *Rev Esp Med Legal* 2018;44(1):5-12.
2. Tseng ZH. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation* 2018; 137(25):2689-2700
3. Spaulding CM, Joly L-M, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.
4. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
5. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. Lemkes Jorrit S., Janssens Gladys. *N Engl J Med* 2019; 380:1397-1407
6. Ricceri S, Salazar JW, Vu AA, Vittinghoff E, Mofatt E, Tseng ZH. Factors Predisposing to Survival After Resuscitation for Sudden Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2353-62
7. Harhash A, May T, Hsu CH, et al. Risk Stratification Among Survivors of Cardiac Arrest Considered for Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:360-371
8. Fitz Maurice M, Di Tommaso F, Barros Pertuz M, et al. Sudden Cardiac Death in Rugby Clubs. *Rev Argent Cardiol* 2018;86:40-44.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Registro prospectivo internacional de síndromes coronarios agudos en pacientes con COVID-19



Thomas A. Kite, BM BS, BMEDSCI,^a Peter F. Ludman, MA, MD,^b Chris P. Gale, PhD,^c Jianhua Wu, PhD,^c Adriano Caixeta, MD, PhD,^d Jacques Mansourati, MD,^e Manel Sabate, MD, PhD,^f Pilar Jimenez-Quevedo, MD, PhD,^g Luciano Candilio, MD,^h Parham Sadeghipour, MD,ⁱ Angel M. Iniesta, MD,^j Stephen P. Hoole, MD,^k Nick Palmer, MD,^l Albert Ariza-Solé, MD, PhD,^m Alim Namitokov, MD, PhD,ⁿ Hector H. Escutia-Cuevas, MD, MSc,^o Flavien Vincent, MD, PhD,^p Otilia Tica, MD, PhD,^q Mzee Ngunga, MD,^r Imad Meray, MD, PhD,^s Andrew Morrow, MB BCH BAO,^t Md Minhaj Arefin, MD,^u Steven Lindsay, MB BCH, MD,^v Ghada Kazamel, MD,^w Vinoda Sharma, MBBS,^x Aly Saad, MB, BCH, MSc, MD,^y Gianfranco Sinagra, MD,^z Federico Ariel Sanchez, MD,^{aa} Marek Roik, MD, PhD,^{bb} Stefano Savonitto, MD,^{cc} Marija Vavlukis, MD, PhD,^{dd} Shankar Sangaraju, MBBS,^{ee} Iqbal S. Malik, PhD,^{ff} Sharon Kean,^{gg} Nick Curzen, BM (HONS), PhD,^{hh} Colin Berry, MBChB. PhD,ⁱⁱ Gregg W. Stone, MD,^{jj} Bernard J. Gersh, MBChB, DPHIL,^{kk} Anthony H. Gershlick, MD,^a en nombre de los investigadores del *International COVID-ACS Registry*

RESUMEN

ANTECEDENTES Los datos publicados existentes sugieren una peor evolución de los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) que presentan al mismo tiempo una enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los mecanismos que lo explican continúan sin estar claros.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue presentar los datos demográficos, angiográficos y los resultados intrahospitalarios de los pacientes con SCA y COVID-19 y compararlos con los de otras cohortes previas a la COVID-19.

MÉTODOS Entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de julio de 2020, se introdujeron los datos de 55 centros internacionales en el registro prospectivo *International COVID-ACS Registry*. Los pacientes incluidos eran positivos para la COVID-19 (o había un alto grado de sospecha clínica de su presencia) y fueron examinados mediante una coronariografía invasiva por una sospecha de SCA. Los parámetros de valoración fueron los eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios (mortalidad por cualquier causa, reinfarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus, revascularización no programada o trombosis del *stent*). Los resultados se compararon con los de bases de datos nacionales previas a la COVID-19 (MINAP [*Myocardial Ischaemia National Audit Project*] 2019 y BCIS [*British Cardiovascular Intervention Society*] 2018 a 2019).

RESULTADOS En un total de 144 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y 121 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), el tiempo entre los síntomas y el ingreso mostró una prolongación significativa (COVID-IAMCEST frente a BCIS: mediana 339,0 min frente a 173,0 min; $p < 0,001$; COVID-SCASEST frente a MINAP: 417,0 min frente a 295,0 min; $p = 0,012$). La mortalidad en los pacientes con COVID-SCA fue significativamente mayor que la observada en los pacientes de control de BCIS/MINAP en ambos subgrupos (COVID-IAMCEST: 22,9% frente a 5,7%; $p < 0,001$; COVID-SCASEST: 6,6% frente a 1,2%; $p < 0,001$), y la diferencia persistió en un análisis con puntuación de propensión multivariante en el que se aplicó un ajuste respecto a las comorbilidades (subgrupo de IAMCEST, *odds ratio*: 3,33 [intervalo de confianza del 95%: 2,04 a 5,42]). Se produjo un *shock* cardiogénico en el 20,1% de los pacientes con COVID-IAMCEST frente al 8,7% de los pacientes del BCIS ($p < 0,001$).



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 Cardiovascular Sciences and the NIHR Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, University of Leicester; University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, Reino Unido; ^bInstitute of Cardiovascular Sciences, University

CONCLUSIONES En este registro multicéntrico internacional, los pacientes con SCA y positivos para la COVID-19 acudieron más tarde y presentaron un aumento de la mortalidad intrahospitalaria en comparación con los de la población con SCA anterior a la COVID-19. Las tasas excesivas de mortalidad por *shock* cardiogénico fueron un factor importante que contribuyó a producir la peor evolución de los pacientes con IAMCEST y positivos para la COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2466-76) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COVID-19 = enfermedad por coronavirus de 2019

IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICP = intervención coronaria percutánea

IM = infarto de miocardio

SCA = síndrome coronario agudo

SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Después del brote aparecido en la provincia de Hubei de China en diciembre de 2019, el nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave se ha extendido rápidamente y ha dado lugar a una pandemia mundial de esta enfermedad multisistémica (1). El efecto que esto tiene sobre el SCA es doble.

En primer lugar, se ha descrito que las infecciones virales como la gripe provocan una exacerbación de los SCA (2). Se han propuesto múltiples hipótesis para explicar la mayor incidencia y los mayores resultados adversos en el SCA, como las de la trombosis arterial (macro y microvascular) y venosa a través de una respuesta inflamatoria endotelial, la disfunción microvascu-

lar, la hipoxia por sepsis, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la liberación de citocinas y posiblemente de bradicinina (3). De hecho, los estudios iniciales sugieren que la formación espontánea de trombos en la circulación pulmonar y periférica (4) y un exceso de formación de trombos coronarios pueden ser las causas de las tasas de mortalidad elevadas (5). Sin embargo, también se han observado arterias coronarias epicárdicas no obstruidas por microtrombos o procesos inflamatorios celulares (6), así como casos de miocarditis que simulan un SCA (7).

En segundo lugar, los estudios iniciales han mostrado también un notable descenso de los ingresos por SCA durante la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), junto con un claro aumento de la mortalidad en comparación con los pacientes con SCA sin COVID-19

of Birmingham, Birmingham, Reino Unido; ^cLeeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine and Leeds Institute for Data Analytics, University of Leeds, and the Department of Cardiology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Reino Unido; ^dDivision of Cardiology, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil; ^eDepartment of Cardiology, University Hospital of Brest and University of Western Brittany, Orphé, Francia; ^fInstituto Cardiovascular, Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, España; ^gDepartamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, España; ^hRoyal Free London NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido; ⁱCardiovascular Intervention Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Teherán, Irán; ^jDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ^kRoyal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido; ^lLiverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido; ^mUnidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; ⁿScientific Research Institute-Regional Clinical Hospital #1 NA Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Rusia; ^oDepartment of Cardiology, Regional Hospital ISSSTE Puebla, Puebla, Mexico; ^pCHU Lille, Institut Coeur Poumon, Cardiology, Department of Interventional Cardiology for Coronary, Valves and Structural Heart Diseases, Inserm U1011, Institut Pasteur de Lille, EGID, Université de Lille, Lille, Francia; ^qUniversity of Oradea, Faculty of Medicine and Pharmacy, Department of Medical disciplines, Oradea, Rumania; ^rDepartment of Medicine, Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenia; ^sPeoples Friendship University of Russia, Hospital n/a V.V. Vinogradov, Moscú, Rusia; ^tDepartment of Cardiology, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Reino Unido; ^uDepartment of Cardiology, National Institute of Cardiovascular Diseases & Hospital (NICVD), Dhaka, Bangladesh; ^vBradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Bradford, Reino Unido; ^wCardiology Department, National Heart Institute, El Cairo, Egipto; ^xBirmingham City Hospital, SWBH NHS Trust, Birmingham, Reino Unido; ^yDepartment of Cardiovascular Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egipto; ^zCardiovascular Department, University of Trieste, Trieste, Italia; ^{aa}Cardiology Department, Presidio Ospedaliero, Sanremo, Italia; ^{bb}Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia; ^{cc}Cardiovascular Department, Manzoni Hospital, Lecco, Italia; ^{dd}University Clinic for Cardiology, Medical Faculty, Ss' Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia; ^{ee}University Hospitals Plymouth NHS Trust, Plymouth, Reino Unido; ^{ff}Cardiology Department, Imperial College Healthcare Trust, Londres, Reino Unido; ^{gg}Robertson Centre for Biostatistics, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ^{hh}Faculty of Medicine, University of Southampton, and University Hospital Southampton NHS Trust, Southampton, Reino Unido; ⁱⁱBritish Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ^{jj}The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y el ^{kk}Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 22 de enero de 2021; original revisado recibido el 11 de marzo de 2021, aceptado el 23 de marzo de 2021.

(8-10). Aunque la naturaleza proinflamatoria de la COVID-19 y su posterior interacción compleja con el sistema cardiovascular hacen que esta sea un área esencial de investigación, muchas de las observaciones clínicas realizadas podrían explicarse por la percepción de los pacientes del posible daño derivado del hecho de acudir al hospital (temor a la COVID-19). Nosotros propusimos que el peor resultado observado en los pacientes con SCA positivos para la COVID-19 se debía en parte a las consecuencias logísticas de esta preocupación comprensible.

Por consiguiente, creamos el *International COVID-ACS Registry* para documentar los datos demográficos, las características angiográficas y de la intervención y los resultados clínicos intrahospitalarios de los pacientes positivos para la COVID-19 (o para los que había un alto grado de sospecha de su presencia) ingresados por un SCA, prestando especial atención a los intervalos de tiempo del tratamiento estándar. Planteamos la posibilidad de que existiera una relación entre las tasas de aumento de mortalidad publicadas anteriormente y factores como la presentación tardía, que podían influir en los resultados adversos.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El University Hospitals of Leicester (UHL) NHS Trust, en colaboración con la Unidad de Ensayos Clínicos de la University of Glasgow, desarrolló un sistema de introducción de datos a distancia alojado en una web *online*, que permitía a colegas de centros internacionales introducir de forma prospectiva datos anonimizados de pacientes que cumplían los criterios de inclusión del registro. Tras solicitar el asesoramiento en cuanto a las reglamentaciones existentes por parte del Departamento de Auditoría Clínica de los UHL, el estudio se registró como una auditoría de encuesta de salud. No fue necesaria una aprobación ética formal. Cada centro introdujo sus propios datos utilizando una cuenta de usuario específica para el centro, y no se obtuvo ningún dato que permitiera la identificación del paciente. Se establecieron acuerdos de transferencia de datos entre los UHL, la University of Glasgow y los centros, según fuera necesario. Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: 1) positividad para la COVID-19 o un alto grado de sospecha clínica de su presencia; y 2) realización de una coronariografía invasiva por sospecha de SCA. El alto grado de sospecha clínica se definió como el estado clínico más los signos de la radiografía de tórax (RxT) o la tomografía computarizada (TAC) que sugirieran una infección de COVID-19 (11). Participaron en el estudio 55 centros ubicados en los 5 continentes, con una obtención de datos realizada entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de julio de 2020.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Se documentaron los datos demográficos de los pacientes, incluidos los de edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Los usuarios registraron las comorbilidades basándose en los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-10^a Revisión, incluidos los de enfermedad cardiovascular (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, infarto de miocardio [IM] previo, intervención coronaria percutánea [ICP] previa e insuficiencia cardíaca congestiva), el tabaquismo y los antecedentes de enfermedad pulmonar. Se registraron las características angiográficas y de la intervención, junto con la necesidad de ingreso en cuidados intensivos, apoyo inotrópico/vasopresor, ventilación invasiva y apoyo mecánico. Se registraron también los datos de intervalos de tiempo, incluidos los de síntomas-ingreso, puerta-balón y puerta-coronariografía. El momento de inicio de los síntomas se definió como el comienzo de los síntomas cardiovasculares referidos por el paciente (es decir, dolor torácico o disnea, pero no tos ni fiebre). La oclusión trombotica presente al realizar la coronariografía se clasificó según el grado de la puntuación TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) *Thrombus Grade Score*.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios fueron los siguientes: nuevo IM aparecido durante la hospitalización (según la cuarta definición universal del infarto de miocardio) (12); insuficiencia cardíaca, revascularización no programada e ictus (*2017 Cardiovascular Endpoint Definitions for Clinical Trials Consensus Report*) (13); *shock* cardiogénico (SCG) (presión arterial sistólica < 90 mm Hg durante > 30 min con signos de hipoperfusión, o necesidad de uso de fármacos inotrópicos); hemorragia (criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*) (14); y trombosis de *stent* (*Academic Research Consortium-2 Consensus Document*) (15). Presentamos también la duración total de la hospitalización.

GRUPOS DE COMPARACIÓN. Los pacientes del registro de COVID-SCA se subdividieron en función de la presencia de: 1) un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST); y 2) un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) (que incluía el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] y la angina inestable). Dado que el objetivo clave fue investigar posibles retrasos en la presentación inicial en el hospital y en el tratamiento de reperfusión, excluimos a los pacientes del registro de COVID-SCA con un IM de tipo 2, ya que los resultados clínicos en este grupo no se ven influidos por la coronariografía invasiva ni por la realización rápida de una revascularización. Así pues, realizamos comparaciones entre los pacientes de nuestro registro con un IM de tipo

1 y los datos de IAMCEST y SCASEST previos a la COVID de la base de datos *British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) National PCI Audit* del Reino Unido (1 de abril de 2018 a 31 de marzo de 2019), y los datos ingleses de la base de datos *Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP)* (2019). Todos los pacientes en los que se aplica una estrategia invasiva para tratar el SCA en el Reino Unido son notificados a estas bases de datos robustas y reconocidas internacionalmente. Las bases de datos comparativas óptimas fueron la BCIS para la población con IAMCEST y la MINAP para la población con SCASEST. Optamos por no utilizar para la comparación a los pacientes con SCA negativos para la COVID-19, ya que consideramos que los sistemas de asistencia sufrían alteraciones graves en ese momento y no serían representativos de la situación ordinaria previa a la COVID. Además, los eventos intrahospitalarios en las bases de datos BCIS y MINAP son similares a los de otras bases de datos nacionales reconocidas internacionalmente (16,17) y proporcionan unos valores de referencia fiables con los que comparar los resultados obtenidos en el registro de COVID-SCA.

TABLA 1. Características iniciales de la cohorte combinada de pacientes con IAMCEST/SCASEST de la cohorte del registro de COVID-SCA (N = 265)*

Media de edad, años	64,9 ± 12,9
Varones	75,5 (200/265)
Hipertensión	66,2 (174/263)
Hiperlipidemia	54,1 (131/242)
IMC, kg/m ²	27,5 ± 4,7
Diabetes	36,2 (92/265)
Tabaquismo	
Fumadores actuales	27,1 (62/229)
Exfumadores	27,1 (62/229)
No fumadores	45,8 (105/229)
Insuficiencia cardiaca	19,3 (49/254)
IM previo	20,2 (57/258)
ICP previa	17,5 (46/263)
Enfermedad renal crónica (estadios 3-5)	14,6 (38/260)
Enfermedad pulmonar	16,5 (42/254)
Ictus previo	7,2 (19/265)
Positividad para COVID-19	74,3 (197/265)
Alto grado de sospecha de COVID-19	25,7 (68/265)
Clase de Killip III/IV al ingreso	17,4 (46/265)
Parada cardiaca extrahospitalaria	5,3 (14/265)
Lactato al ingreso, mmol/l	4,1 ± 7,3
Lactato al ingreso > 2,0 mmol/l	61,7 (58/94)
Síntomas de presentación típicos del SCA	81,4 (214/263)
Uso de EPI durante la intervención	90,9 (209/230)

Los valores corresponden a media ± DE o % (n/N). Los denominadores no son iguales a n = 265 debido a que los datos son incompletos. * Se excluye a los pacientes con infarto de miocardio de tipo 2 (véase la figura 1).

COVID-19 = enfermedad por coronavirus de 2019; EPI = equipo de protección individual; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; IMC = índice de masa corporal; SCA = síndrome coronario agudo; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Se presentan los datos de estadística descriptiva de los parámetros demográficos y las características observadas en la situación inicial. Se presentó la frecuencia y el porcentaje para las variables cualitativas y los valores de media ± DE o mediana (rango intercuartílico), dependiendo de su distribución de valores, para las variables continuas. Para la comparación de las características del registro de COVID-SCA con las de las bases de datos MINAP/BCIS, se aplicó la prueba exacta de Fisher o la prueba de χ^2 por lo que respecta a las variables cualitativas, y la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables continuas, en función de su distribución de valores. Con objeto de tener en cuenta los factores de confusión y compensar toda posible diferencia de las características de los pacientes entre la cohorte de COVID-IAMCEST y la base de datos de IAMCEST BCIS, se calculó una puntuación de propensión con el empleo de una regresión logística para predecir si los pacientes eran de COVID-SCA o de la BCIS, con la inclusión de la edad, el sexo, la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes. A continuación, se aplicó un método de ponderación de probabilidad inversa del tratamiento basada en la puntuación de propensión para calcular la diferencia de mortalidad entre los pacientes registrados en el subgrupo de COVID-IAMCEST y los de la base de datos de IAMCEST BCIS, con un ajuste adicional para la presencia de SCG y el tiempo de isquemia. No se calculó una puntuación de propensión para comparar las cohortes de SCASEST debido al bajo número de eventos clínicos observados en el subgrupo del registro.

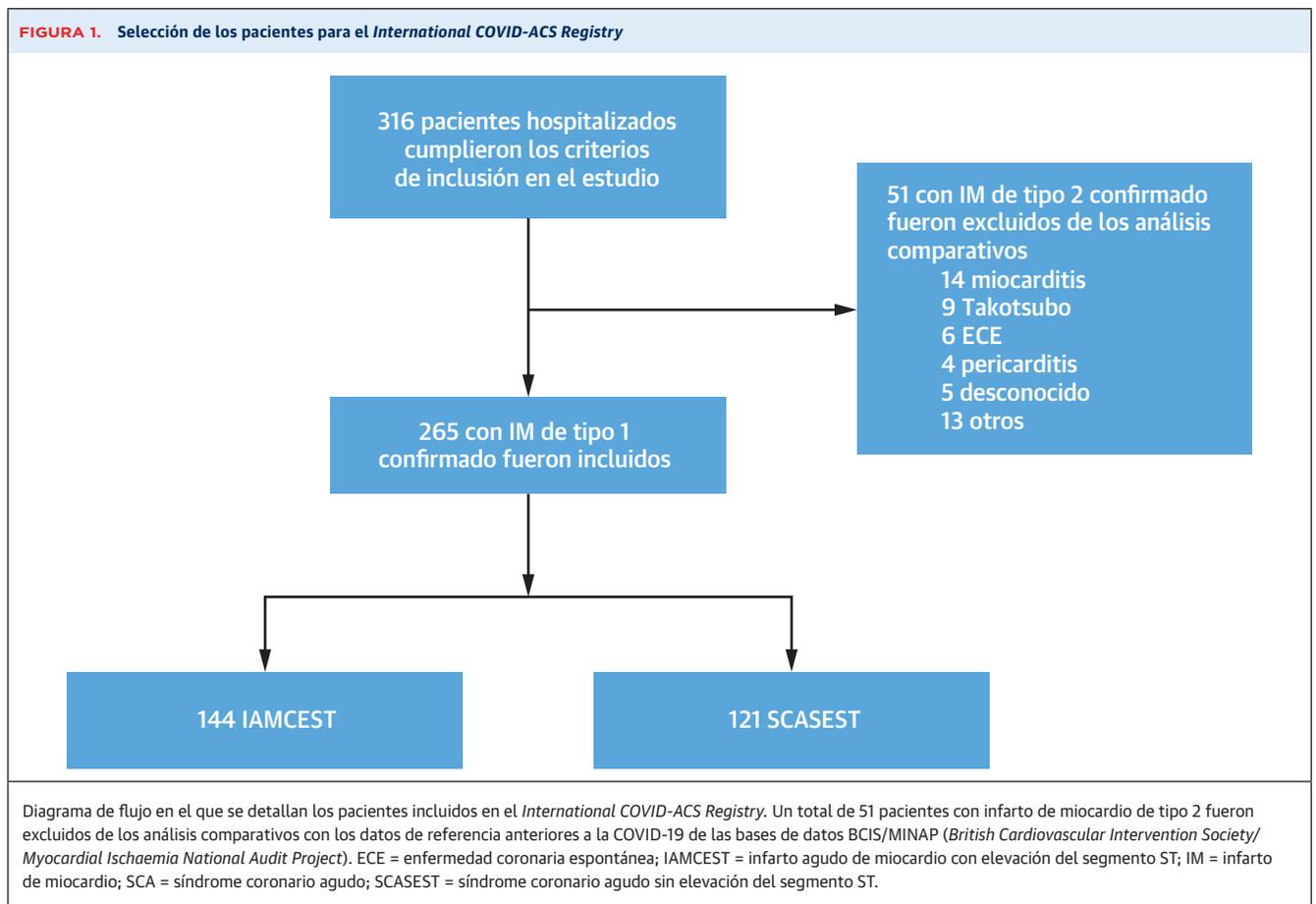
RESULTADOS

En total, se incluyó a 316 pacientes hospitalizados en 55 centros internacionales de 5 continentes: 238 (75,3%) de Europa, 35 (11,1%) de Sudamérica, 21 (6,6%) de Asia, 15 (4,7%) de África y 7 (2,2%) de Norteamérica (tabla 1 del suplemento). En la tabla 1 se presentan las variables demográficas y las comorbilidades para la cohorte combinada de IAMCEST/SCASEST.

CARACTERÍSTICAS INICIALES. De los 316 pacientes, en 144 (54,3%) se diagnosticó un IAMCEST y en 121 (45,6%) un SCASEST. Estos 2 grupos fueron la base de los análisis comparativos con los datos de MINAP/BCIS. En la figura 1 se muestra el perfil del estudio.

La media de edad de la cohorte combinada de IAMCEST/SCASEST fue de 64,9 ± 12,9 años; con un 75,5% de varones y un 66,2% de los pacientes con hipertensión, un 54,1% con hiperlipidemia, un 36,2% con diabetes mellitus, un 20,2% con un IM previo, un 19,3% con antecedentes previos de insuficiencia cardiaca y un 14,6% con enfermedad renal crónica en estadio 3 a 5; había un 27,1% de fumadores actuales.

FIGURA 1. Selección de los pacientes para el *International COVID-ACS Registry*



En total, el 74,3% de los pacientes fueron positivos para la infección de COVID-19, y en el 98,9% de estos casos se utilizó la prueba de reacción en cadena de polimerasa para el virus. En otro 25,7% se estableció una sospecha de COVID-19 (pacientes tratados como positivos a pesar de una prueba de PCR negativa) debido al alto grado de sospecha clínica (estado clínico más signos de RxT o TAC compatibles con la COVID-19). Al ingreso, se clasificó al 17,4% de los pacientes en la clase de Killip III/IV de insuficiencia cardíaca, un 61,7% presentaba una concentración de lactato en suero > 2,0 mmol/l, y el 5,3% había sufrido una parada cardíaca fuera del hospital

En la **tabla 2** se presentan los parámetros demográficos, las comorbilidades, las características de la intervención y las necesidades de apoyo tras la intervención que se observaron en el subgrupo de COVID-IAMCEST. En comparación con los pacientes con IAMCEST sin COVID (cohorte de BCIS), nuestro subgrupo de pacientes con COVID-IAMCEST era de menor edad, con una presencia significativamente mayor de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, insuficiencia cardíaca, ICP previa y disfunción renal. Se observaron diferencias numéricas, pero no estadísticamente significativas, en la troponina cardíaca

T e I, si bien estos análisis se ven limitados por las cifras bajas debidas al uso de métodos de análisis de troponinas diferentes en los centros internacionales (análisis de alta sensibilidad frente a análisis contemporáneo, troponina I frente a troponina T), mientras que en las bases de datos BCIS/MINAP se registran solamente los datos de troponina de alta sensibilidad.

De igual modo, nuestro subgrupo de COVID-SCASEST (**tabla 3**) tenía una carga de comorbilidad superior, con una edad media significativamente menor que la de los pacientes con SCASEST sin COVID de la cohorte de la base de datos MINAP. Nuevamente, se observó una incidencia significativamente superior de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, insuficiencia cardíaca y disfunción renal.

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN. Los intervalos de tiempo de inicio de los síntomas a ingreso y de puerta a balón fueron de más del doble en nuestro subgrupo de COVID-IAMCEST en comparación con los pacientes de la base de datos BCIS (**tabla 3**). El registro de los intervalos de tiempo fue incompleto en el 9% (13 de 144) de los pacientes con COVID-IAMCEST. La presión arterial sistólica al ingreso fue significativamente inferior

TABLA 2. Parámetros demográficos iniciales y características de la intervención en los subgrupos de COVID-IAMCEST y de IAMCEST de la base de datos BCIS

	Total de COVID-IAMCEST (n = 144)	BCIS 2018-2019 (n = 24.961)	Valor de p
Media de edad, años	63,1 ± 12,6	65,6 ± 13,4	0,018
Varones	77,8 (112/144)	72,2 (17.972/24.961)	0,14
Hipertensión	64,8 (92/142)	44,8 (9456/24.961)	< 0,001
Hiperlipidemia	46,0 (58/126)	28,9 (6039/24.961)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,3 ± 4,5	27,8 ± 5,5	0,18
Diabetes	34,0 (49/144)	20,9 (4926/24.961)	< 0,001
Fumadores actuales	31,7 (39/123)	33,7 (7645/24.961)	0,77
Insuficiencia cardiaca	19,0 (27/142)	2,8 (569/24.961)	< 0,001
IM previo	16,4 (23/140)	13,0 (2747/24.961)	0,056
ICP previa	13,9 (20/144)	10,2 (2129/24.961)	0,034
Enfermedad renal crónica (estadio 3-5)	9,9 (14/141)	3,6 (739/24.961)	< 0,001
Enfermedad pulmonar	11,8 (16/135)	13,4 (2763/24.961)	0,78
Ictus	7,6 (11/144)	5,7 (1178/24.961)	0,11
Positividad para COVID-19	76,4 (110/144)	n. d.	
Sospecha de COVID-19	23,6 (34/144)	n. d.	
PAS al ingreso, mm Hg	119,5 ± 26,8	131,9 ± 27,5	< 0,001
Frecuencia cardiaca al ingreso, latidos/min	86,0 ± 22,0	78,5 ± 20,1	< 0,001
Troponina T, ng/l	2224,0 (58,0-7449,5)	899,0 (100,0-3745,0)	0,15
Troponina I, ng/l	762,0 (50,0-23.037,0)	61,4 (14,6-1118,4)	0,19
FEVI, %	39,7 ± 12,5	n. d.	
Intervención			
De inicio de los síntomas a ingreso, min	339,0 (175,0-1481,5)	173,0 (107,0-387,0)	< 0,001
Tiempo puerta-balón, min	83,0 (37,0-336,0)	37,0 (31,0-109,0)	< 0,001
Acceso transradial	74,3 (107/144)	87,4 (19.611/22.442)	< 0,001
EC no obstructiva	2,8 (4/144)	n. d.	
Puntuación SYNTAX	16,5 ± 9,1	n. d.	
Oclusión trombótica (TIMI grado 5)	37,5 (54/144)	n. d.	
Uso de trombectomía por aspiración	12,5 (18/144)	17,1 (3754/21.915)	0,15
Revascularización completa	45,8 (66/144)	n. d.	
Después de la intervención			
Ingreso en UCI	45,8 (66/144)	n. d.	
Ventilación	20,8 (30/144)	3,8 (863/22.442)	< 0,001
Apoyo de presión	27,1 (39/144)	4,6 (1001/21.720)	< 0,001
Dispositivo de apoyo mecánico, %	5,6 (8/144) (ECMO = 3, BCIA = 5)	2,1 (459/21.720)	0,012

Los valores corresponden a media ± DE, % (n/N) o mediana (rango intercuartílico). Los denominadores no son iguales a n = 144 debido a que los datos son incompletos. El registro de los intervalos de tiempo fue incompleto en el 9% (13 de 144) de los pacientes con COVID-IAMCEST. Los valores de p en **negrita** indican significación estadística. BCIA = balón de contrapulsación intraaórtico; EC = enfermedad coronaria; ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; n. d. = datos no disponibles; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; UCI = unidad de cuidados intensivos; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

y la frecuencia cardiaca al ingreso fue superior. El uso observado de la vía de acceso transradial fue inferior. Tan solo en el 2,8% de los pacientes de este grupo se observó la presencia de una enfermedad coronaria no obstructiva, y en un 37,5% se registró un trombo intracoronario de grado TIMI 5; el 45,8% de los pacientes necesitaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos y un 20,8% requirieron ventilación mecánica (en algunos de los casos la indicación fue probablemente respiratoria y no cardiaca). La necesidad de apoyo presor fue 6 veces superior a la observada en la base de datos nacional previa a la COVID, y hubo el doble de pacientes que necesitaron el empleo de dispositivos de apoyo mecánico.

De igual modo, en el subgrupo de COVID-SCASEST, el intervalo de tiempo entre inicio de los síntomas e ingreso

fue más prolongado y la presión arterial sistólica al ingreso fue inferior. Sin embargo, no se observaron retrasos significativos en el tiempo entre ingreso y coronariografía en comparación con los datos de MINAP, y hubo una tendencia no significativa a un menor tiempo de espera en el hospital para pasar al laboratorio de hemodinámica (48,5 h frente a 57,7 h; p = 0,49). Hubo también mayores diferencias en la necesidad de apoyo tras la intervención, pero no fue necesario con tanta frecuencia como en el subgrupo de COVID-IAMCEST.

RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS. Globalmente, la mortalidad intrahospitalaria en la cohorte del estudio fue del 15,5%. En los pacientes con COVID-IAMCEST, la mortalidad intrahospitalaria fue del 24,5% en los que eran positivos para la COVID-19 frente al 18,2% en los

TABLA 3. Parámetros demográficos iniciales y características de la intervención en los subgrupos de COVID-SCASEST y de SCASEST de la base de datos MINAP

	Total de COVID-SCASEST (n = 121)	MINAP 2019 (n = 46.389)	Valor de p
Media de edad, años	66,9 ± 12,9	70,2 ± 13,3	0,005
Varones	79,3 (88/111)	65,5 (30.388/46.389)	0,002
Hipertensión	68,3 (82/120)	57,8 (24.359/46.389)	< 0,001
Hiperlipidemia	62,9 (73/116)	33,6 (13.895/46.389)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,8 ± 4,9	28,2 ± 6,0	0,37
Diabetes	38,8 (47/121)	31,1 (14.101/46.389)	0,048
Fumadores actuales	21,7 (23/106)	20,4 (8834/46.389)	0,46
Insuficiencia cardiaca	18,8 (22/117)	9,6 (3968/46.389)	< 0,001
IM previo	24,6 (29/118)	29,1 (12.181/46.389)	0,75
ICP previa	21,8 (26/119)	18,7 (7684/46.389)	0,14
Enfermedad renal crónica (estadio 3-5)	20,2 (24/119)	10,2 (4214/46.389)	< 0,001
Enfermedad pulmonar	21,8 (26/119)	19,2 (7908/46.389)	0,18
Ictus	6,6 (8/121)	10,0 (4121/46.389)	0,52
Positividad para COVID-19	71,9	n. d.	
Alto grado de sospecha de COVID-19	28,1	n. d.	
PAS al ingreso, mm Hg	122,0 ± 29,2	142,4 ± 27,3	< 0,001
Frecuencia cardiaca al ingreso, latidos/min	80,2 ± 18,7	79,6 ± 20,0	0,73
Troponina T, ng/l	60,0 (1,0-288,0)	144,0 (47,0-460,0)	0,37
Troponina I, ng/l	171,0 (39,75-1279,0)	276,6 (47,1-1371,4)	0,48
FEVI, %	48,6 ± 13,3	n. d.	
Intervención			
De inicio de los síntomas a ingreso, min	417,0 (157,0-2904,0)	295,0 (130,0-1021,0)	0,012
Tiempo puerta-coronariografía, h	48,5 (12,2-132,4)	57,7 (25,1-105,3)	0,49
Acceso transradial	77,7 (94/121)	88,0 (29.777/33.833)	0,002
EC no obstructiva	18,2 (22/121)	n. d.	
Puntuación SYNTAX	19,3 ± 11,7	n. d.	
Oclusión trombótica (TIMI grado 5)	5,0 (6/121)	n. d.	
Uso de trombectomía por aspiración	0,0 (0/121)	2,41 (804/33.250)	0,12
Revascularización completa	42,7 (32/75)	n. d.	
Después de la intervención			
Ingreso en UCI	33,9 (41/121)	n. d.	
Ventilación	11,6 (14/121)	0,4 (138/33.833)	< 0,001
Apoyo de presión	19,0 (23/121)	0,9 (306/32.666)	< 0,001
Dispositivo de apoyo mecánico, %	0,8 (1/121) (BCIA = 1)	0,6 (203/32.666)	0,52

Los valores corresponden a media ± DE, % (n/N), % o mediana (rango intercuartílico). Los denominadores no son iguales a n = 121 debido a los datos incompletos. Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
Abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

que tenían un grado elevado de sospecha clínica (p = 0,49) (tabla 2 del suplemento). La mortalidad intrahospitalaria fue de más del cuádruple en nuestro subgrupo de COVID-IAMCEST (22,9% frente a 5,7%; p < 0,001) con unas tasas superiores de SCG (20,1% frente a 8,7%; p < 0,001) (tabla 4). Las tasas de ictus (2,1% frente a 0,1%; p = 0,002) y de hemorragia (2,8% frente a 0,3%; p < 0,001) mostraron también una elevación significativa. La duración de la hospitalización fue doble en los pacientes con COVID-IAMCEST (6,4 días frente a 3,0 días; p < 0,001) en comparación con los de la base de datos BCIS.

Por lo que respecta al grupo de COVID-SCASEST, la mortalidad fue más de 4 veces superior en comparación con la de la cohorte de SCASEST de la base de datos MINAP previa a la COVID (6,6% frente a 1,2%; p < 0,001)

(tabla 5). En los pacientes con SCASEST, la mortalidad intrahospitalaria fue del 5,7% en los positivos para la COVID-19 frente al 8,8% en los que tenían un grado elevado de sospecha clínica (p = 0,69) (apéndice 2). Se observó también una incidencia superior del SCG (5,0% frente a 1,4%; p = 0,007) y de la hemorragia (2,5% frente a 0,1%; p = 0,006) en el grupo de COVID-SCASEST en comparación con la cohorte de referencia de pacientes con SCASEST de la base de datos MINAP, así como una prolongación significativa del período total de hospitalización (6,9 días frente a 5,0 días; p < 0,001).

Por lo que respecta a los datos brutos sin ajustar, en los pacientes con SCG la mortalidad fue del 58,6% en los datos combinados de COVID-SCA y del 32,8% en los de las bases de datos MINAP/BCIS, mientras que en los pacientes sin SCG la mortalidad fue del 13,9% en los datos

TABLA 4. Resultados intrahospitalarios de los subgrupos de COVID-IAMCEST y de IAMCEST de la base de datos BCIS

	Total de COVID-IAMCEST (n = 144)	BCIS 2018-2019	Valor de p
Muerte	22,9 (33/144)	5,7 (1232/21.675)	< 0,001
Infarto de miocardio	5,6 (8/144)	n. d.	
Insuficiencia cardiaca	23,6 (34/144)	n. d.	
Trombosis de <i>stent</i>	1,4 (2/144)	n. d.	
Hemorragia (<i>Bleeding Academic Research Consortium 3-5</i>)	2,8 (4/144)	0,26 (36/13.913)	< 0,001
Ictus	2,1 (3/144)	0,14 (32/21.994)	0,002
<i>Shock</i> cardiogénico	20,1 (29/144)	8,7 (1898/21.972)	< 0,001
Duración de la hospitalización, días	6,4 (2,7-12,7)	3,0 (2,0-5,0)	< 0,001

Los valores corresponden a % (n/N) o a mediana (rango intercuartílico). Los valores de p **en negrita** indican significación estadística.
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

combinados de COVID-SCA y del 3,0% en los de las bases de datos MINAP/BCIS. En la **tabla 6** se indican la causa de muerte registrada, la incidencia asociada de SCG y los intervalos de tiempo.

ANÁLISIS BASADOS EN PUNTUACIÓN DE PROPENSIÓN MULTIVARIABLE. Un ajuste con el empleo de análisis con puntuación de propensión para los parámetros de edad, sexo, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia mostró que los pacientes con COVID-IAMCEST de nuestro registro continuaban presentando un aumento de la mortalidad global en comparación con los pacientes de referencia (*odds ratio* [OR]: 3,33, intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,04 a 5,42) (**tabla 7**). En análisis por separado realizados con una estratificación según la presencia de SCG se observó que, en los pacientes con SCG el riesgo de mortalidad en los incluidos en el registro de COVID-SCA es mayor que el de los pacientes de referencia de la base de datos BCIS (OR: 1,83; IC del 95%: 0,80 a 4,19), aunque hay un aumento muy considerable en los pacientes sin SCG (OR: 4,16; IC del 95%: 2,33 a 7,44).

Al introducir una corrección respecto a los posibles factores de confusión enumerados más arriba, observa-

mos también que por cada 10 min de aumento del tiempo total de isquemia (tiempo de síntomas a ingreso más tiempo de puerta a balón), se produce un aumento del 10% en el riesgo de mortalidad (OR: 1,10; IC del 95%: 1,01 a 1,19). El intervalo de confianza continuó estando por encima del valor de 1,0 en los pacientes con SCG (OR: 1,25; IC del 95%: 1,09 a 1,45), mientras que en los pacientes sin SCG, el intervalo incluía el valor de la unidad (OR: 1,04; IC del 95%: 0,94 a 1,15). En otro análisis por separado se observó un aumento de la mortalidad del 48% en los pacientes con un diagnóstico de SCG (OR: 1,48; IC del 95%: 1,27 a 1,72).

DISCUSIÓN

En este registro internacional se describen los parámetros demográficos, las características de la intervención y los resultados clínicos obtenidos en pacientes con SCA y COVID-19 a los que se practicó una coronariografía invasiva, y se comparan con los datos procedentes de cohortes históricas. Se presenta información sobre el mecanismo que puede explicar la mayor mortalidad observada en los pacientes con SCA y COVID-19.

En comparación con los datos previos a la aparición de la COVID, observamos: 1) una prolongación significativa del tiempo que tardan los pacientes en solicitar asistencia médica y un tiempo puerta-balón más largo en los pacientes con COVID-IAMCEST; 2) una tasa significativamente superior de SCG y de necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y apoyo respiratorio y/o hemodinámico; y 3) un aumento al cuádruple de la mortalidad intrahospitalaria en comparación con nuestras bases de datos de cohortes de pacientes previos a la COVID. Además, en los dos grupos de COVID-SCA, se observó que los pacientes eran de menor edad y presentaban una mayor carga de comorbilidad.

Hasta la fecha, los estudios presentados sobre la infección de COVID-19 concomitante en pacientes que sufren un SCA se limita a estudios observacionales pequeños de pacientes con IAMCEST (6,18,19) (el más grande incluyó a un total de 78 pacientes), y son escasos los datos existentes respecto al SCASEST. En el estudio más robusto existente, un estudio de observación de un solo centro con 39 casos consecutivos de IAMCEST en pacientes positivos para la COVID-19, se observó una mortalidad intrahospitalaria del 17,9% en comparación con el 6,5% en los pacientes de control negativos para la COVID-19. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debido probablemente al bajo número de pacientes; sin embargo, se sugirió una mayor carga trombótica con un aumento de la mortalidad, lo cual es de destacar teniendo en cuenta que los intervalos de tiempo de síntomas a ingreso y de puerta a balón no mostraron diferencias (5).

TABLA 5. Resultados intrahospitalarios de los subgrupos de COVID-SCASEST y de SCASEST de la base de datos MINAP

	Total de COVID-SCASEST (n = 121)	MINAP 2019	Valor de p
Muerte	6,6 (8/121)	1,2 (378/32.546)	< 0,001
Infarto de miocardio	4,1 (5/121)	n. d.	
Insuficiencia cardiaca	19,0 (23/121)	n. d.	
Trombosis de <i>stent</i>	0,0 (0/121)	n. d.	
Hemorragia (<i>Bleeding Academic Research Consortium 3-5</i>)	2,5 (3/121)	0,12 (28/22.445)	0,006
Ictus	0,8 (1/121)	0,05 (18/33.352)	0,067
<i>Shock</i> cardiogénico	5,0 (6/121)	1,4 (461/33.342)	0,007
Duración de la hospitalización, días	6,9 (3,4-18,4)	5,0 (3,0-8,0)	< 0,001

Los valores corresponden a % (n/N) o a mediana (rango intercuartílico). Los valores de p **en negrita** indican significación estadística.
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 6. Causas de muerte y asociación con el shock cardiogénico y los tiempos de isquemia

Causa de mortalidad (IAMCEST/SCASEST)	Incidencia de shock cardiogénico	Tiempo de isquemia, min IAMCEST solamente		
		con SCG (n = 19*)	sin SCG (n = 106*)	
Cardiovascular	58,5 (24/41)	75,0 (18/24)	1271,0 (355,0-2760,0)	440,5 (208,0-1701,0)
Respiratoria	31,7 (13/41)	23,1 (3/13)		
Neurológica	4,9 (2/41)	0,0 (0/2)		
Desconocido	4,9 (2/41)	0,0 (0/2)		

Los valores corresponden a % (n/N) o a mediana (rango intercuartílico). * n = 19, n = 106 debido a que los datos son incompletos.
RIC = rango intercuartílico; SCG = shock cardiogénico; otras abreviaturas como en la tabla 1.

Así pues, los datos contemporáneos existentes hasta el momento han descrito principalmente los efectos de la pandemia en los pacientes con SCA negativos para la COVID-19. En el registro más grande realizado hasta la fecha, con 6090 pacientes a los que se practicaron ICP (de los cuales 2419 corresponden al año 2020) se documentó una mortalidad más alta (6,8% frente a 4,9%) y unos tiempos de isquemia más prolongados en los pacientes tratados durante la época de la COVID (20). Sin embargo, tan solo 62 de los pacientes de este estudio fueron positivos para la COVID-19 (mortalidad intrahospitalaria del 29,0%), y no se presentó una información más detallada al respecto. Nuestro estudio se centró en los casos de SCA positivos para la COVID-19 e incluyó la información relativa al tiempo transcurrido hasta el tratamiento y los posibles mecanismos causantes de las tasas de mortalidad elevadas de estos pacientes.

Los tiempos de síntomas a ingreso y los tiempos de puerta a balón en el IAMCEST en nuestro registro fueron significativamente mayores que los de la cohorte previa a la COVID y deben interpretarse en el contexto de una disminución del total absoluto de hospitalizaciones por SCA durante la pandemia de COVID-19 (8,10,21), debido muy probablemente al temor público al contagio del virus (22). Nosotros sostenemos que las prolongaciones observadas en los datos de tiempo puerta-balón podrían deberse a la reestructuración de las “vías para la COVID-19” y al tiempo empleado para el uso de un EPI apropiado, que se utilizó en más del 90% de los casos de nuestro registro. La tendencia no significativa a una aceleración de los intervalos de tiempo puerta-coronariografía en nuestro grupo de SCASEST se deben probablemente a la suspensión generalizada del trabajo electivo de los laboratorios de hemodinámica (23), lo cual facilita su disponibilidad para los casos agudos.

Nuestros datos respaldan el concepto de que los tiempos de isquemia prolongados se asociaron a unos malos resultados clínicos, con un 10% de aumento de la mortalidad en los pacientes con COVID y SCA por cada 10 minutos de prolongación. Esto se acentuó en los pacientes con SCG (25% de aumento/10 min), pero la asociación continuaba estando presente en los pacientes sin SCG (4%/10 min). En la cohorte de IAMCEST (SCA y base de

datos de referencia, pacientes positivos y negativos para la COVID-19 combinados), el hecho presentar un SCG aumentó la mortalidad en un 48%.

Dada la intensa relación existente entre la prolongación del tiempo de isquemia y un peor resultado clínico en el IAMCEST, el aumento de la incidencia de SCG constituye un importante factor contribuyente para explicar las tasas más altas de resultados adversos y respalda los datos presentados de mayor número de muertes debidas a SCG durante la pandemia (22). Los datos históricos longitudinales sobre el SCA describen una incidencia de SCG de alrededor del 7% (24), que corresponde a la mitad de la observada en nuestro estudio del 13,2%. La relación entre los tiempos de presentación y la aparición del SCG es intuitiva, pero no se ha descrito de manera robusta. Así pues, es razonable sostener que los tiempos de isquemia prolongados de nuestra población fueron los responsables de la incidencia elevada de SCG, si bien es preciso tener en cuenta la hipótesis de que la mayor incidencia de SCG podría estar relacionada también con la infección de COVID-19 y posibles mecanismos protrombóticos.

Las tasas superiores de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica son todas ellas factores que pueden contribuir a elevar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en los pacientes con SCA y COVID-19, y ello es coherente con lo observado en otras cohortes recientes (25). Sin embargo, nuestros datos sugieren que estos factores no desempeñaron un papel importante, ya que,

TABLA 7. Análisis con puntuación de propensión multivariable en los que se compara a los pacientes con COVID-IAMCEST con los de la base de datos BCIS

COVID-IAMCEST frente a BCIS	Todos los pacientes	Con SCG	Sin SCG
Mortalidad total*	3,33 (2,04-5,42)	1,83 (0,80-4,19)	4,16 (2,33-7,44)
Tiempo total de isquemia (por cada 10 min)†	1,10 (1,01-1,19)	1,25 (1,09-1,45)	1,04 (0,94-1,15)
SCG‡	1,48 (1,27-1,72)		

Los valores corresponden a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). Se emparejaron los pacientes del subgrupo de COVID-IAMCEST con los de la base de datos BCIS en función de las características de edad, sexo, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, utilizando una puntuación de propensión. El tiempo total de isquemia (tiempo de síntomas a ingreso más tiempo de ingreso a balón) mostró una asimetría de la distribución hacia la derecha, por lo que se aplicó una transformación logarítmica de base 10. * Mortalidad total: se ajusta para edad, sexo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tiempo de isquemia y SCG. † Mortalidad relacionada con el tiempo de isquemia. ‡ Mortalidad relacionada con la presencia de un SCG.
Abreviaturas como en las tablas 1 y 6.

tras introducir una corrección respecto a ellos, continuaba habiendo un exceso de mortalidad. En un análisis por separado en el que se estratificó según la presencia del SCG y se aplicó una corrección para estos factores de confusión, las diferencias absolutas de mortalidad entre el conjunto de pacientes con IAMCEST que eran positivos o negativos para la COVID-19 y presentaban un SCG fue del 25,8%, mientras que fue de tan solo un 10,9% en los pacientes sin SCG. No obstante, el riesgo relativo de mortalidad con la infección concomitante de COVID-19 en los pacientes sin SCG fue de 4,16, mientras que fue de 1,83 en los pacientes con SCG. Así pues, la COVID-19 aumenta significativamente el riesgo de muerte en los pacientes sin SCG, pero en los que sufren un SCG, es el SCG el principal factor determinante de la mortalidad.

En consecuencia, diferenciar entre los efectos del IM agudo y los de la infección aguda de COVID-19 continúa siendo un verdadero reto. Sin embargo, los resultados de nuestro *International COVID-ACS Registry* van más allá de los de estudios previos y aportan nuevas perspectivas para respaldar una hipótesis de un posible temor a la COVID-19 y la consiguiente reticencia a acudir al hospital, que parece haber conducido a un aumento de las muertes por cardiopatía isquémica durante la pandemia (26). Esta población con múltiples comorbilidades acudió a los hospitales de forma significativamente más tarde y recibió el tratamiento de reperfusión con menos rapidez, lo cual comportó unas tasas significativamente superiores de SCG y de mortalidad intrahospitalaria. Esto es respaldado por nuestros datos que sugieren que, en los pacientes que fallecieron por causas cardiovasculares, el SCG fue un factor determinante clave y que el SCG se asoció a unos tiempos de presentación más prolongados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Dado su diseño observacional, no podemos descartar la presencia de factores de confusión desconocidos y de un sesgo de selección en los pacientes incluidos en el registro, teniendo en cuenta que el cociente de número de pacientes incluidos respecto a número de centros es relativamente bajo. No se incluyó a los pacientes con SCA que no llegaron al laboratorio de hemodinámica ni a los que recibieron tratamiento médico. Un total del 29,1% de los pacientes incluidos presentaron resultados negativos para la COVID-19 en las pruebas del virus con RT-PCR, pero fueron tratados como pacientes con un grado de sospecha elevado de COVID-19 debido a los signos de RxT o TAC que respaldaban la presencia de una infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2. Es bien conocida la existencia de unas tasas de resultados falsos negativos de la RT-PCR para la COVID-19 de hasta un 38% (27); en consecuencia, consideramos importante incluir a esos pacientes en el estudio. Además, no se observaron dife-

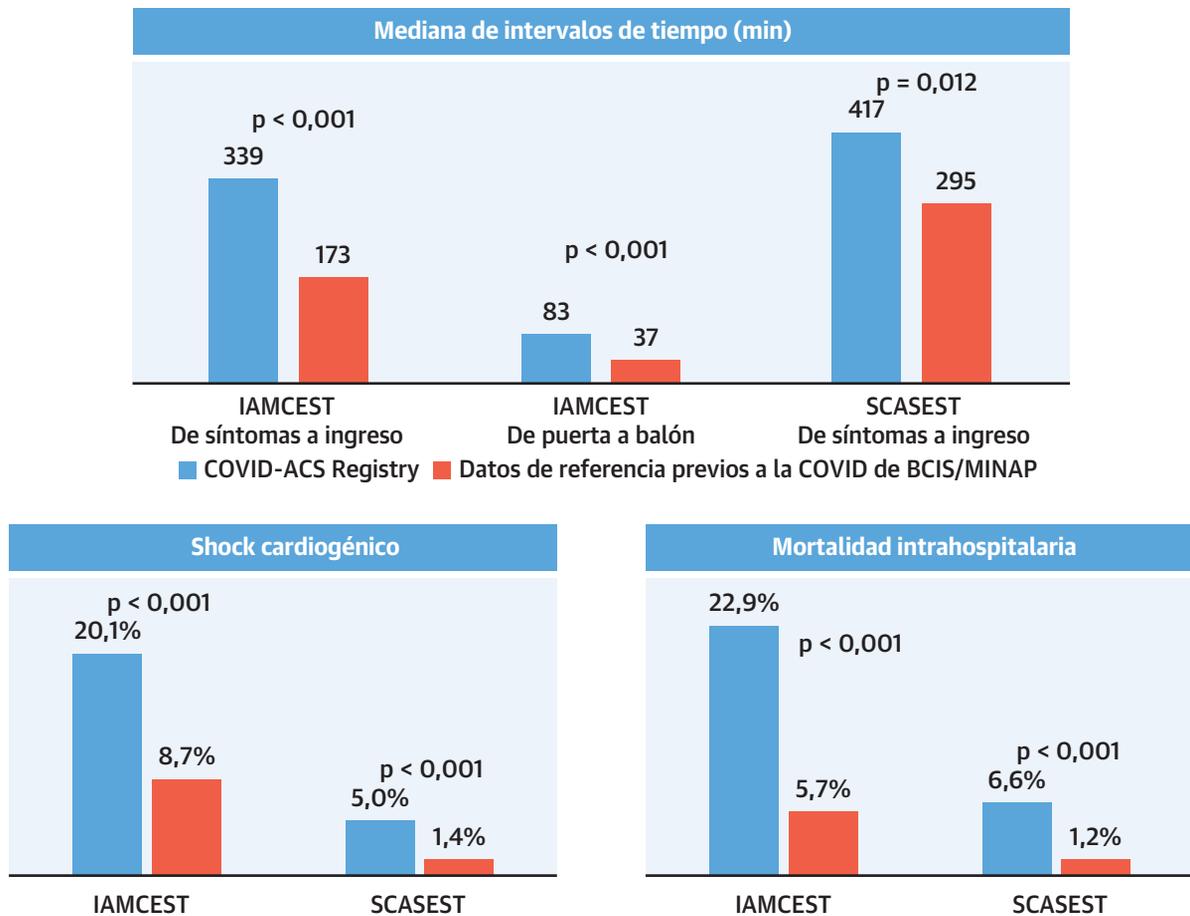
rencias significativas de mortalidad entre estos grupos. Reconocimos que la forma de presentación de la COVID-19 puede ser heterogénea. Los resultados del análisis con puntuación de propensión confirman que el retraso en acudir al hospital y el SCG fueron los principales factores determinantes del resultado clínico; sin embargo, no pueden descartarse otros mecanismos como la repercusión del propio virus de la COVID-19 en el sistema cardiovascular. Sin embargo, registramos la mortalidad global y las causas de muerte percibidas. Reconocemos también que se trata de datos a corto plazo y que no disponemos de un grupo de control simultáneo negativo para la COVID-19. Los sistemas de asistencia durante la pandemia estuvieron alterados en este período y no serían representativos de la situación estándar previa a la COVID. Además, nuestro grupo control está formado tan solo por datos del Reino Unido y no debe considerarse realmente indicativo de la práctica clínica utilizada en los centros internacionales que participaron en el estudio. Sin embargo, más del 75% de los pacientes incluidos en el registro fueron de centros de Europa, por lo que es probable que estos datos, que muestran unos resultados intrahospitalarios similares a los de otras bases de datos europeas prestigiosas (16,17), constituyan una de las mejores comparaciones históricas disponibles.

CONCLUSIONES

Este gran estudio observacional multinacional de pacientes con SCA y COVID-19 aporta nuevos datos descriptivos del mecanismo que indican que estos pacientes acuden más tarde al hospital y presentan un aumento de la mortalidad hospitalaria en comparación con una población con SCA previa a la COVID (**ilustración central**). Es importante señalar que los pacientes con SCA y COVID-19 presentan unas tasas superiores de SCG y que los resultados adversos parecen deberse a un retraso en la solicitud de asistencia médica y en la aplicación del tratamiento de reperfusión con rapidez, lo cual respalda nuevamente el concepto de que “tiempo es músculo.” Debemos reconocer que, en los pacientes con 2 enfermedades, diferenciar la una de la otra puede resultar difícil. En consecuencia, son necesarios mensajes de salud pública claros y sencillos para que los pacientes acudan con rapidez al hospital en cuanto sufran síntomas de SCA durante esta pandemia y otras futuras.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Thomas A. Kite, University of Leicester, University Hospitals of Leicester NHS Trust, NIHR Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, Groby Road, Leicester LE3 9QP, Reino Unido. Correo electrónico: tom.kite@nhs.net. Twitter: @drtomkite.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Intervalos de tiempo y resultados intrahospitalarios en el *International COVID-ACS Registry*



Kite, T.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(20):2466-76.

Al compararlos con los datos de referencia previos a la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) de las bases de datos *British Cardiovascular Intervention Society* (BCIS) y *Myocardial Ischaemia National Audit Project* (MINAP), se observó que los pacientes incluidos en el *International COVID-ACS Registry* tenían unos intervalos de tiempo significativamente prolongados en lo relativo a la presentación en el hospital y el tiempo hasta la aplicación del tratamiento de reperfusión, así como unas tasas superiores de shock cardiogénico y una mayor mortalidad intrahospitalaria. Estos nuevos datos sugieren 1 posible mecanismo para explicar el peor resultado clínico observado en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y COVID-19, y respaldan nuevamente el concepto de que "tiempo es músculo" en el infarto de miocardio. Los mensajes de salud pública durante esta pandemia y otras futuras deben ser claros. Los pacientes que presenten síntomas cardiovasculares deben solicitar sin demora la asistencia médica. IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a Jonathan Gibb y Dionne Russell de la Unidad de Ensayos Clínicos de Glasgow por aportar su conocimiento experto en la creación y el mantenimiento de la base de datos del estudio.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El estudio contó con el apoyo de la Unidad de Ensayos Clínicos de la University of Glasgow. El Dr. Gale ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Vifor Pharma; y ha recibido subvenciones de Abbott y Bristol Myers Squibb. El Dr. Sabate ha recibido pagos personales de Abbott Vascular e IVascular. El Dr. Sinagra ha recibido pagos personales de Biotronik, Boston Scientific,

AstraZeneca y Novartis. El Dr. Savonitto ha recibido pagos personales de Bayer y Abbott. El Dr. Curzen ha recibido subvenciones, pagos personales y apoyo no económico de Boston Scientific, Haemonetics, HeartFlow y Abbott; ha recibido subvenciones de Beckmann Coulter; y ha recibido apoyo no económico de Biosensors y Medtronic. El Dr. Berry cuenta con el apoyo de la British Heart Foundation (referencia de la subvención RE/18/6134217). El Dr. Stone ha recibido pagos personales de Terumo, Cook, TherOx, Reva, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Matrizyme, Miracor, Neovasc, V-wave, Abiomed, Shockwave, MAIA Pharmaceuticals y Vectorious; ha recibido acciones/opciones de compra de acciones de Applied Therapeutics, Biostar, MedFocus, Aria, Cardiac Success y Cagent; y ha recibido pagos personales y acciones/opciones de compra de acciones de SpectraWave, Valfix, Ancora, Orchestra Biomed, Qool Therapeutics y Cardiomech. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: El SCA en pacientes con COVID-19 se asocia a un mal pronóstico, en especial cuando se retrasa la aplicación de las intervenciones médicas.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias más investigaciones para esclarecer los mecanismos que desencadenan los síndromes coronarios agudos en los pacientes con COVID-19, así como su repercusión en la incidencia y los resultados del *shock* cardiogénico y las consecuencias para el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470-3.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540-1.
- Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038-44.
- 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.
- Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with covid-19 presenting with ST-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.
- Doyen D, Mocerip P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020;395:1516.
- Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020;396:381-9.
- Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020 Jul 30 [E-pub ahead of print].
- De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88-9.
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020;35:219-27.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;72:223164.
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;137:961-72.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation* 2018;137:2635-50.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908-19.
- Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305:1677-84.
- 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.
- 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.
- Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Agostoni P, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005;149:504-11.
- Piccolo R, Bruzzese D, Mauro C, et al. Population trends in rates of percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes associated with the COVID-19 Outbreak. *Circulation* 2020;141:2035-7.
- Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart* 2021;107:113-9.
- Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:173-85.
- Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340:1162-8.
- Rashid M, Wu J, Timmis A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 positive acute coronary syndrome patients; a multisource electronic healthcare records study from England. *medRxiv* 2020 Aug 22 [E-pub ahead of print].
- Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:159-69.
- Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262-7.

PALABRAS CLAVE síndrome coronario agudo, *shock* cardiogénico, COVID-19, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

No sólo las enfermedades crónicas son descuidadas durante la pandemia por COVID-19

Gabriel M.
Aisenberg

Gabriel M. Aisenberg, MD, FACP

En algo más de dieciocho meses desde que la COVID-19 fuera declarada como pandemia, esta enfermedad ha afectado globalmente a cerca de 181 millones de personas y le ha costado la vida a cerca de 4 millones (1). La mortalidad causada por este padecimiento no tiene en consideración el impacto resultante de otras enfermedades crónicas. Tanto la pesquisa temprana de enfermedades oncológicas como el cuidado de enfermedades que requieren monitoreo frecuente, tales como la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica sin y con terapias de reemplazo (diálisis y trasplante renal) se han visto afectadas por la pandemia, sea producto de la cancelación de visitas, disponibilidad de quirófanos, y muchas veces, el temor por parte de los pacientes a exponerse a una enfermedad potencialmente contagiosa. Reducciones de hasta el 75% en la pesquisa de cáncer de próstata, colon, mama, cuello uterino y pulmón en comparación con periodos equivalentes pre y post el pico de la pandemia han sido reportados (2). La reserva de camas hospitalarias destinadas a potenciales nuevos casos de neumonía severa por COVID-19 y la reducción de turnos de quirófano han motivado en muchas naciones industrializadas un significativo retraso en el acceso a cirugías electivas (3,4). Si bien esto parece razonable en procedimientos ortopédicos, el retraso en cirugías oncológicas es menos deseable. Los pacientes en hemodiálisis representan un desafío particular: sumada su vulnerabilidad a desarrollar formas graves de COVID-19, a la necesidad de tratamiento dialítico cuatro horas por sesión, tres veces a la semana, su propia exposición a la enfermedad y la exposición a otros han sido detalladas previamente (5).

Evidentemente, toda enfermedad crónica sin cuidados adecuados puede llevar a complicaciones agudas. Tal es el caso de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Para investigar si la pandemia por COVID-19 modificó el curso

de las consecuencias de los síndromes coronarios agudos (SCA), Kite y colaboradores han presentado los resultados de un estudio observacional multinacional con pacientes con SCA y COVID-19 confirmado (74.3%) o altamente probable (25.7%) provenientes de 55 centros en los cinco continentes (6). Los autores optaron por comparar la información con aquella obtenida de bases de datos británicas de 2018 a 2019 (British Cardiovascular Intervention Society o BCIS y Myocardial Ischaemia National Audit Project o MINAP), dada su sospecha de que el cuidado actual de pacientes con SCA, pero sin COVID-19, no reflejaría la *performance* estándar esperable fuera de la pandemia. Notablemente, los pacientes con COVID-19 del registro actual sufrían más frecuentemente de diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, y enfermedad renal crónica que aquellos incluidos en BCIS o MINAP (6). Como vimos antes, estas afecciones han sido también víctima de cuidados inadecuados durante la pandemia. Para evitar la influencia de variables de confusión, esto es, que aquellas enfermedades crónicas influyan en las diferencias halladas entre los pacientes con COVID-19 y las bases de datos históricas, los autores utilizaron un score de propensión por probabilidad invertida que considera la inversa de la probabilidad de que los pacientes seleccionados a cierto tratamiento de hecho acepten dicho tratamiento. La decisión de utilizar esta modalidad de score de propensión es en mi criterio, cuestionable, dado que esencialmente no existe diferencia esperable en los tratamientos que las cohortes pasadas y actual podrían recibir (7). Dejando este aspecto de lado, el estudio aporta evidencia incuestionable de la diferencia existente primariamente en el tiempo entre la aparición de los síntomas y la admisión hospitalaria en la cohorte de pacientes con COVID-19 comparada con las cohortes históricas BCIS y MINAP. En la comparación con BCIS la diferencia es de 339 contra 173 minutos ($P < 0.001$) y en la

comparación con MINAP es de 417 contra 295 minutos ($P=0.012$) (6). Asociado con estas diferencias, la incidencia de hipotensión arterial, taquicardia, shock cardiogénico, uso de drogas vasopresoras, uso de ventilación mecánica, incidencia de accidente cerebrovascular, duración de hospitalización y mortalidad fueron más elevadas entre los pacientes en la cohorte con COVID-19. Los investigadores comentan que en parte el mayor requerimiento de ventilación mecánica podría ser atribuido a causas primariamente respiratorias, aunque no presentan datos para avalar esta afirmación. La diferencia de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 y las cohortes históricas se mantuvieron aun luego de ajustar los resultados basados en la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, y shock cardiogénico. Resulta interesante ver que aun entre quienes no sufren de shock cardiogénico, la relación de probabilidad para mortalidad es significativamente mayor en la cohorte con COVID-19 (OR: 4.16; 95% IC: 2.33 a 7.44). Finalmente, los autores notan que por cada diez minutos de retraso en los tiempos síntoma a admisión sumado al tiempo puerta a balón de angioplastia, la mortalidad aumenta un 10% (6).

Dos limitaciones (una de ellas presentada en el artículo original) deben ser mencionadas: por un lado, uno de cada cuatro pacientes incluidos en la cohorte con COVID-19 no tuvo un diagnóstico confirmado por PCR. Si bien en el contexto de alta incidencia de esta enfermedad, la presentación clínica y radiológica son suficientes para la decisión de manejar a esos pacientes como si tuvieran COVID-19, parece inevitable preguntarse si los resultados del estudio hubieran sido diferentes si la proporción de pacientes con diagnóstico definitivo de COVID-19 hubiera variado. Los investigadores reportan que este escenario no difiere de lo observado en condiciones reales a lo largo del globo (6). Desde mi punto de vista, otro problema operativo con este estudio es el riesgo de heterogeneidad re-

sultante de incluir a pacientes provenientes de regiones diversas. Las bases de datos que se utilizaron en este trabajo son exclusivamente británicas, en tanto que en cerca del 25% de la cohorte con COVID-19, los casos provienen de regiones fuera de Europa, y solo 30% de los 55 hospitales participantes se encuentran en el Reino Unido.

La editorial que acompaña a este artículo nos recuerda que los éxitos en el cuidado de los pacientes con síndromes coronarios agudo deben tener en cuenta la decisión de los pacientes de acercarse al hospital (8). Más allá de las muertes domiciliarias que ocurren por la consulta tardía en pacientes con neumonía por COVID-19 e hipoxemia, este estudio demuestra que la demora en la atención del infarto agudo impuesta por las limitaciones comentadas más arriba, se asocian a resultados desfavorables.

En ausencia de un tratamiento específico exitoso, enormes esfuerzos han sido desarrollados a lo largo del planeta para mitigar las consecuencias de la pandemia por COVID-19. De probada eficacia, el distanciamiento físico, el lavado frecuente de manos, el uso de máscaras faciales, y las diferentes vacunas disponibles representan nuestros únicos recursos disponibles (9). Aunque a diferencia de otras infecciones respiratorias virales como la influenza, las vacunas para el COVID-19 no han demostrado de momento protección contra enfermedad cardiovascular (10), el control de la pandemia visiblemente asociado a su uso masivo nos brinda esperanza no solo en lo que hace al control de la pandemia, sino además respecto del retorno a una vida normal que incluya el cuidado a tiempo y efectivo de las enfermedades crónicas y agudas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Gabriel M. Aisenberg. University of Texas, John P and Kathrine G McGovern School of Medicine. Houston. 6431 Fannin street, MSB 1.122, Houston, Texas, USA 77004

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at <https://covid19.who.int/>. Accessed on June 24, 2021.
2. Bakouny Z, Paciotti M, Schmidt AL, Lipsitz SR, Choueiri TK, Trinh QD. Cancer screening tests and cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol* 2021; 7(3):458-460
3. Editorial. Too long to wait: the impact of COVID-19 on elective surgery. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(2):e83.
4. Byrnes ME, Brown CS, De Roo AC, et al. Elective surgery delays due to COVID-19. The patient lived experience. *Med Care* 2021; 59(4):288-294
5. Verma A, Patel AB, Tio MC, Waikar SS. Caring for dialysis patients in a time of COVID-19. *Kidney Med* 2020. DOI:10.1016/j.xkme.2020.07.006. Online ahead of print.
6. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, et al. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20):2466-2476.
7. Deb S, Austin PC, Tu JV, et al. A review of propensity-score methods and their use in cardiovascular research. *Can J Cardiol* 2016; 32(2):259-265.
8. Henry TD, Garcia S. Resilience in the face of adversity. The Cardiology community comes together. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20):2477-2479.
9. Lynch JB, Davitkov P, Anderson DJ, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on infection prevention for healthcare personnel caring for patients with suspected or known Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1063. Online ahead of print.
10. Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, et al. Influenza vaccination to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with COVID-19. JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(15):1777-1794.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Prevalencia de trombos auriculares izquierdos en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados



Antony Lurie, BMSc,^{a,b} Jia Wang, MSc,^{a,c} Kyra J. Hinnegan, BSc,^b William F. McIntyre, MD,^{a,c}
Emilie P. Belley-Côté, MD, PhD,^{a,c,d} Guy Amit, MD, MPH,^{c,d} Jeff S. Healey, MD, MSc,^{a,c,d} Stuart J. Connolly, MD,^{a,c,d}
Jorge A. Wong, MD, MPH^{a,c,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES La prevalencia de los trombos auriculares izquierdos (AI) en los pacientes con fibrilación auricular (FA) o flúter auricular (FLA) que reciben tratamiento de anticoagulación según lo establecido en las guías no se conoce bien, pero ésta es una información que podría ser muy útil para orientar el uso de la ecocardiografía transesofágica (ETE) antes de la cardioversión o la ablación percutánea.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue cuantificar la prevalencia de los trombos AI en los pacientes con FA/FLA que están siendo tratados con anticoagulación según lo establecido en las guías, así como identificar los subgrupos de riesgo elevado.

MÉTODOS Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos EMBASE, MEDLINE y CENTRAL desde su fecha de creación hasta julio de 2020 para identificar los estudios que presentaran datos de prevalencia de los trombos AI en los pacientes con FA/FLA a los que se practicó una ETE después de un mínimo de 3 semanas de anticoagulación oral terapéutica continua con antagonistas de la vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales directos (ACOD). Se realizó un metanálisis con el empleo de modelos de efectos aleatorios.

RESULTADOS Se identificaron 35 estudios en los que se describía a un total de 14.653 pacientes. La media ponderada de la prevalencia de los trombos AI fue del 2,73% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,95% a 3,80%). La prevalencia de los trombos AI fue similar en los pacientes tratados con AVK y con ACOD (2,80%; IC del 95%: 1,86% a 4,21% frente a 3,12%; IC del 95%: 1,92% a 5,03%; $p = 0,674$). En los pacientes con FA/FLA no paroxísticos, la prevalencia de los trombos AI fue 4 veces superior a la de los pacientes con un trastorno paroxístico (4,81%; IC del 95%: 3,35% a 6,86% frente a 1,03%; IC del 95%: 0,52% a 2,03%; $p < 0,001$). La prevalencia de los trombos AI fue mayor en los pacientes a los que se aplicó una cardioversión en comparación con los tratados con una ablación (5,55%; IC del 95%: 3,15% a 9,58% frente a 1,65%; IC del 95%: 1,07% a 2,53%; $p < 0,001$). Los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 presentaron una prevalencia de trombos AI superior a la de los pacientes con una puntuación ≤ 2 (6,31%; IC del 95%: 3,72% a 10,49% frente a 1,06%; IC del 95%: 0,45% a 2,49%; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES La prevalencia de los trombos AI es elevada en determinados subgrupos de pacientes con FA/FLA anticoagulados, en los que puede aportar un beneficio la realización sistemática de una ETE antes de llevar a cabo una cardioversión o practicar una ablación percutánea. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2875-86) © 2021 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

^aPopulation Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canadá; ^bUniversity of Western Ontario, London, Ontario, Canadá; ^cHamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canadá; y el ^dDepartment of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACOD = anticoagulante oral directo

AI = aurícula izquierda

AVK = antagonista de vitamina K

CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino

CHADS₂ = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes e ictus

ETE = ecocardiografía transesofágica

FA = fibrilación auricular

FIA = flúter (aleteo) auricular

IC = intervalo de confianza

La presencia de un trombo en la aurícula izquierda (AI) constituye una contraindicación para la cardioversión y la ablación percutánea en los pacientes con fibrilación auricular (FA) o flúter (aleteo) auricular (FIA), ya que estas técnicas pueden desalojar trombos preexistentes, dando lugar a un ictus cardioembólico (1-4). Con objeto de reducir al mínimo la incidencia de los eventos tromboembólicos asociados a la aplicación de estas técnicas, se utiliza de manera sistemática la anticoagulación previa a la intervención (1-5) o un examen previo de detección de trombos AI mediante ecocardiografía transesofágica (ETE) (4-6). Dado el empleo generalizado de la anticoagulación periintervención en estas situaciones, y teniendo en cuenta la notable aceptación que

ha tenido el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en los últimos años, se hace necesario volver a evaluar la necesidad de la ETE para la detección de los trombos AI previa a la intervención.

Las guías actuales no recomiendan el uso previo de la ETE en los pacientes a los que se practica una cardioversión por una FA/FIA si han recibido una anticoagulación oral terapéutica durante un mínimo de 3 semanas (1-3). En cambio, el uso de la ETE antes de una ablación percutánea de la FA continúa siendo variable y ello no es coherente con lo indicado en las guías para la cardioversión (4). Aunque un reciente documento de consenso recomienda que se sigan las guías para la cardioversión en los pacientes a los que se va a practicar una ablación de la FA, también sugiere que la ETE es razonable si el paciente está en FA en el momento de practicar la ablación, con independencia del uso de anticoagulación (4). Es de destacar que las guías actuales sobre la cardioversión se establecieron basándose en estudios más antiguos en los que se examinaron las complicaciones tromboembólicas periintervención, con tan solo datos limitados en cuanto a la descripción de la prevalencia de los trombos AI en los pacientes a los que se administraba una anticoagulación según lo establecido en las guías. No disponemos de series de datos a gran escala que describan la prevalencia de los trombos de la AI en pacientes con FA/FIA anticoagulados. Sin embargo, estos datos podrían ser útiles para informar el uso de la ETE previa a la intervención y mejorar, por lo tanto, la seguridad de los pacientes a los que se aplican estas técnicas.

Con objeto de definir mejor la utilidad y las indicaciones de la ETE previa a la intervención en pacientes con

FA/FIA anticoagulados a los que se practica una cardioversión o una ablación percutánea, llevamos a cabo una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la prevalencia de los trombos AI en pacientes con FA/FIA que habían estado recibiendo un tratamiento de anticoagulación oral terapéutica continua durante un mínimo de 3 semanas. Evaluamos también la prevalencia de los trombos AI según el tipo de anticoagulante oral empleado, el patrón de la FA, la indicación de la ETE y las puntuaciones CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes e ictus)/CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino) con el fin de identificar grupos de población con un riesgo clínico superior en los que el rendimiento diagnóstico de la ETE pudiera ser superior.

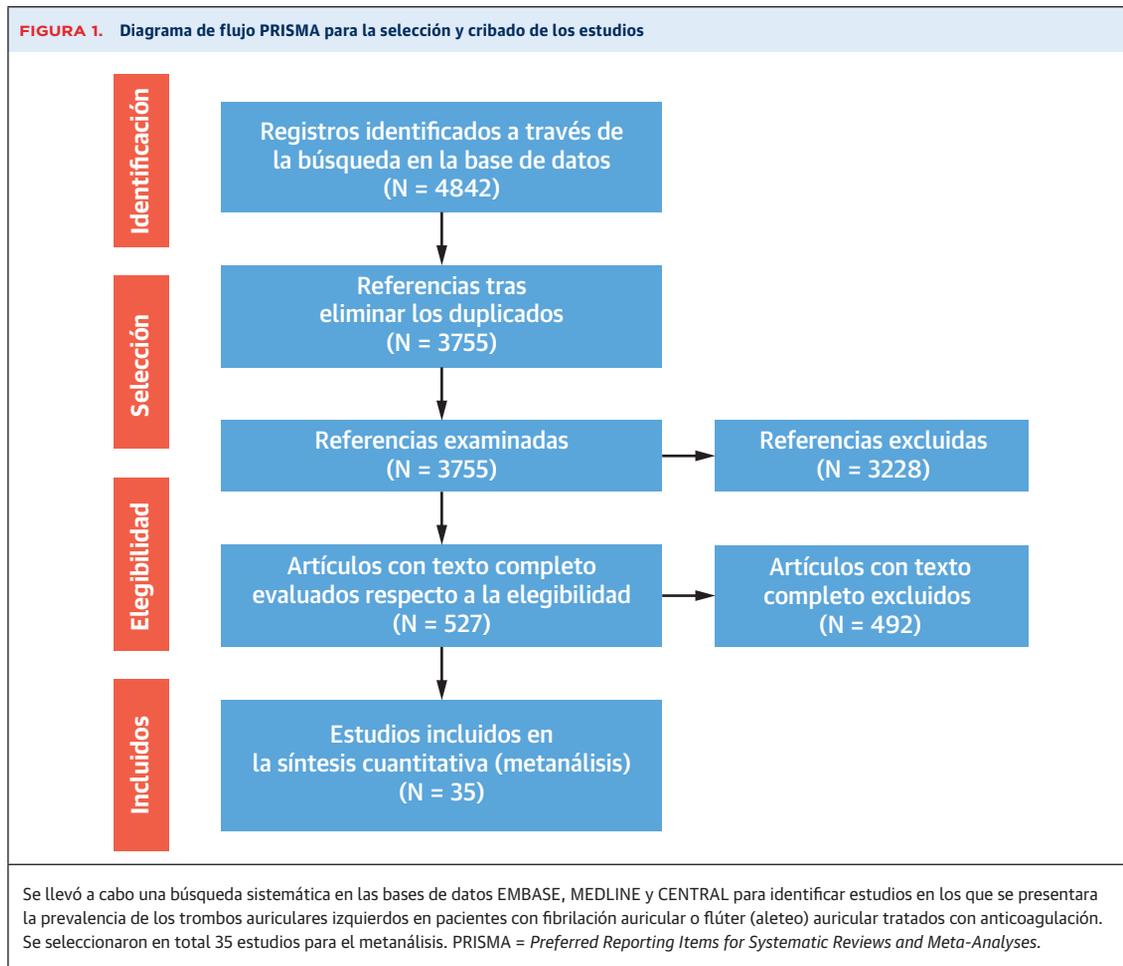
MÉTODOS

El estudio y sus análisis se llevaron a cabo cumpliendo lo establecido en la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (7). Puede consultarse la presentación detallada según el método PRISMA en la **tabla 1 del suplemento**. El plan de análisis se elaboró *a priori* y se registró en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO, CRD42020177017).

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD. Se incluyeron en este análisis los estudios que presentaban datos sobre la prevalencia de los trombos AI en pacientes con FA/FIA que habían estado siendo tratados con una anticoagulación oral con un ACOD o un antagonista de la vitamina K (AVK) durante un mínimo de 3 semanas antes de que se realizara la ETE. Con objeto de reducir el posible sesgo debido a los efectos de los estudios de pequeño tamaño, se excluyeron los estudios que incluían a menos de 100 pacientes (9-10). Para reducir al mínimo la contribución de las modalidades de diagnóstico por la imagen a la heterogeneidad de los estudios, para su inclusión se exigió que los estudios hubieran presentado los datos de trombos AI según lo detectado mediante una ETE, que es el patrón de referencia para la detección de la presencia de trombos en la AI (4). Se excluyeron los estudios en los que se emplearon otras modalidades de diagnóstico por la imagen además o en lugar de la ETE para la detección de los trombos AI, a menos que se presentaran por separado los datos de trombos detectados mediante ETE. Se incluyeron en el análisis los estudios que incluían a pacientes examinados

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 el *Author Center*.

Original recibido el 22 de febrero de 2021; original recibido revisado el 5 de abril de 2021, aceptado el 6 de abril de 2021.



después de haber sufrido un ictus o pacientes con una FA valvular; sin embargo, se excluyeron los estudios que presentaban exclusivamente pacientes de este tipo. Para determinar el riesgo clínico de la población del estudio, los artículos debían haber presentado también los datos de las puntuaciones CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, u otra puntuación del riesgo tromboembólico para poder ser incluidos. Se excluyeron los estudios en los que, según lo establecido en los protocolos hospitalarios, se había suspendido la anticoagulación oral durante más de 4 días o se había utilizado un tratamiento puente con un anticoagulante intravenoso, como heparina o heparina de bajo peso molecular, durante más de 1 semana tras una anticoagulación oral durante un mínimo de 3 semanas. En los estudios que presentaban datos acumulados en una misma población, se tuvieron en cuenta para el análisis los datos de la presentación más reciente. Por lo que respecta a los estudios que incluían poblaciones solapadas, se tomó para el análisis el artículo que presentaba la población más grande. Se excluyeron las presentaciones de casos y los artículos de revisión.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y CENTRAL desde su creación hasta julio de 2020. Los términos de búsqueda clave utilizados fueron los siguientes: *atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial thrombus, oral anticoagulation* y sus variaciones. En la figura 1 del suplemento pueden consultarse las estrategias de búsqueda empleadas en MEDLINE y EMBASE. Se llevó a cabo también una búsqueda manual en las listas de bibliografía de los estudios identificados electrónicamente o en las revisiones sistemáticas previas, con objeto de identificar otros posibles estudios adicionales. No se aplicó ninguna limitación en cuanto al idioma.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Los estudios fueron evaluados en primer lugar en cuanto a su título y resumen por 2 evaluadores independientes (AL y KJH). Todas las discrepancias aparecidas en la fase de examen del título y el resumen motivaron la selección del estudio para su evaluación en la fase de examen del texto completo. Los estudios seleccionados para el examen del texto comple-

TABLA 1. Características de los pacientes de los estudios incluidos

Primer autor, año	N	Tipo de FA (%)	Edad (años)*	F (%)	IC (%)†	HT (%)	DM (%)
Alqarawi, 2019	668	P: 72, NP: 28	64 ± 11	28	22	37	8
Atkinson, 2017	332	P: 68, NP: 32	57,4 ± 9,8	26	1	29	5
Barysiené, 2017	120	NP: 100	63,5 ± 11 0,1	36	82	94	13
Bertaglia, 2017	414	P: 13, NP: 87	67 ± 1,2	39	3	53	17
Çakır, 2020	201	P: 18, NP: 82	71 (65, 78)	66	25	88	28
Chirino Navarta, 2015	101	NP: 100	Dab: 75 ± 6, Ace: 74,9 ± 6	45	18	76	18
Da Costa, 2017	576	P: 59, NP: 41	60,8 ± 11,1	26	n. i.	41	9
De Bono, 2009	148	P: 72, NP: 28	55 ± 10	n. i.	3	29	4
Durmaz, 2020	184	NP: 100	PT: 69,9 ± 12,4, NT: 65,1 ± 12,1	64	28	64	30
Floria, 2013	681	P: 69, NP: 31	P: 56 ± 11, NP: 58 ± 10	22	9	38	6
Herring, 2013	586	P: 47, NP: 53	59,9 ± 0,4	35	13	28	13
Hong, 2014	678	P: 63, NP: 37	57 ± 11	25	8	46	11
Hwang, 2018	127	NP: 100	57,9 ± 8,4	18	6	29	12
Ikegami, 2018	108	NP: 100	69 (61-72)	16	n. i.	n. i.	n. i.
Kawabata, 2017	559	P: 51, NP: 49	62 ± 11	20	n. i.	n. i.	n. i.
Kim, 2018	344	n. i.	60 ± 10,7	22	8	43	12
Kishima, 2015	230	n. i.	PT: 63 ± 11, NT: 66 ± 10	27	29	58	20
McCready, 2010	635	P: 48, NP: 52	59 ± 12	33	n. i.	31	4
Michalska, 2020	1163	P: 40, NP: 60	O: 49,8 ± 10,7, 1-F: 52,9 ± 12,5, 1-M: 54,8 ± 8,9, 2-F: 61,0 ± 6,3, ≥ 2-M & ≥ 3-F: 67,9 ± 8,8**	38	21	72	19
Puwanant, 2009	1058	P: 83, NP: 17	57 ± 11	20	13	40	9
Reers, 2016	306	P: 56, NP: 38	Dab: 66 (58, 72), Riv: 64 (55,8, 72). V: 68,5 (60, 74)	40	8††	70	21
Schaeffer, 2018	561	n. i.	66,7 ± 10,3	33	16††	69	12
Somani, 2014	207	P: 67, NP: 33	WC: 63 ± 8,6, WI: 60 ± 8,3, Dab: 60 ± 9,7	22	n. i.	n. i.	n. i.
Stabile, 2015	219	NP: 100	67 ± 9,9	29	n. i.	82	17
Sugiura, 2012	225	P: 66, NP: 34	62 ± 11	23	5	56	13
Ținț, 2017	103	NP: 100	D: 66,4 ± 9,8, V: 65,3 ± 12,5	39	49	67	18
Tsyganov, 2017	115	P: 62, NP: 38	57,4 ± 11,5	32	14	68	10
Wallace, 2010	192	P: 54, NP: 46	PT: 52,9 ± 15,6, NT: 55,7 ± 10,5	27	17	29	11
Watanabe, 2014	431	n. i.	PT: 65,5 (61,3, 71,3), NT: 64 (56, 72)	16	n. i.	43	18
Whiteside, 2019	226	P: 74, NP: 26	65,8 ± 11,9	38	39	81	22
Wu, 2018	609	P: 60, NP: 34	65 (58, 71)	28	17	61	16
Wyrembak, 2017‡‡	864	P: 41, NP: 59	65 ± 10	34	32	75	21
Yamamoto, 2014	564	P: 62, NP: 38	PT: 67 ± 8, NT: 61 ± 11	19	n. i.	n. i.	n. i.
Zoppo, 2012	430	P: 47, NP: 53	60,3 ± 9,8	25	5	47	4
Zylla, 2015	205	P: 34, NP: 36	Dab: 68,0 (59,0, 74,0), Riv: 70,0 (60,0, 75,0)	32	23††	84	15

* Los valores corresponden a media ± DE, mediana (centiles 25, 75) o media [rango]. Cuando no era posible indicar un único valor, se muestran en su lugar los valores del subgrupo. † Presentado según los criterios específicos de cada estudio, o en el caso de que no se indiquen, se muestra en su lugar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 40%. ‡ Corresponde al porcentaje de pacientes con EC o, si no se indica, se muestra en su lugar la enfermedad vascular. § Presentado según la intervención (N = 943), no según el paciente (N = 668). || Si se presentan tanto la EC como la enfermedad vascular, el primer número indica el porcentaje de pacientes con EC y el segundo el porcentaje de pacientes con enfermedad vascular. # Corresponde al desglose de la puntuación de riesgo clínico específica del estudio, en vez de la puntuación CHADS₂. Valores de 0 a 6 como sigue: > 75, diabetes, hipertensión, miocardiopatía [FEVI <35%, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva], valvulopatía significativa o ictus o accidente isquémico transitorio previos. ** Presentado por subgrupos de puntuación CHA₂DS₂-VASc y sexo. O: puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0, 1-F: mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1, 1-M: varones con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1, 2-F: mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2, ≥ 2-M: varones con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior, ≥ 3-F: mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 3 o superior. †† Presentado como porcentaje de pacientes con una FEVI ≤ 44%. ‡‡ Datos iniciales presentados según la intervención (N = 937), no según el paciente (N = 864), excepto para el tipo de ACO; que se presenta según el paciente. ¶ Tan solo se indicó la estimación puntual. No se indica un intervalo de confianza, desviación estándar o error estándar.

Ace = acenocumarol; ACO = anticoagulante oral; AP = ablación percutánea; CC = cirugía cardíaca; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino; CHADS₂ = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes e ictus; CV = cardioversión; D = anticoagulante oral directo; Dab = dabigatrán; DM = diabetes mellitus; EC = enfermedad coronaria; F = sexo femenino; FA = fibrilación auricular; I = ictus; IC = insuficiencia cardíaca; n. i. = no indicado; NP = no paroxística; NT = negativo para trombo; P = paroxística; PT = positivo para trombo; Riv = rivaroxabán; V = antagonista de vitamina K; WC = warfarina continua; WI = warfarina interrumpida.

Continúa en la página siguiente

to fueron evaluados por 2 evaluadores independientes (AL y KJH), y todas las discrepancias se resolvieron con la mediación de un tercer evaluador (JAW). No se pudo acceder a un estudio que fue seleccionado para el examen del texto completo, a pesar de los repetidos intentos de contactar con el autor indicado para la correspondencia, por lo que ese estudio fue excluido del análisis (11).

EXTRACCIÓN DE LOS DATOS. La extracción de los datos la realizaron por duplicado 2 evaluadores independientes (AL y KJH) con el empleo de formularios piloto. Los datos extraídos fueron recopilados y verificados manualmente por 2 evaluadores independientes (AL y KJH).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO. Dos evaluadores independientes (AL y KJH) evaluaron el riesgo de sesgo en

TABLA 1. Continuación

I (%)	EC (%)#	CHADS ₂ *	CHA ₂ DS ₂ -VASc*	Tipo de ACO (%)	Indicación (%)
7	12	1,0 ± 1,0	1,9 ± 1,4	V: 47, D: 53§	AC: 100
12	5	0 (0, 1)	1,1 ± 1,1	V: 95, D: 5	AC: 100
7	45	n. i.	3,5 ± 1,5	V: 59, D: 41	CV: 100
7	18/20	n. i.	2,6 ± 1,2	D: 100	AC: 53, CV: 47
25	30	n. i.	3,9 ± 1,6	D: 100	n. i.
5	n. i.	0-1 (n = 40), ≥ 2 (n = 61)	0-1 (n = 19), 2 (n = 22), 3-9 (n = 60)	V: 55, D: 45	CV: 100
5	n. i.	n. i.	1,6 ± 1,5	V: 33, D: 67	AC: 100
7	n. i.	0,5 ± 1,5	n. i.	V: 100	AC: 100
18	33/22	n. i.	3,44¶	V: 33, D: 67	n. i.
1	10	P: 0,7 ± 0,9, NP: 1,0 ± 1,1	P: 1,2 ± 1,2, NP: 1,4 ± 1,3	V: 100	AC: 100
3	8	0,8 ± 1,8	1,6 ± 1,2	V: 100	AC: 100
10	n. i.	0,9 ± 1,1	1,5 ± 1,4	V: 100	AC: 100
5	2	n. i.	1,0 ± 1,2	D: 100	CV: 100
12	n. i.	0-1 (n = 70), 2-3 (n = 32), ≥ 4 (n = 6)	n. i.	V: 31, D: 69	AC: 100
n. i.	n. i.	1,2 ± 1,1	1,9 ± 1,5	V: 44, D: 56	AC: 90, CV: 7, CC: 3
10	3	n. i.	1,6 ± 1,3	V: 52, D: 48	CV: 100
11	48	1,5 ± 1,4	2,7 ± 1,6	V: 100	AC: 76, CV: 24
8	9	0 (n = 248), 1 (n = 240), 2 (n = 117), ≥ 3 (n = 30)#	n. i.	V: 100	AC: 100
7	21	0: 0,0 ± 0,0, 1-F: 0,0 ± 0,0, 1-M: 0,9 ± 0,3, 2-F: 0,8 ± 0,4, ≥ 2-M y ≥ 3-F: 2,0 ± 1,0**	2,4 ± 1,7	D: 100	AC: 51, CV: 49
8	16	0,8 ± 1,7	n. i.	V: 100	AC: 100
n. i.	n. i.	Dab: 1,1 ± 0,8, Riv: 1,2 ± 0,8, V: 1,5 ± 0,9	Dab: 2,1 ± 1,1, Riv: 2,1 ± 1,1, V: 2,7 ± 1,4	V: 45, D: 55	n. i.
11	23	n. i.	3 [0-9]	V: 24, D: 76	CV: 100
6	n. i.	WC: 0,9 ± 0,9, WI: 0,6 ± 0,9, Dab: 0,6 ± 0,7	n. i.	V: 79, D: 21	AC: 100
4	26	n. i.	2,4 ± 1,4	D: 100	CV: 100
16	12	1 ± 1	2 ± 2	V: 100	AC: 100
10	n. i.	n. i.	V: 2,8 ± 1,6, D: 2,6 ± 1,5	V: 44, D: 56	CV: 100
1	23	n. i.	2,1 ± 0,9	D: 100	AC: 100
7	11	PT: 1,4 ± 1,0, NT: 0,9 ± 0,8	n. i.	V: 100	AC: 100
10	n. i.	PT: 2 (1, 3,3), NT: 1 (0, 1,8)	n. i.	V: 100	n. i.
5	12	n. i.	2,8 ± 1,6	D: 100	n. i.
9	18	1 (0, 2)	2 (1, 3)	D: 100	AC: 100
15	45	n. i.	3,1 ± 2,0	V: 55, D: 45	AC: 100
n. i.	n. i.	PT: 2,2 ± 1,3, NT: 1,1 ± 1,1	n. i.	V: 100	AC: 100
7	6	0,7 ± 0,8	1,4 ± 1,2	V: 100	AC: 100
14	58/45	n. i.	Dab: 3,0 (2,0, 4,0), Riv: 3,0 (2,0, 5,0)	D: 100	n. i.

los estudios seleccionados por duplicado, utilizando la *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*, una herramienta de 9 ítems en la que cada pregunta se puntúa con 1 para la respuesta "Sí" y con 0 para la respuesta "No" o "No está claro" (12). Se presenta una información detallada sobre esta herramienta en la *tabla 2 del suplemento*. Se consideró que los estudios con una puntuación de 0 a 5 tenían un riesgo de sesgo alto; los estudios con una puntuación de 6 o 7 tenían un riesgo de sesgo medio, y los estudios con una puntuación de 8 o 9 tenían un riesgo de sesgo bajo. Se compararon todos los resultados y toda discrepancia existente se resolvió comentándola. El sesgo de publicación se examinó cualitativamente mediante un gráfico de embudo que presentaba el tamaño de los estudios en relación con la tasa de eventos logit (13,14).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete informático meta (15,16) en el

programa R (V.4.0.1, Viena, Austria) y con el procedimiento GLIMMIX en el programa SAS 9.4 (SAS Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos). Se consideró significativo un valor de p bilateral de ≤ 0,05, sin ajuste por multiplicidad de pruebas. Dado que los estudios incluidos correspondían a poblaciones clínicamente heterogéneas, todos los análisis se realizaron con el empleo de modelos de efectos aleatorios (17). Agrupamos los porcentajes de presencia de trombos en la AI específicos de los estudios utilizando modelos mixtos lineales generalizados, ya que se ha demostrado que constituyen un abordaje más robusto que el habitualmente utilizado de transformación de arco-seno doble (18). La prevalencia de los trombos AI se presentó junto con los intervalos de confianza (IC) exactos del 95%, utilizando como denominador el número de pacientes individuales (19). La heterogeneidad interestudios se evaluó con la prueba de Q de Cochran (20) y se presentó mediante el estadígrafo *I*² (21).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y DE SUBGRUPOS. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de las estimaciones agrupadas de la prevalencia, así como para examinar los efectos específicos de los estudios en la prevalencia de los trombos AI y la heterogeneidad interestudios. Realizamos análisis de sensibilidad excluyendo los estudios que tenían las siguientes características: 1) un riesgo de sesgo medio o alto (puntuación < 8); 2) poblaciones con FA valvular (definida por la presencia de una estenosis mitral o un reemplazo o reparación previos de la válvula aórtica o mitral); 3) anticoagulación previa a la intervención interrumpida inmediatamente antes de la ETE; 4) uso de un tratamiento puente con anticoagulación intravenosa; 5) anticoagulación subterapéutica (definida como una media de tiempo de permanencia en el rango terapéutico < 60%, un índice normalizado internacional al realizar la ETE inferior al límite terapéutico en $\leq 90\%$ de los pacientes tratados con AVK, falta de cumplimiento documentada del tratamiento con ACOD o uso de una posología de ACOD baja inapropiada); o 6) $N < 150$ pacientes.

Con objeto de evaluar cómo podía individualizarse el uso de la ETE antes de la intervención, realizamos análisis de subgrupos y calculamos la prevalencia de los trombos AI en función de lo siguiente: 1) tipo de anticoagulante (AVK frente a ACOD); 2) patrón de la FA (paroxística frente a no paroxística); 3) indicación para la ETE (ablación percutánea frente a cardioversión); y 4) puntuación CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc (CHADS₂ ≤ 1 frente a ≥ 2 y CHA₂DS₂-VASc ≤ 2 frente a ≥ 3). Para los análisis de sensibilidad, los valores de *p* se determinaron evaluando la homogeneidad de la prevalencia de los trombos AI en los estudios incluidos en comparación con los excluidos. Para los análisis de subgrupos, los valores de *p* se determinaron evaluando la homogeneidad de los trombos AI en los distintos subgrupos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Nuestra estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 3755 artículos distintos en los que se realizó el examen de título y resumen. Tras nuestra búsqueda y examen de 527 artículos para los que se obtuvo el texto completo, quedaron 35 artículos que presentaban a un total de 14.653 pacientes, que es incluyeron en el metanálisis (22-56). Todos los estudios fueron de tipo observacional, y 10 de ellos fueron prospectivos y 25 retrospectivos. En la **figura 1** se presenta la información detallada sobre la selección de los estudios. Las razones para la exclusión de los estudios se resumen en la **tabla 3 del suplemento**.

Las características de los pacientes de los estudios incluidos se resumen en la **tabla 1**, y se presentan de forma resumida otras características adicionales de los estudios en la **tabla 4 del suplemento**. En un total de 18 estudios se presentaron exclusivamente datos de pacientes tratados

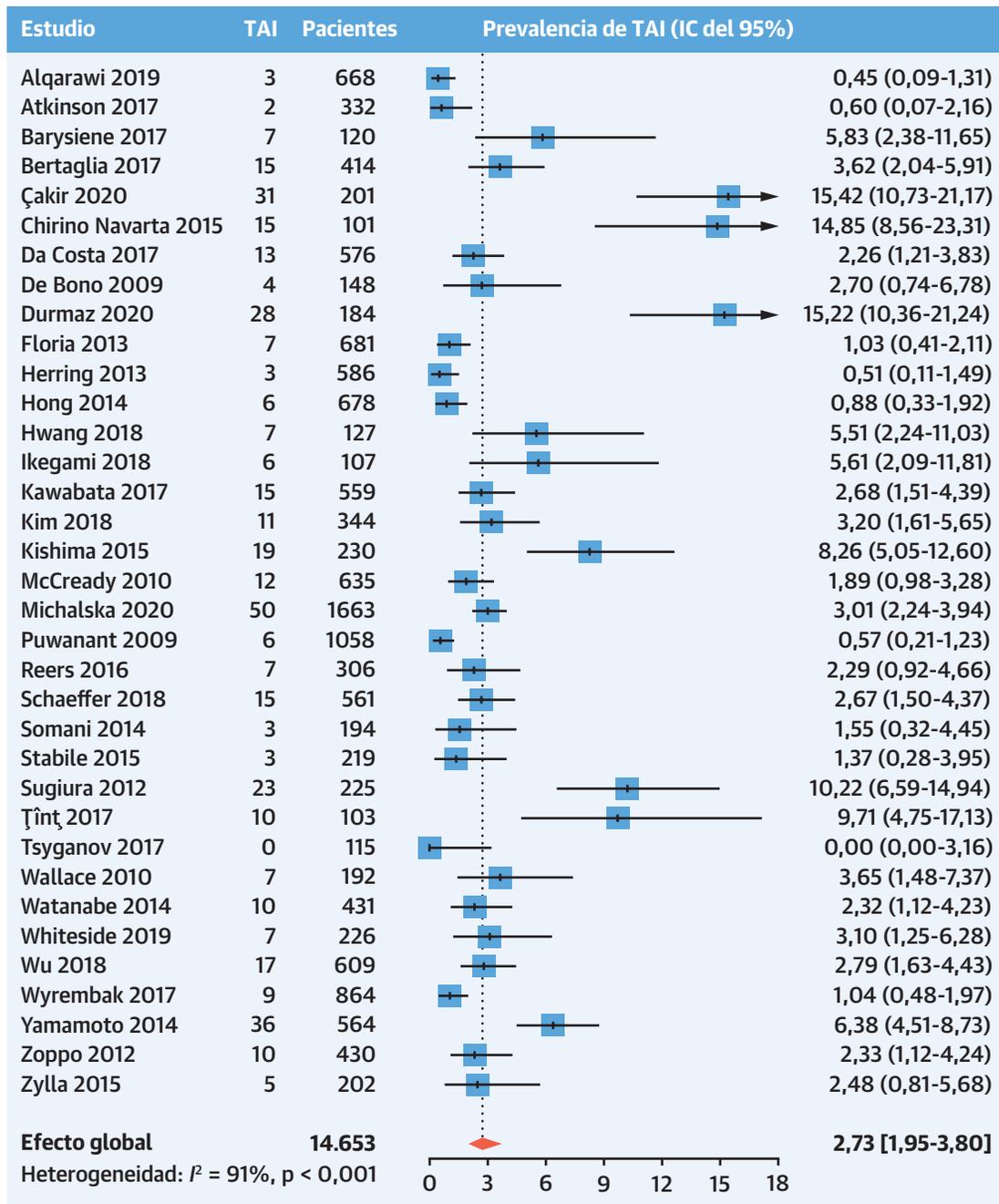
con una ablación percutánea, en 7 estudios tan solo datos de pacientes a los que se practicó una cardioversión, en 5 estudios datos de poblaciones mixtas y en otros 5 estudios no se especificó la indicación de la ETE. La evaluación del riesgo de sesgo existente en los estudios indicó un riesgo global bajo (**tabla 5 del suplemento**), de tal manera que todos los estudios mostraban un riesgo de sesgo bajo excepto 3 ($N = 1005$) que tenían un riesgo de sesgo medio (36,37,50). Dos estudios fueron considerados de riesgo de sesgo medio debido a que no especificaban el tipo de FA e incluían a pacientes con una anticoagulación subterapéutica (36,37), mientras que en el tercer estudio no se especificaba el tipo de FA y no se indicaban los valores del numerador para el número de pacientes (50). Ocho estudios ($N = 3819$) incluían poblaciones valvulares, que en tales casos constituyeron siempre una minoría de los pacientes de los estudios (23,36,38,41,45,49,52,55). En 4 estudios ($N = 2099$) se interrumpió la anticoagulación oral antes de la ETE, sin el empleo de un tratamiento puente, en ningún caso durante más de 4 días antes de la ETE (22,28,41,46). En 7 estudios ($N = 3030$) se retiró la anticoagulación y se utilizó un tratamiento puente de anticoagulación intravenosa, en ningún caso durante más de 1 semana antes de la ETE (22,30,37,38,44,49,55). Once estudios ($N = 4075$) incluían un subgrupo de pacientes en los que se sospechó el uso de una anticoagulación subterapéutica (26,29,31,32,35-37,40,46,47,53). En 7 estudios ($N = 821$) el tamaño era de < 150 pacientes (24,28,33,34,40,47,48). En un estudio ($N = 635$) no se presentó el riesgo tromboembólico con el empleo de las puntuaciones CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc (38). La presentación de datos sobre el cumplimiento de la anticoagulación oral fue diversa en los distintos estudios, en especial por lo que respecta a los pacientes tratados con AVK (**tabla 4 del suplemento**).

PREVALENCIA TOTAL DE LOS TROMBOS AURICULARES IZQUIERDOS.

El metanálisis de la totalidad de los 35 estudios en los que se describen 14.653 pacientes reveló una media ponderada de la prevalencia de los trombos AI del 2,73% (IC del 95%: 1,95% a 3,80%) con una heterogeneidad interestudios elevada ($I^2 = 91\%$) (**figura 2**). En los análisis de sensibilidad (**figura 3**), la exclusión de los estudios con un riesgo de sesgo medio o superior, o de los estudios que incluían poblaciones valvulares, pacientes con interrupción de la anticoagulación oral, pacientes con tratamiento puente de heparina o pacientes con anticoagulación subterapéutica, no tuvo una repercusión significativa en la prevalencia de los trombos de la AI ($p > 0,05$ en todos los casos). La exclusión de los estudios con poblaciones pequeñas ($N < 150$) produjo una reducción moderada de la prevalencia de los trombos AI (2,40%; IC del 95%: 1,68% a 3,42%; $p = 0,048$).

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. Los análisis de subgrupos se resumen en la **ilustración central**. En la comparación de

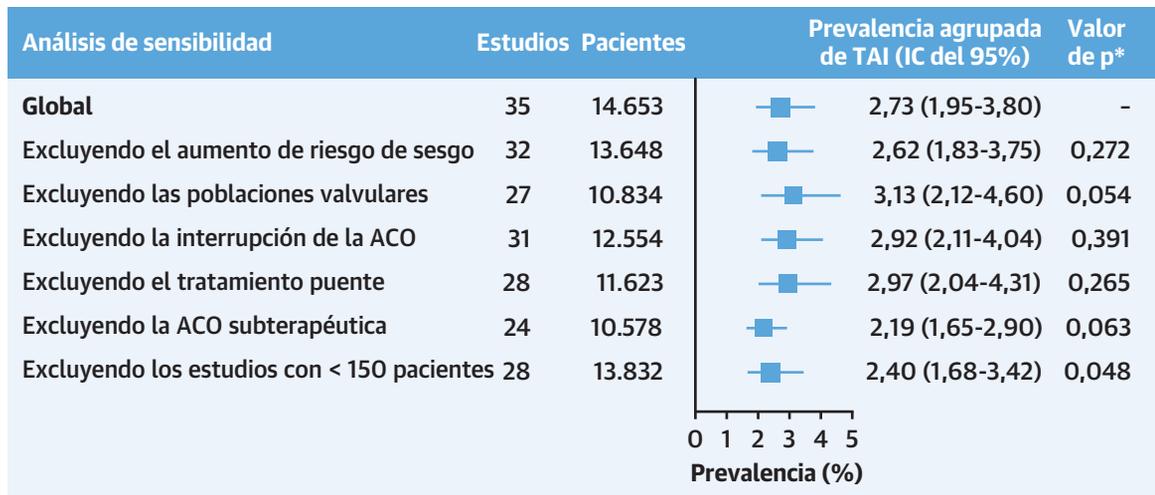
FIGURA 2. Prevalencia global de los trombos auriculares izquierdos en los pacientes con FA/FLA y tratados con anticoagulación agrupados



El rombo indica la prevalencia global de los trombos auriculares izquierdos en los datos agrupados, los cuadrados corresponden a la prevalencia de los trombos auriculares izquierdos en cada estudio, las líneas horizontales indican los IC del 95% de cada estudio y la línea punteada vertical corresponde a la prevalencia puntual estimada. FA = fibrilación auricular; FLA = flúter auricular; IC = intervalo de confianza; TAI = trombo auricular izquierdo.

los pacientes tratados con AVK o con ACOD, no hubo ninguna diferencia en la prevalencia de los trombos AI (2,80%; IC del 95%: 1,86% a 4,21% frente a 3,12%; IC del 95%: 1,92% a 5,03%; $p = 0,674$) (ilustración central, figura 2 del suplemento). Los pacientes con una FA no pa-

roxística presentaron una prevalencia de los trombos AI aproximadamente 4 veces superior a la de los pacientes con una FA paroxística (4,81%; IC del 95%: 3,35% a 6,86% frente a 1,03%; IC del 95%: 0,52% a 2,03%; $p < 0,001$) (ilustración central, figura 3 del suplemento).

FIGURA 3. Análisis de sensibilidad de la prevalencia de los trombos auriculares izquierdos en pacientes con FA/FIA y anticoagulados

Los **cuadrados** indican la prevalencia global de los trombos auriculares izquierdos en los datos agrupados y las **líneas horizontales** corresponden al IC del 95%.
*Valor de p para la prueba de la hipótesis nula de homogeneidad de la prevalencia de los trombos AI entre los estudios incluidos y los excluidos.
ACO = anticoagulación oral; otras abreviaturas como en la **figura 2**.

Los pacientes a los que se practicó una cardioversión presentaron una prevalencia de los trombos AI aumentada en comparación con la de los pacientes a los que se practicó una ablación percutánea (5,55%; IC del 95%: 3,15% a 9,58% frente a 1,65%; IC del 95%: 1,07% a 2,53%; $p < 0,001$) (**ilustración central, figura 4 del suplemento**). La estratificación de los pacientes según las puntuaciones CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc reveló un aumento de la prevalencia de los trombos AI cuando las puntuaciones de riesgo eran mayores (CHADS₂ ≤ 1: 0,82%; IC del 95%: 0,37% a 1,82% frente a CHADS₂ ≥ 2: 4,24%; IC del 95%: 1,94% a 8,99%; $p < 0,001$; CHA₂DS₂-VASc ≤ 2: 1,06%; IC del 95%: 0,45% a 2,49% frente a CHA₂DS₂-VASc ≥ 3: 6,31%; IC del 95%: 3,72% a 10,49%; $p < 0,001$) (**ilustración central, figuras 5 y 6 del suplemento**). La exclusión de los estudios en los que se sospechó que se incluía a poblaciones con una anticoagulación subterapéutica no modificó de manera relevante nuestros resultados (**figura 7 del suplemento**).

SESGO DE PUBLICACIÓN. La inspección visual del correspondiente gráfico de embudo no sugirió un sesgo de publicación obvio (**figura 8 del suplemento**).

DISCUSIÓN

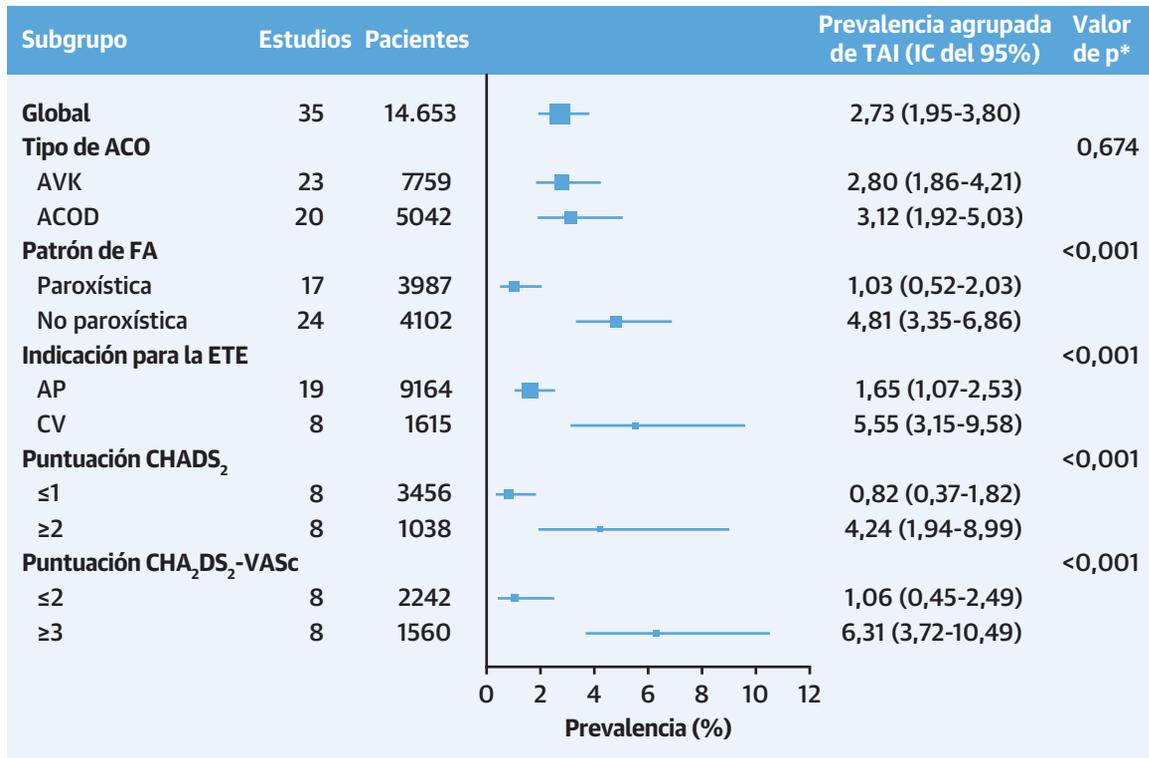
Esta revisión sistemática y metanálisis sugiere que la prevalencia de los trombos AI en los pacientes con FA/FIA anticoagulados no es desdéniable y asciende a ~3%. Observamos también que la prevalencia de los trombos AI era modificada por el patrón de FA y por la puntuación CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc. Los pacientes con una FA no paroxística presentaron una prevalencia de los trombos AI

4 veces superior a la de los pacientes con una FA paroxística; y los pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 o una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 mostraron una prevalencia de los trombos AI notablemente superior a la de los pacientes con puntuaciones más bajas. Por último, la prevalencia de los trombos AI fue mayor en los pacientes tratados con cardioversión que en los tratados con una ablación percutánea. Globalmente, estos resultados sugieren que la ETE puede ser útil para seleccionar a los pacientes con una FA/FIA a pesar del empleo de una anticoagulación según lo indicado en las guías antes de la cardioversión o la ablación percutánea.

Dos metanálisis previos han examinado la prevalencia de los trombos AI en los pacientes con FA/FIA (57,58). Di Minno *et al.* (57) examinaron principalmente a pacientes con FA/FIA que no estaban siendo tratados con anticoagulación oral e indicaron una prevalencia global del 9,8% (IC del 95%: 7,6% a 12,5%); y en un análisis del subgrupo de pacientes anticoagulados (N = 847), la prevalencia de los trombos AI fue del 3,4% (IC del 95%: 1,3% a 8,7%). Más recientemente, Alqarawi *et al.* (58) presentaron una prevalencia de los trombos AI del 2,5% (IC del 95%: 1,6% a 3,4%) en pacientes con FA/FIA tratados con ACOD. Nosotros ampliamos estos estudios al evaluar la prevalencia de los trombos AI en pacientes anticoagulados con AVK y con ACOD, y presentar la prevalencia de los trombos AI en función del patrón de FA y de la puntuación de riesgo tromboembólico.

La guía actual del *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y la *Heart Rhythm Society* recomienda un mínimo de 3 semanas de anticoagulación

ILUSTRACIÓN CENTRAL Análisis de subgrupos de la prevalencia de los trombos auriculares izquierdos en pacientes con fibrilación auricular/flúter (aleteo) auricular y anticoagulados



Lurie, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2875-86.

Los **cuadrados** indican la prevalencia global de los trombos auriculares izquierdos en los datos agrupados y las **líneas horizontales** corresponden al IC del 95%. *Valor de p para la prueba de la hipótesis nula de homogeneidad de la prevalencia de los trombos auriculares izquierdos entre los distintos subgrupos. ACO = anticoagulación oral; ACOD = anticoagulante oral directo; AP = ablación percutánea; AVK = antagonista de vitamina K; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino; CHADS₂ = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes e ictus; CV = cardioversión; ETE = ecocardiografía transesofágica; IC = intervalo de confianza; TAI = trombo auricular izquierdo.

oral antes de la cardioversión en los pacientes con FA/FIA, sin necesidad de una exploración de imagen de ETE para descartar la presencia de un trombo AI (2). Esta duración mínima de la anticoagulación se decidió empíricamente en función de lo indicado por estudios observacionales de la década de 1960, que sugerían que este enfoque era seguro y era probable que condujera a la resolución del trombo AI, en caso de haberlo (59). Sin embargo, 3 semanas de anticoagulación pueden ser insuficientes para resolver por completo un trombo AI en algunos pacientes. De hecho, las tasas de resolución de los trombos AI en los pacientes tratados con AVK presentan una gran diversidad (60-62). En un metanálisis de 16 estudios (N = 619), la tasa de resolución de los trombos AI fue del 63,7% (IC del 95%: 53,5% a 72,9%) con un mínimo de 3 semanas de anticoagulación (60), si bien la tasa de resolución fue del 79,3% (IC del 95%: 69,8% a 86,4%) en el subgrupo de pacientes tratados con un mínimo de 3 semanas de warfarina a dosis terapéuticas (N = 94). La resolución del trombo

parece ser también incompleta en los pacientes tratados con ACOD, de tal manera que en un reciente ensayo aleatorizado se han descrito unas tasas de resolución de los trombos AI del 70% y 80% tras 12 semanas de empleo de warfarina (N = 40) o rivaroxabán (N = 40), respectivamente (62). Así pues, es posible que la anticoagulación continua durante un mínimo de 3 semanas sea insuficiente para eliminar el trombo AI hasta un nivel de carga trombótica aceptable en algunos de los pacientes con FA/FIA. Por consiguiente, la presencia de un trombo AI no resuelto podría explicar, en parte, el riesgo de ictus tras la intervención en los pacientes anticoagulados.

En los pacientes a los que se administra una anticoagulación según lo establecido en las guías, el riesgo de ictus o embolia sistémica a 30 días se ha estimado en un 0,46% y un 0,31% en los pacientes con FA/FIA en los que se aplica una cardioversión tras anticoagulación con dosis ajustadas de warfarina o con un ACOD, respectivamente (1). Esto concuerda con lo indicado por ensayos

aleatorizados recientes en los que se ha evaluado el uso de ACOD en comparación con el de warfarina para la cardioversión de la FA (63-65). Además, en los ensayos aleatorizados ACTIVE, el riesgo de tromboembolismo a 30 días tras una cardioversión fue del 1,9%, a pesar del uso de una anticoagulación basada en lo establecido en las guías (66). Por lo que respecta a la ablación percutánea, un metanálisis ha calculado un riesgo de ictus agudo/accidente isquémico transitorio del 0,60% (IC del 95%: 0,50% a 0,67%) (67). Este riesgo de ictus elevado, junto con nuestros resultados que indican que la anticoagulación realizada según lo indicado en las guías, previa a la intervención, puede ser insuficiente para una resolución adecuada del trombo AI en algunos casos, sugieren que puede estar justificado el empleo de la ETE antes de la ablación percutánea o la cardioversión en algunos pacientes con FA seleccionados.

Teniendo en cuenta que la anticoagulación previa a la intervención parece ser insuficiente para eliminar la prevalencia de los trombos AI preexistentes, nuestro objetivo fue identificar grupos de pacientes en los que pueda obtenerse un mayor beneficio con el examen de detección mediante ETE a pesar del empleo de anticoagulantes. Observamos que los pacientes con FA no paroxística y los que tenían una puntuación CHADS₂ ≥ 2 o una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3, mostraban una prevalencia de trombos AI superior a pesar del uso de una anticoagulación según lo establecido en las guías. Así pues, el examen de detección mediante ETE puede ser razonable en estas poblaciones de pacientes con objeto de limitar en mayor medida la incidencia del ictus cardioembólico a pesar del uso de una anticoagulación adecuada antes de la intervención. En cambio, en otras poblaciones en las que se utiliza una anticoagulación según lo indicado por las guías, como las de pacientes con una FA paroxística, una puntuación CHADS₂ ≤ 1 o una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≤ 2, podría argumentarse que la prevalencia de los trombos AI es lo suficientemente baja, con valores de ~1%, como para que no sea necesaria una ETE. De hecho, continúa existiendo una falta de uniformidad en el uso de la ETE en los pacientes a los que se va a practicar una ablación percutánea para una FA. En una declaración de consenso de 2017, el 51% de los miembros del grupo de trabajo indicó que realizaba una ETE en todos los pacientes antes de la ablación de la FA, con independencia del ritmo de presentación, el uso de anticoagulación o la puntuación CHA₂DS₂-VASc, y el 71% de los miembros realizaba una ETE en los pacientes que habían recibido anticoagulación durante al menos 3 semanas antes (4). En consecuencia, nuestros resultados pueden ser útiles para orientar un uso más juicioso de la ETE previa a la intervención en los pacientes a los que se practica una ablación percutánea para una FA, ya que la ETE es una modalidad de diagnóstico por la imagen clínicamente invasiva que no está exenta de complicaciones (68).

En este análisis, los pacientes a los que se practicó una cardioversión mostraron una prevalencia de los trombos AI superior a la de los pacientes en los que se realizó una ablación percutánea. Es probable que esta diferencia de prevalencia refleje diferencias en las características iniciales de los pacientes y en el carácter más o menos agudo de su trastorno (**tabla 1**). Los pacientes a los que se practicó una cardioversión fueron, en general, de mayor edad y presentaron una puntuación CHA₂DS₂-VASc superior a la de los pacientes tratados con ablación percutánea. Además, los pacientes a los que se practica una ablación de la FA constituyen una población estrictamente ambulatoria, mientras que algunos de los estudios de cardioversión considerados en el análisis incluyeron a pacientes hospitalizados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, la presencia de un trombo en la AI no predice de forma absoluta un evento tromboembólico, y no es posible estimar el porcentaje de pacientes con un trombo en la AI que presentarán un ictus. Además, los trombos AI constituyen tan solo uno de los mecanismos de inicio del ictus periintervención en los pacientes con FA/FIA. En segundo lugar, no se pudieron incluir todos los estudios para realizar los análisis de subgrupos, debido a la naturaleza de los datos disponibles, que fueron datos a nivel de los estudios. Sin embargo, los análisis de subgrupos fueron lo suficientemente grandes como para calcular la prevalencia de los trombos AI con una precisión razonable. En tercer lugar, no podemos descartar que algunas de las diferencias de prevalencia de los trombos AI que observamos entre los subgrupos se debieran a factores de confusión. No fue posible ajustar el análisis para los posibles factores de confusión y no pudimos examinar los factores independientes que pudieran predecir la prevalencia de los trombos AI, ya que no dispusimos de los datos a nivel de los pacientes. En cuarto lugar, la agrupación de todos los estudios reveló la existencia de una heterogeneidad interestudios elevada. No obstante, en el análisis de sensibilidad, la heterogeneidad no se explicaba por completo por los sesgos probables de los estudios, y una evaluación objetiva identificó un riesgo global de sesgo bajo en los estudios incluidos. Así pues, era probable que la heterogeneidad se debiera a factores existentes a nivel de los pacientes y al carácter heterogéneo de la FA/FIA por lo que respecta al riesgo tromboembólico. En quinto lugar, aunque la ETE es el patrón de referencia para la detección de los trombos AI, existen pocos datos que permitan verificar su exactitud y reproducibilidad reales en la detección de los trombos AI, y no podemos estar seguros de que no hubiera trombos que pasaran desapercibidos. Por último, en los pacientes tratados con AVK, el tiempo de permanencia en el rango terapéutico se presentó de una manera poco uniforme y el cumplimiento del tratamiento con los ACOD se

dio en gran parte por supuesto. Sin embargo, la exclusión de los estudios en los que se sospechó que había subgrupos de pacientes con una anticoagulación subterapéutica no afectó a nuestros resultados.

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática y metanálisis en que se presenta la prevalencia de los trombos AI en los pacientes con FA/FLA que han estado recibiendo anticoagulación durante un mínimo de 3 semanas, la prevalencia de los trombos AI fue de aproximadamente un 3%. La FA no paroxística y las puntuaciones CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc elevadas se asociaron a un aumento de la prevalencia de los trombos AI. Las exploraciones de imagen de ETE en pacientes seleccionados con un riesgo elevado de presencia de un trombo en la AI, a pesar de la anticoagulación, pueden ser un enfoque razonable para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión o la ablación percutánea.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Dr. Wong ha recibido un premio de investigación de inicio de carrera del Departamento de Medicina de la McMaster University. El Dr. Healey ocupa la Cátedra Stuart Connolly de Investigación en Cardiología en el Population Health Research Institute, y la Cátedra Salim Yusuf de Hamilton Health Sciences. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jorge A. Wong, Population Health Research Institute, DBCVRSRI, Room C3-11D, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario L8L 2X2, Canadá. Correo electrónico: wongjas@mcmaster.ca. Twitter: @JorgeAWong.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Según lo indicado por el metanálisis, la prevalencia de los trombos auriculares izquierdos identificados mediante ecocardiografía transesofágica en los pacientes con FA/FLA tratados con anticoagulación es de ~3%. Los subgrupos de alto riesgo son los de pacientes con FA/FLA no paroxística, los que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3, y los que son tratados con cardioversión en vez de con técnicas de ablación.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Será necesaria una mayor investigación para definir el tratamiento antitrombótico óptimo para los pacientes con FA/FLA en los que se identifica un trombo auricular izquierdo a pesar del empleo de una anticoagulación oral convencional, para fomentar la resolución del trombo y prevenir los eventos embólicos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34:1371-92.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:e1-160.
- Balouch M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, et al. Trends in transesophageal echocardiography use, findings, and clinical outcomes in the era of minimally interrupted anticoagulation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:329-36.
- Verma A, Macle L, Cox J, Skanes AC. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: catheter ablation for atrial fibrillation/atrial flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:60-6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Turner RM, Bird SM, Higgins JPT. The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews. *PLoS One* 2013;8:e59202.
- Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2010;341: c3515.
- Dechartres A, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f2304.
- Fu Y, Li KB, Yang XC. [Relationship between red blood cell distribution width and left atrial appendage thrombogenic milieu in old patients with non-valvular atrial fibrillation]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2019;47:974-8.
- Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:147-53.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
- Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *J Clin Epidemiol* 2014;67:897-903.
- Schwarzer G. meta: an R package for metaanalysis. *R News* 2007;7:40-5.
- Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019;22:153-60.
- Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health* 2014;72:39.
- Schwarzer G, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ, Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res Syn Meth* 2019;10:476-83.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404-13.
- Cochran WG. The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* 1950;37:256-66.
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
- Alqarawi W, Birnie DH, Spence S, et al. Prevalence of left atrial appendage thrombus detected by transoesophageal echocardiography before

- catheter ablation of atrial fibrillation in patients anticoagulated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Europace* 2019;21:48-53.
23. Atkinson C, Hinton J, Gaisie EB, et al. Use of the CHA₂DS₂-VASc score to reduce utilisation of transoesophageal echocardiography prior to ablation for atrial fibrillation. *Echo Res Pract* 2017;4:45-52.
24. Barysienė J, Žebrauskaitė A, Petrikonytė D, Marinskis G, Aidietienė S, Aidietis A. Findings of transoesophageal echocardiogram in appropriately anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation prior to planned cardioversion. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:67.
25. Bertaglia E, Anselmino M, Zorzi A, et al. NOACs and atrial fibrillation: Incidence and predictors of left atrial thrombus in the real world. *Int J Cardiol* 2017;249:179-83.
26. Çakır OM. Low vitamin D levels predict left atrial thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1152-60.
27. Da Costa A, Delolme C, Guichard JB, et al. Comparison of prevalence and management of left atrial appendage thrombi under old and new anti-coagulants prior to left atrial catheter ablation. *Am Heart J* 2017;193:8-15.
28. de Bono JP, Bull S, Paisley J, et al. Presence of left atrial appendage thrombus in patients presenting for left atrial ablation of atrial fibrillation despite pre-operative anticoagulation. *J Atr Fibrillation* 2009;1:518.
29. Durmaz E, Karpuz MH, Bilgehan K, et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy; 3-D transoesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36:1097-103.
30. Floria M, Roy LD, Xhaet O, et al. Predictive value of thromboembolic risk scores before an atrial fibrillation ablation procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:139-45.
31. Herring N, Page SP, Ahmed M, et al. The prevalence of low left atrial appendage emptying velocity and thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted peri-procedural warfarin therapy. *J Atr Fibrillation* 2013;5:8.
32. Hong S-J, Kim J-Y, Kim J-B, et al. Multidetector computed tomography may be an adequate screening test to reduce periprocedural stroke in atrial fibrillation ablation: a multicenter propensity-matched analysis. *Heart Rhythm* 2014;11:763-70.
33. Hwang J, Park H-S, Jun S-W, et al. The incidence of left atrial appendage thrombi on transoesophageal echocardiography after pretreatment with apixaban for cardioversion in the real-world practice. *PLoS One* 2018;13:e0208734.
34. Ikegami Y, Tanimoto K, Inagawa K, et al. Identification of left atrial appendage thrombi in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation using intra-cardiac echocardiography and cardiac computed tomography. *Circ J* 2018;82:46-52.
35. Kawabata M, Goya M, Sasaki T, et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – warfarin vs. direct oral anticoagulants. *Circ J* 2017;81:645-51.
36. Kim YG, Choi J-I, Kim M-N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin for the prevention of spontaneous echo-contrast and thrombus in patients with atrial fibrillation or flutter undergoing cardioversion: a transoesophageal echocardiography study. *PLoS One* 2018;13:e0191648.
37. Kishima H, Mine T, Kodani T, Masuyama T. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine. *Heart Vessels* 2015;30:331-7.
38. McCready JW, Nunn L, Lambiasi PD, et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* 2010;12:927-32.
39. Michalska A, Gorczyca I, Chrapek M, et al. Does the CHA₂DS₂-VASc scale sufficiently predict the risk of left atrial appendage thrombus in patients with diagnosed atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants? *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20570.
40. Chirino Navarta DA, Palacios R, Leonardi MS, et al. Presence of thrombus and spontaneous contrast in the left atrium of patients with atrial fibrillation anticoagulated with dabigatran and acenocoumarol. *Rev Argent Cardiol* 2015;83: 525-30.
41. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, et al. Role of the CHADS₂ Score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transoesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2032-9.
42. Reers S, Agdirlioglu T, Kellner M, et al. Incidence of left atrial abnormalities under treatment with dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists. *Eur J Med Res* 2016;21:41.
43. Schaeffer B, Rüden L, Salzbrunn T, et al. Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:537-47.
44. Somani R, Mohajer K, Haley C, et al. The periprocedural use of dabigatran in patients undergoing left atrial ablation for atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2014;32:198-201.
45. Stabile G, Russo V, Rapacciuolo A, et al. Transoesophageal echocardiography in patients with persistent atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion on new oral anticoagulants: a multicenter registry. *Int J Cardiol* 2015;184:283-4.
46. Sugiura S, Fujii E, Senga M, Sugiura E, Nakamura M, Ito M. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;34:59-63.
47. Ținț D, Petriș, AO, Pop I, Melnic R, Ignat A-M, Rogozea LM. Vitamin K antagonists versus novel oral anticoagulants for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Ther* 2017;24:e553-8.
48. Tsyganov A, Shapieva A, Sandrikov V, et al. Transoesophageal vs. intracardiac echocardiographic screening in patients undergoing atrial fibrillation ablation with uninterrupted rivaroxaban. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:171.
49. Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, et al. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial appendage thrombus in fully anticoagulated patients undergoing catheter-directed atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010:849-52.
50. Watanabe A, Yamashita N, Yamashita T. Blood stasis secondary to heart failure forms warfarin-resistant left atrial thrombus. *Int Heart J* 2014;55:506-11.
51. Whiteside HL, Nagabandi A, Brown K, Ayyala DN, Sharma GK. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial thrombus detection: Apixaban. *World J Cardiol* 2019;11: 84-93.
52. Wu M, Gabriels J, Khan M, et al. Left atrial thrombus and dense spontaneous echocardiographic contrast in patients on continuous direct oral anticoagulant therapy undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Heart Rhythm* 2018;15:496-502.
53. Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, et al. Incidence and predictors of left atrial appendage thrombus in patients treated with nonvitamin K oral anticoagulants versus warfarin before catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;119:1017-22.
54. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:337-43.
55. Zoppo F, Brandolino G, Berton A, et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35: 151-8.
56. Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, et al. Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2015;115:635-40.
57. Minno MNDD, Ambrosino P, Russo AD, Casella M, Tremoli E, Tondo C. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2016;115: 663-77.
58. Alqarawi W, Grose E, Ramirez FD, et al. Prevalence of left atrial appendage in patients anticoagulated with direct oral anticoagulants: systematic review and meta analysis. *CJC Open* 2020;3:658-65.
59. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Heart* 1967;29:469-89.
60. Wang NC, Sather MD, Hussain A, et al. Oral anticoagulation and left atrial thrombi resolution in nonrheumatic atrial fibrillation or flutter: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:767-74.
61. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016;178:126-34.

62. Ke H, He Y, Lv X, Zhang E-H, Wei Z, Li J. Efficacy and safety of rivaroxaban on the resolution of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:270-6.

63. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-55.

64. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018;39:2959-71.

65. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.

66. McIntyre WF, Connolly SJ, Wang J, et al. Thromboembolic events around the time of cardioversion for atrial fibrillation in patients receiving antiplatelet treatment in the ACTIVE trials. *Eur Heart J* 2019;40:3026-32.

67. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1082-8.

68. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzhig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1115-27.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, cardioversión, ablación percutánea, trombo en aurícula izquierda, prevalencia, ecocardiografía transesofágica

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Adriana Puente
Barragán

Trombo auricular izquierdo en pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación: ¿motivo de preocupación ante una cardioversión o ablación con catéter?

Adriana Puente Barragán, FACC, FSIAC

Los procedimientos de cardioversión y ablación son terapias utilizadas para el control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular (FA) o flutter auricular (FLA). Sus indicaciones están bien establecidas en pacientes sintomáticos o como parte de una terapia temprana para el control del ritmo. La identificación de trombo auricular izquierdo (AI) es contraindicación para la realización de cardioversión o ablación con catéter en pacientes con FA o FLA, debido al riesgo de tromboembolismo, que puede ocasionar un accidente cerebrovascular (ACV) cardioembólico. Para reducir la incidencia de tromboembolismo, el uso de anticoagulación oral durante al menos tres semanas previas al procedimiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales directos (ACODS), o bien la detección de trombo AI por ecocardiografía transesofágica (ETE), son utilizados. El consenso reflejado en las guías internacionales no recomienda ETE pre-cardioversión, si el paciente ha estado bajo anticoagulación terapéutica durante tres semanas previas al procedimiento. La indicación del ETE pre-ablación de la FA con catéter es variable de acuerdo con diversos países y se considera como razonable, si el paciente está en FA al momento de la ablación, independientemente de la anticoagulación (1-4).

El metaanálisis de Lurie y cols. (5) incluyó una revisión de datos a partir de 35 estudios hasta el momento disponibles, en pacientes con FA o FLA bajo tratamiento anticoagulante oral (AVK o ACODS) durante al menos tres semanas previas a la realización de cardioversión o ablación con catéter. El objetivo fue establecer la prevalencia de trombo AI e identificar subgrupos de riesgo alto, en quienes la realización de ETE previo al procedimiento puede tener un mejor rendimiento diagnóstico, respecto

a la detección de pacientes con riesgo elevado de un accidente cardioembólico. Se incluyeron en su mayoría hombres, entre la sexta y octava décadas de la vida, con antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. El metaanálisis de los estudios, que incluyeron un total de 14,653 pacientes, reveló una prevalencia de trombo AI del 2.73%, sin existir diferencia según esquema ni clase de anticoagulante utilizado (AVK vs ACODS, $p = 0.674$). También identificó la existencia de otras características clínicas o condiciones asociadas con la presencia de trombo AI detectado por ETE como son: la existencia de FA no paroxística (4.81% vs 1.2% FA paroxística; $p < 0.001$), el procedimiento de cardioversión (5.55% vs 1.65% con ablación; $p < 0.001$) y los puntajes de riesgo con las escalas CHADS₂ ≥ 2 , y CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 (4.24% y 6.31% respectivamente, $p < 0.001$). La existencia de estos hallazgos sugiere la presencia de trombo AI en pacientes con FA, aun después de cumplir con esquema de anticoagulación oral completo.

Una probable limitación del metaanálisis (5) es que todos los pacientes incluidos tenían una indicación clínica para la realización de ETE que podría corresponder a un sesgo de selección y cuando se evidenciaba la existencia de trombo AI, el procedimiento era postergado. Por tanto, con los resultados obtenidos, no se pudo demostrar que la presencia de trombo identificado por ETE estuviera relacionado con el desarrollo de un accidente cerebrovascular de tipo isquémico.

El análisis de todos los trabajos realizado por Lurie y cols. (5) coincide con lo reportado por Alqarawi (6) y otros autores (7-8), quienes mencionan una prevalencia similar de trombo AI del 2.0% al 4% en pacientes con esquema de anticoagulación completo, inclusive con el uso de los nue-

vos ACODS. La prevalencia de trombo reportada es mayor a la tasa de accidente cerebrovascular peri-procedimiento presente tanto en el grupo de ablación como cardioversión (0.5% y 0.3% respectivamente, $p = 0,04$), por lo que el beneficio del procedimiento supera al riesgo de un evento cardioembólico (9). Así mismo, además de las condiciones clínicas mencionadas en el metaanálisis (5), los resultados de otros estudios clínicos han identificado mediante ETE otras características asociadas con la presencia de trombo AI, como son la dilatación AI y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 30% (10-12).

Las guías internacionales recomiendan el uso de anticoagulación mínimo tres semanas antes de una cardioversión, sin ser necesario el ETE para descartar imagen de trombo AI, en cuyo caso el procedimiento puede ser seguro y con bajo riesgo de accidente cerebrovascular (<1%) (1-3). Sin embargo, esta recomendación puede ser insuficiente en algunos pacientes para resolver comple-

tamente el trombo. La literatura menciona una tasa de resolución del trombo alrededor del 70% con warfarina y 80% ACODS, por lo que la resolución parcial del trombo pudiera explicar en ciertos casos el riesgo de ACV post-procedimiento. Así mismo, es necesario descartar el posible incumplimiento y mala adherencia en el esquema de anticoagulación como causa agregada (13-14).

Los autores concluyeron que el riesgo de un accidente cerebrovascular o embolia sistémica secundaria a la presencia de trombo AI es mayor en pacientes anticoagulados con ciertas condiciones clínicas como la presencia de FA no paroxística, puntajes de riesgo elevados ($\text{CHADS}_2 \geq 2$ y $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$) y con un procedimiento de cardioversión. Es en este grupo de pacientes donde la realización de un ETE previo a una cardioversión o ablación con catéter puede estar recomendado para asegurar la realización de un procedimiento seguro y con bajo riesgo de eventos cardioembólicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hendricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498.
- January C, Wann S, Calkins H, Chen L, Cigarroa J, Cleveland J, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151.
- Calkins H, Hindricks G, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 50:1-55.
- Kirchhof P, Camm J, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383:1305-1316.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan K, McIntyre F, Belsey-Côté E, Amit G et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2021; 77: 2875-86.
- Alqarawi W, Grose E, Ramirez D, Sikora L, Golian M, Nair G, et al. Prevalence of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Anticoagulated With Direct Oral Anticoagulants: Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021; 3 (e): 658-665.
- Calabrò P, Gragnano F, Cesaro A, Marsico F, Pariggiano I, Patti G et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and atrial thrombosis: An appraisal of current evidence. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2020; 113: 642-651.
- Farkowski M, Jubele K, Marín F, Gandjbakhch E, Ptaszynski P, Merino J, et al. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2021; 22(1):162-169.
- Noseworthy P, Kapa S, Deshmukh A, Madhavan M, Van Houten H, Hass L et al. Risk of stroke after catheter ablation versus cardioversion for atrial fibrillation: a propensity matched study of 24,244 patients. *Heart Rhythm*. 2020;12(6):1154-1161.
- Shah M, Mobaligh N, Niku A, Shiota T, Siegel R, Rader F. Predictors of left atrial appendage thrombus despite NOAC use in nonvalvular atrial fibrillation and flutter. *International Journal of Cardiology*. 2020; 317: 86-90.
- Balouch M, Ipek E, Chrispin J, Bajwa R, Zghaib T, Berger R. Trends in transesophageal echocardiography use, findings, and clinical outcomes in the era of minimally interrupted anticoagulation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3: 329-36.
- Gunawardene M, Dickow J, Schaeffer B, Ö Akbulak R, Lemoine M, Nüchrich J et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017; 28(10):1127-1136.
- Wang N, Sather D, Hussain A, Althouse A, Adelstein E, Jain S et al. Oral anticoagulation and left atrial thrombi resolution in nonrheumatic atrial fibrillation or flutter: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41(7):767-74.
- Lip G, Hammerstingl C, Marín F, Cappato R, Meng I, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126-34.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Metanálisis de los fármacos reversores para la hemorragia grave asociada a anticoagulantes orales directos



Antonio Gómez-Outes, MD, PhD, MSc,^a Pau Alcubilla, MD,^b Gonzalo Calvo-Rojas, MD, PhD,^{b,c}
Ana Isabel Terleira-Fernández, MD, PhD,^{d,e} Ma Luisa Suárez-Gea, PHARM.D, PhD,^a Ramón Lecumberri, MD, PhD,^{f,g}
Emilio Vargas-Castrillón, MD, PhD^{d,e}

RESUMEN

ANTECEDENTES Se ha demostrado que los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen una relación beneficio-riesgo favorable tanto en ensayos clínicos como en datos de la práctica clínica real, pero cada año alrededor de un 2% a 3,5% de los pacientes sufren una hemorragia de carácter mayor. Muchos de estos pacientes requieren hospitalización, y puede ser precisa la administración de fármacos reversores para el control del sangrado.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar los resultados clínicos asociados al uso de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores, idarucizumab o andexanet para revertir la hemorragia grave asociada al empleo de ACOD.

MÉTODOS Los investigadores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios del uso de fármacos reversores en el tratamiento de la hemorragia grave asociada al empleo de ACOD. Se realizó un metanálisis de las tasas de mortalidad, los eventos tromboembólicos y la eficacia hemostática, utilizando para ello un modelo de efectos aleatorios.

RESULTADOS Los investigadores evaluaron 60 estudios con un total de 4735 pacientes con hemorragias graves asociadas al uso de ACOD que fueron tratados con concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (n = 2688), idarucizumab (n = 1111) o andexanet (n = 936). La tasa de mortalidad fue del 17,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 15,1% a 20,4%), y fue más alta en los pacientes con hemorragias intracraneales (20,2%) que en los pacientes con hemorragias extracraneales (15,4%). La tasa de tromboembolismos fue del 4,6% (IC del 95%: 3,3% a 6,0%), y mostró un valor especialmente elevado con el uso de andexanet (10,7%; IC del 95%: 6,5% a 15,7%). La tasa de hemostasia efectiva fue del 78,5% (IC del 95%: 75,1% a 81,8%) y mostró resultados similares con independencia de cuál fuera el fármaco reversor considerado. La tasa de recidiva hemorrágica fue del 13,2% (IC del 95%: 5,5% a 23,1%) y el 78% de las recidivas hemorrágicas se produjeron después de reanudada la anticoagulación. El riesgo de muerte mostró una asociación notable y significativa con el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva (riesgo relativo: 3,63; IC del 95%: 2,56 a 5,16). Los resultados fueron robustos, con independencia del tipo de estudio o de la escala de hemostasia empleada.

CONCLUSIONES El riesgo de muerte tras una hemorragia grave asociada al empleo de ACOD continúa siendo significativo a pesar de la elevada tasa de hemostasia efectiva que se consigue con el uso de fármacos reversores. El hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva está intensamente correlacionado con una evolución clínica mortal. Las tasas de tromboembolismo son especialmente elevadas con el empleo de andexanet. Son necesarios ensayos clínicos comparativos. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2987-3001) © 2021 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

^aDivisión de Farmacología y Evaluación Clínica de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España; ^bDepartamento de Farmacología Clínica, Hospital Clinic, Barcelona, España; ^cUniversidad de Barcelona, Barcelona, España; ^dDepartamento de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España; ^eDepartamento de Farmacología, Universidad Complutense, IdISSC, Madrid, España; ^fServicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; y el ^gCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Aproximadamente un 1% a 2% de la población de los países occidentales recibe tratamiento de anticoagulación a largo plazo (1). Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han superado a los antagonistas de la vitamina K en cuota de mercado, y en la actualidad se prescriben a un 68% a 79% de los nuevos pacientes a los que se trata con anticoagulación en la Unión Europea y en los Estados Unidos (2,3).

A pesar de ser más seguros que los antagonistas de la vitamina K, la introducción de los ACOD se ha asociado, paradójicamente, a un aumento del número de ingresos de urgencia por complicaciones hemorrágicas en algunos países, debido probablemente al incremento en el número de pacientes candidatos a anticoagulación (4).

Los cuidados de soporte adecuados y la suspensión del tratamiento con los ACOD son esenciales para el tratamiento de estas complicaciones hemorrágicas, mientras que pueden ser necesarias otras medidas adicionales, como la administración de procoagulantes y/o antidotos específicos, para el control del sangrado (5). Se han puesto a prueba varios fármacos procoagulantes, principalmente los concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (4PCC) y otros, para el tratamiento de la hemorragia asociada al empleo de ACOD, con un éxito diverso, pero su uso puede causar eventos tromboembólicos (ET) (5). En la actualidad se dispone de dos productos específicos para revertir los efectos de los ACOD: idarucizumab y andexanet alfa (6,7). Estos dos nuevos fármacos son eficaces para neutralizar los efectos anticoagulantes del ACOD, pero en la actualidad no disponemos de ensayos comparativos que los hayan comparado con los 4PCC.

Hemos llevado a cabo una revisión sistemática y metanálisis para investigar los resultados clínicos asociados al uso de una reversión inespecífica del efecto de los ACOD mediante 4PCC con los de la reversión específica del ACOD con idarucizumab (para el dabigatrán) o con andexanet (para los inhibidores directos de FXa orales) en pacientes con una hemorragia mayor no controlada o grave.

MÉTODOS

PROTOCOLO Y REGISTRO. El protocolo se registró en el *International Prospective Register of Systematic Reviews*, PROSPERO, número de registro: CRD42018100252.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD. Incluimos los estudios en los que se evaluó el uso de 4PCC, idarucizumab o an-

dexanet para el tratamiento de la hemorragia grave/no controlada asociadas al empleo de ACOD (por ejemplo, hemorragia con posible peligro para la vida con signos o síntomas de compromiso hemodinámico; hemorragia mayor asociada a un descenso de la hemoglobina de > 2 g/dl; o hemorragia en un área u órgano críticos). Se excluyeron las series de casos que contaban con < 10 pacientes. Excluimos del análisis los subgrupos de pacientes que no recibieron ningún fármaco reversor, los de pacientes tratados con otras modalidades de reversión de la anticoagulación menos frecuentes (por ejemplo, concentrado de complejo de protrombina activado, factor VIIa recombinante, ácido tranexámico y/o vitamina K) y los de pacientes en los que la indicación para la administración del fármaco reversor no fue el tratamiento de una hemorragia mayor (véase también el apéndice 4 del suplemento).

IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS Y OBTENCIÓN DE LOS DATOS.

Utilizamos las bases de datos Medline y CENTRAL para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica principal (entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de diciembre de 2020). Realizamos búsquedas de literatura “gris” adicional en Google Scholar, en las páginas web de los organismos de regulación farmacéutica, en los registros de ensayos clínicos y en las actas de congresos de interés (véase también el apéndice 1 del suplemento). No se aplicó ninguna limitación en cuanto al idioma. Dos investigadores evaluaron por separado los estudios para determinar su elegibilidad (A.G.-O. y A.I.T.-F.), para la extracción de los datos (A.-G.-O. y P.A.) y para evaluar el riesgo de sesgo (A.-G.-O. y G.C.-R.). Contactamos por correo electrónico con los investigadores principales para obtener información adicional o aclaraciones en caso necesario.

CARACTERÍSTICAS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.

Se obtuvieron los siguientes datos: tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, características de los pacientes, tipo de ACOD, indicación para el uso de la anticoagulación, tipo y dosis del fármaco reversor empleado y duración de la hospitalización y del período de seguimiento.

La calidad de los estudios no aleatorizados se examinó con el empleo del *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies* (RoBANS) (8). Se evaluó la coincidencia interevaluadores con el estadígrafo kappa, utilizando el programa informático GraphPad QuickCalcs

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACOD = anticoagulante oral directo

HIC = hemorragia intracraneal

IC = intervalo de confianza

ISTH = *International Society of Thrombosis and Hemostasis*

mRS = escala de valoración de Rankin modificada

4PCC = concentrados de complejo de protrombina de 4 factores

RoBANS = *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies*

RR = riesgo relativo

TE = tromboembolismo

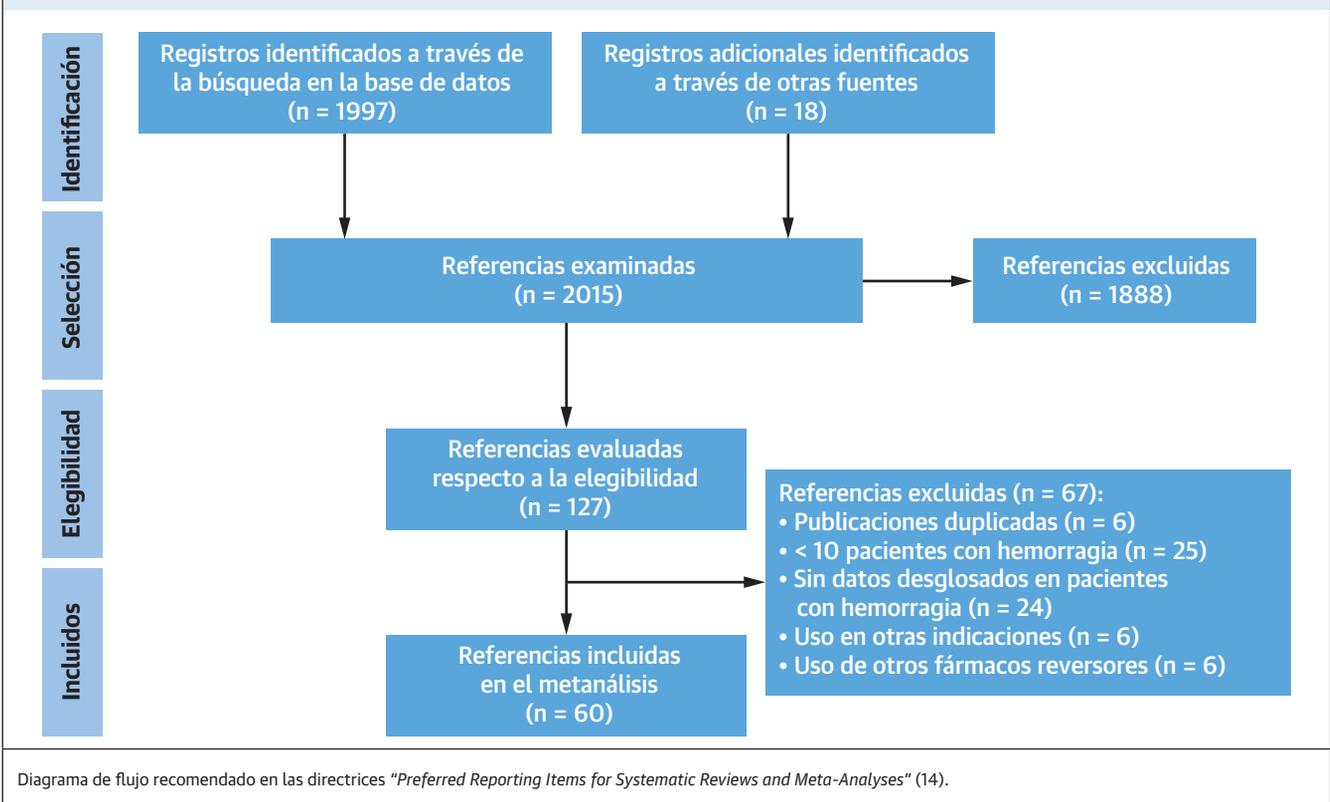
TEA = tromboembolismo arterial

TEV = tromboembolismo venoso

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 el *Author Center*.

Original recibido el 2 de febrero de 2021; original revisado recibido el 30 de marzo de 2021, aceptado el 13 de abril de 2021.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios



(9,10). En caso de discrepancia, se utilizó la puntuación peor de las 2 evaluaciones.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN DEL RESULTADO. El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa. Se llevó a cabo también un análisis descriptivo de las causas de muerte.

Se investigó el total de ET como criterio de valoración de la seguridad secundario. Se realizó un análisis adicional por separado del tromboembolismo venoso (TEV) y el tromboembolismo arterial (TEA).

Investigamos también la hemostasia efectiva y definimos la hemostasia "excelente/buena" con el empleo de la escala Sarode y de la escala *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors* (AN-NEXA-4) y la hemostasia efectiva como una respuesta de "sí" en la escala de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) o la evaluación por otros medios (utilizando otras escalas o mediante el juicio clínico de los investigadores) (véase en la tabla 1 del suplemento las definiciones completas) (11-13).

Se investigó, asimismo, la recidiva hemorrágica tras el control inicial del episodio de sangrado, como criterio de valoración secundario. Obtuvimos también datos sobre la discapacidad generada tras las hemorragias intracraniales (HIC) asociadas al empleo de los ACOD.

SÍNTESIS DE LOS DATOS CUANTITATIVOS. Esta revisión se llevó a cabo siguiendo lo establecido en las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (14). Utilizamos la población de análisis por intención de tratar y el periodo de observación más largo para el que se dispuso de datos. Se aplicó la transformación de arco-seno doble de Freeman-Tukey antes de realizar la agrupación de los datos, con objeto de estabilizar la varianza de la proporción de eventos en cada estudio (15). Realizamos también un metanálisis comparativo del riesgo relativo (RR) de muerte en los pacientes que no alcanzaron una hemostasia efectiva después de la administración del fármaco reversor, en comparación con los pacientes que sí alcanzaron una hemostasia efectiva. Utilizamos el método de efectos aleatorios en ambos metanálisis (proporciones y RR) (16). Se presentan los valores agrupados de las proporciones y del RR junto con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad se definió como un índice de Higgins $I^2 > 50\%$ (17). Las variables cualitativas se presentaron mediante número y porcentaje, mientras que para las variables continuas se indicó la media \pm DE y el rango.

Se realizaron análisis de subgrupos según los siguientes criterios de clasificación: 1) duración del estudio; 2) fármaco reversor utilizado; 3) tipo de hemorragia;

TABLA 1. Características de los estudios

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Total de pacientes	Tratamientos	Tipo de estudio	Seguimiento, días	Criterio principal de efectividad	¿Definición de hemostasia?	Riesgo de sesgo (escala RoBANS)	Criterios de exclusión importantes*
Grandhi, 2015 (19)	18	4PCC	CRU	90	Progresión de la HIC en el siguiente TAC	No	Alto	No
Beynon, 2015 (20)	55	4PCC, ausencia de reversión	CRU	30	Recidiva hemorrágica	No	Alto	No
Purrucker, 2016 (21) (RASUNOA ICH)	61	4PCC, ausencia de reversión	CPM	90	Expansión del hematoma	No	Moderado	No
Yoshimura, 2017 (22) (SAMURAI-NVAF)	10	4PCC	CPM	7	Expansión del hematoma, recidiva hemorrágica	No	Moderado	No
Majeed, 2017 (23) (UPRATE)	84	4PCC	CPM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Moderado	Sí
Schenk, 2018 (24)	13	4PCC	CPU	30	Diferencia en la generación de trombina respecto a la situación inicial	No	Moderado	Sí
Tao, 2018 (25)	43	4PCC	CRU	14	Persistencia de la hemorragia a pesar de PCC	Juicio clínico	Alto	No
Schulman, 2018 (26)	66	4PCC	CPM	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Moderado	Sí
Harrison, 2018 (27)	42	4PCC	CRM	7 (duración de la hospitalización)	Expansión hemorrágica	No	Alto	No
Gerner, 2018 (28) (RETRACE II)	146	4PCC, ausencia de reversión	CRM	90	Agrandamiento del hematoma	No	Alto	No
Testa, 2018 (29) (START-SSC Events)	117	4PCC, ausencia de reversión	CPM	180	Ninguno	No	Moderado	Sí
Santibanez, 2018 (30)	212	4PCC	CRM	14	Con hemostasia efectiva	Otras†	Alto	No
Arachchillage, 2019 (31)	344	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	Otras‡	Alto	No
Smith, 2019 (32)	31	4PCC	CRU	7	Con hemostasia efectiva	Sarode	Alto	Sí
Müller, 2019 (33)	346	4PCC	CRU	5 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Zada, 2019 (34)	53	4PCC	CRU	26 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Dybdahl, 2019 (35)	62	4PCC, ausencia de reversión	CRM	6 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Frontera, 2020 (36)	46	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Alto	Sí
Lindhoff-Last, 2020 (37) (RADOA)	193	4PCC, ausencia de reversión	CPM	30	Mortalidad	No	Moderado	No
Castillo, 2020 (38)	67	4PCC, aPCC	CRM	5 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	Sí
Wilsey, 2020 (39)	99	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Panos, 2020 (40)	663	4PCC, aPCC	CRM	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Moderado	No
Bavalia, 2020 (41)	122	4PCC, IDARU, sin reversión	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH, Sarode	Moderado	No
Korobey, 2020 (42)	59	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	Sí
Allison, 2020 (43)	33	4PCC	CRU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	Juicio clínico	Alto	No
Zheng, 2020 (44)	24	4PCC	CRU	45	Ninguno	No	Alto	No
Lipari, 2020 (45)	119	4PCC	CRM	Duración de la hospitalización	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Reynolds, 2020 (46)	31	4PCC	CRU	7	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Highsmith, 2020 (47)	38	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Nguyen, 2019 (48)	22	4PCC, ADX	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Johal, 2019 (49)	121	4PCC, ADX	CRU	8 (duración de la hospitalización)	Buen resultado en la GOS	No	Alto	No
Ammar, 2019 (50)	29	4PCC, ADX	CRU	Duración de la hospitalización	Estabilidad de HIC en la tomografía	No	Alto	No
Coleman, 2020 (51)	3030	4PCC, ADX, FFP, otros,§ sin reversión	CRM	5 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Barra, 2020 (52)	29	4PCC, ADX	CRU	5 para la muerte y 30 para el TE	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Pollack, 2017 (53) (RE-VERSE AD)	503	IDARU	TAC	30 y 90	Cese de la hemorragia confirmado en 24 h	Juicio clínico	Bajo	No
Brennan, 2019 (54)	23	IDARU	CRU	Duración de la hospitalización	Con hemostasia efectiva	Juicio clínico	Alto	No
Sheikh-Taha, 2019 (55)	13	IDARU	CRU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
van der Wall, 2019 (56)	88	IDARU	CRM	90	Con hemostasia efectiva	ISTH	Moderado	No
Okishige, 2019 (57)	21	IDARU	CRM	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	Cese de la hemorragia	Alto	Sí
Wheeler, 2019 (58)	80	IDARU, sin reversión	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No
Küpper, 2019 (59) (MR REPAIR)	32	IDARU	CPM	90	Ninguno	No	Alto	No

Continúa en la página siguiente

TABLA 1. Continuación

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Total de pacientes	Tratamientos	Tipo de estudio	Seguimiento, días	Criterio principal de efectividad	¿Definición de hemostasia?	Riesgo de sesgo (escala RoBANS)	Criterios de exclusión importantes*
Gendron, 2020 (60)	87	IDARU	CRM	90	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Sarmento, 2020 (61)	33	IDARU	CRU	30 para la muerte y 60 para el TE	Ninguno	No	Alto	No
Abdulrehman, 2019 (62)	25	IDARU	CRM	12 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Singh, 2020 (63)	266	IDARU	CRM	8 para la muerte y 30 para el TE	Ninguno	No	Moderado	Sí
Yasaka, 2020 (64)	262	IDARU	CPU	28	Ninguno	No	Moderado	No
Kermer, 2020 (65)	120	IDARU	CRM	Duración de la hospitalización	Ninguno	No	Alto	No
Vene, 2020 (66)	16	IDARU	CRM	Duración de la hospitalización	Ninguno	No	Alto	No
Haastруп, 2020 (67)	46	IDARU	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Magan, 2020 (68)	37	IDARU	CRU	30 y 90	Cese de la hemorragia	Juicio clínico	Moderado	No
Lombardi, 2020 (69)	47	IDARU	CRM	30	Ninguno	No	Alto	No
Connolly, 2019 (70) (ANNEXA-4)	352	ADX	TAC	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Bajo	Sí
Stevens, 2019 (71)	13	ADX	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Giovino, 2020 (72)	39	ADX	CRU	5 para la muerte y 30 para el TE	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Brown, 2020 (73)	25	ADX	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Nederpelt, 2020 (74)	21	ADX	CRM	9 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Asad, 2020 (75)	14	ADX	CPU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Girgis, 2020 (76)	11	ADX	CRU	14	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Vestal, 2020 (77)	19	ADX	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No
Santarelli, 2020 (78)	15	ADX	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No

*Criterios de exclusión que podrían afectar a las tasas de mortalidad y/o de eventos tromboembólicos: "órdenes de no reanimar", "esperanza de vida de < 3 días", "solamente medidas de confort", "pacientes con cuidados paliativos", "hemorragia intracranial con hematoma > 60 ml", escala de coma de Glasgow inicial < 7", "muerte antes de repetir la exploración de imagen", "antecedentes de trasplante o de valvulopatía grave", "antecedentes recientes de eventos tromboembólicos". Puede consultarse la lista completa de los criterios de exclusión en la tabla 2 del suplemento y en el apéndice 5 del suplemento. † Por lo que respecta a las hemorragias mayores con HIC, se alcanzaba la efectividad hemostática si el primer resultado de neuroimagen en un plazo de 24 h tras la administración de 4PCC no mostraba ningún cambio o indicaba una mejora en el volumen del hematoma. En los pacientes que presentaron cualquier otro tipo de hemorragia mayor, la efectividad hemostática se alcanzaba si la hemoglobina no disminuía en > 20% respecto a la situación inicial en un plazo de 24 h tras la administración de 4PCC. ‡ El tratamiento con 4PCC se consideró efectivo si no se producía ninguna recidiva hemorrágica en un plazo de 48 h tras la administración de 4PCC en el momento de la presentación inicial de la hemorragia mayor o el paciente no fallecía directamente como consecuencia de la hemorragia mayor. Si el paciente moría a causa de la hemorragia mayor o presentaba una recidiva del sangrado en un plazo de 48 h tras la primera administración de 4PCC, este tratamiento se consideraba ineficaz. § La categoría de "Otros" incluye lo siguiente: aPCC, PCC de 3 factores, factor VIII recombinante, ácido tranexámico y/o vitamina K.

ADX = andexanet; ANNEXA-4 = *Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding*; aPCC = concentrado de complejo de protrombina activado (FEIBA: fármaco de puenteo del factor ocho [factor eight bypassing agent]); CPM = estudio de cohorte prospectivo multicéntrico; CPU = estudio de cohorte prospectivo unicéntrico; RADOA = *Reversal Agent use in patients treated with Direct Oral Anticoagulants or vitamin K antagonists*; CRM = estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico; CRU = estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico; EC = ensayo clínico; FFP = plasma fresco congelado; GOS = *Glasgow Outcome Scale*; HIC = hemorragia intracranial; IDARU = idarucizumab; ISTH = *International Society of Thrombosis and Hemostasis*; 4PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (Beriplex, Octaplex, Kcentra); RASUNOA ICH = *Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants Intracranial Hemorrhage substudy*; RETRACE II = *German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II*; RE-VERSE AD = *REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran*; RoBANS = *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies*; SAMURAI-NVAF = *Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement in patients with non-valvular atrial fibrillation*; START-SCC = *Survey on Anticoagulated Patients RegisTer by the Scientific and Standardization Committee (SSC) Control of Anticoagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis*; TE = tromboembolismo.

4) tipo de estudio; 5) riesgo de sesgo; 6) presencia/ausencia de criterios de exclusión importantes; 7) escala de hemostasia utilizada; y 8) patrocinio del estudio. Se utilizaron técnicas de metarregresión, así como los análisis de subgrupos antes mencionados para analizar la posible heterogeneidad de los resultados. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático OpenMetaAnalyst, versión para Windows 10 (18).

RESULTADOS

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS. La búsqueda bibliográfica llevó a la identificación de 1997 artículos y 18 informes de otras fuentes, con un total de 2015 referencias (figura 1, apéndice 1 del suplemento). Un total de 1888 de

estas referencias fueron excluidas tras el examen del título y el resumen y otras 67 lo fueron tras la comprobación del artículo completo (véase en el apéndice 2 del suplemento la lista de las referencias excluidas y las causas de la exclusión).

DISEÑO DEL ESTUDIO Y RIESGO DE SESGO. Un total de 60 estudios cumplieron los criterios de inclusión (19-78). La mayoría de ellos fueron estudios de cohorte retrospectivos (n = 48), seguidos de los estudios de cohorte prospectivos (n = 10) y los ensayos clínicos (n = 2) (tabla 1).

Los 60 estudios incluían a un total de 8636 pacientes, de los cuales 4735 habían presentado una hemorragia grave asociada al empleo de un ACOD, que fue tratada con 4PCC (n = 2688), idarucizumab (n = 1111) o andexanet

TABLA 2. Características de los pacientes

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Pacientes evaluables, n*	Edad, años†	Varones, %	HIC, %	HGI, %	Otras, %	Tipo de ACOD, %	Indicación para ACOD, %
4PCC								
Grandhi, 2015 (19)	18	80	56	100	0	0	R, 89; A, 11	FA, 89; TEV, 6; Otras, 6
Beynon, 2015 (20)	31	78	62	100	0	0	R, 79; A, 13; D, 8	FA, 84; TEV, 15; Otras, 2
Purrucker, 2016 (21) (RASUNOA ICH)	35	76	63	100	0	0	R, 77; A, 11; D, 11	FA, 100
Yoshimura, 2017 (22) (SAMURAI-NVAF)	10	74	60	90	10	0	R, 70; A, 20; D, 10	FA, 100
Majeed, 2017 (23) (UPRATE)	84	75	57	70	15	14	R, 54; A, 46	FA, 79; TEV, 21
Schenk, 2018 (24)	13	80	62	77	8	15	R, 100	n. d.
Tao, 2018 (25)	43	74	53	37	40	23	R, 49; A, 51	FA, 77; TEV, 21; Otras, 2
Schulman, 2018 (26)	66	77	67	55	24	21	R, 56; A, 44	FA, 86; TEV, 12; Otras, 2
Harrison, 2018 (27)	14	74	43	100	0	0	n. d.	FA, 71; TEV, 18; Otras, 12
Gerner, 2018 (28) (RETRACE II)	103	77	53	100	0	0	R, 79; A, 12; D, 9	n. d.
Testa, 2018 (29) (START-SSC Events)	32	79	62	78	13	9	R, 50; A, 19; D, 31	FA, 85; TEV, 15; Otras, 0
Santibanez, 2018 (30)	36	74	55	n. d.‡	n. d.	n. d.	R, 53; A, 36; D, 11	n. d.
Arachchillage, 2019 (31)	80	76	65	58	30	13	R, 50; A, 50	FA, 83; TEV, 15; Otras, 3
Smith, 2019 (32)	31	74	74	58	3	39	R, 45; A, 55	FA, 90; TEV, 10
Müller, 2019 (33)	74	77	61	61	32	7	R, 91; A, 7; E, 1; D, 1	FA, 65; TEV, 18; Otras, 18
Zada, 2019 (34)	40	79	58	43	33	25	R, 51; A, 47; E, 2	n. d.
Dybdahl, 2019 (35)	35	79	37	100	0	0	R, 51; A, 49	FA, 89; TEV, 11
Frontera, 2020 (36)	46	79	74	70	24	7	R, 67; A, 33	FA, 96; TEV, 4
Lindhoff-Last, 2020 (37) (RADOA)	46	81	53	70	11	20	R, 48; A, 43; E, 5; D, 4	FA, 79; TEV, 6; Otras, 14
Castillo, 2020 (38)	37	80	59	100	0	0	R, 59; A, 41	FA, 86; TEV, 8; Otras, 5
Wilsey, 2020 (39)	99	72	53	59	4	37	R, 60; A, 40	FA, 71; TEV, 26; Otras, 3
Panos, 2020 (40)	514	n. d.	54	100	0	0	R, 45; A, 55	FA, 79; TEV, 17; Otras, 4
Bavalia, 2020 (41)	70	75	58	n. d.‡	n. d.	n. d.	R, 71; A, 21; E, 8	FA, 84; TEV, 12; Otras, 4
Korobey, 2020 (42)	59	79	56	100	0	0	R, 32; A, 68	FA, 60; TEV, 20; Otras, 21
Allison, 2020 (43)	33	73	45	91	3	6	R, 82; A, 18	FA, 73; TEV, 18; Otras, 9
Zheng, 2020 (44)	22	68	46	59	36	5	R, 46; A, 54	FA, 79; TEV, 21
Lipari, 2020 (45)	119	77	55	71	11	18	R, 41; A, 59	FA, 76; TEV, 16; Otras, 8
Reynolds, 2020 (46)	31	77	48	55	23	23	R, 55; A, 45	FA, 71; TEV, 19; Otras, 10
Highsmith, 2020 (47)	38	76	50	53	32	16	R, 34; A, 66	FA, 68; TEV, 32
Nguyen, 2019 (48)	22	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Johal, 2019 (49)	121	n. d.	n. d.	41	26	36	n. d.	n. d.
Ammar, 2019 (50)	29	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	FA, 79; TEV, 21
Coleman, 2020 (51)	1075	70	n. d.	22	41	37	R, 41; A, 51; E, 8	n. d.
Barra, 2020 (52)	29	71	66	100	0	0	R, 73; A, 27	FA, 73; TEV, 27
Subtotal	3135	76	56	59	21	20	R, 54; A, 43; E, 1; D, 2	FA, 79; TEV, 16; Otras, 5
IDARU								
Pollack, 2017 (53) (RE-VERSE AD)	301	79	57	33	46	22	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 3
Brennan, 2019 (54)	18	77	57	11	44	44	D, 100	FA, 100
Sheikh-Taha, 2019 (55)	11	79	91	55	18	27	D, 100	FA, 100
van der Wall, 2019 (56)	53	78	60	34	38	28	D, 100	FA, 98; TEV, 2
Okishige, 2019 (57)	21	73	29	0	0	100	D, 100	FA, 100
Wheeler, 2019 (58)	11	75	55	45	45	9	D, 100	FA, 92; TEV, 8
Küpper, 2019 (59) (MR REPAIR)	20	78	69	85	15	0	D, 100	FA, 100
Gendron, 2020 (60)	61	81	61	33	51	16	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 2
Sarmiento, 2020 (61)	20	n. d.	n. d.	n. d.‡	n. d.	n. d.	D, 100	n. d.
Abdulrehman, 2019 (62)	22	81	60	27	23	50	D, 100	FA, 96; Otras, 4
Singh, 2020 (63)	265	76	57	42	58	0	D, 100	n. d.
Yasaka, 2020 (64)	178	78	65	47	28	25	D, 100	n. d.
Kermer, 2020 (65)	40	77	70	100	0	0	D, 100	FA, 100
Vene, 2020 (66)	10	81	40	60	20	20	D, 100	FA, 100
Haastrop, 2020 (67)	20	76	74	50	15	35	D, 100	FA, 95; Otras, 5
Magan, 2020 (68)	14	74	93	43	21	36	D, 100	FA, 93; Otras, 7
Lombardi, 2020 (69)	30	81	57	n. d.‡	n. d.	n. d.	D, 100	n. d.
Subtotal	1095	78	60	41	40	19	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 2

Continúa en la página siguiente

TABLA 2. Continuación

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Pacientes evaluables, n*	Edad, años†	Varones, %	HIC, %	HGI, %	Otras, %	Tipo de ACOD, %	Indicación para ACOD, %
ADX								
Connolly, 2019 (70) (ANEXA-4)	352	77	53	64	26	10	R, 39; A, 58; E, 3; D, 0	FA, 80; TEV, 17; Otras, 3
Stevens, 2019 (71)	13	69	54	46	0	54	R, 31; A, 69	FA, 62; TEV, 38
Giovino, 2020 (72)	39	82	62	100	0	0	R, 28; A, 69; E, 3	FA, 79; TEV, 18; Otras, 3
Brown, 2020 (73)	22	77	41	59	18	23	R, 23; A, 77	FA, 64; TEV, 36
Nederpelt, 2020 (74)	21	73	62	0	24	76	R, 33; A, 67	FA, 76; TEV, 24
Asad, 2020 (75)	14	86	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Girgis, 2020 (76)	11	n. d.	n. d.	55	0	45	n. d.	n. d.
Vestal, 2020 (77)	19	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Santarelli, 2020 (78)	14	72	67	43	21	36	R, 67; A, 33	FA, 80; TEV, 20
Subtotal	505	77	54	65	20	14	R, 37; A, 60; E, 2	FA, 79; TEV, 19; Otras, 3
Total	4735	77	57	55	26	19	R, 36; A, 32; E, 1; D, 31	FA, 82; TEV, 14; Otras, 4

*Los pacientes evaluables son los pacientes con una hemorragia mayor asociada al uso de un ACOD que reciben tratamiento de reversión con 4PCC, idarucizumab o andexanet. † Se utilizó la media si se disponía de ella. Se usaron los valores de la mediana tan solo cuando no se disponía de los de la media. ‡ El tipo de hemorragia (es decir, intracraneal, gastrointestinal, otros) no se especificó en la publicación.

A = apixabán; ACOD = anticoagulantes orales directos; D = dabigatrán; E = edoxabán; FA = fibrilación auricular; HGI = hemorragia gastrointestinal; MR REPAIR = Munich Registry of Reversal of Pradaxa in clinical routine; n. d. = no disponible; Otras = incluye diversas indicaciones para la anticoagulación distintas de la FA o el TEV (es decir, ictus, anticoagulante lúpico, injerto de derivación venosa, desconocido, etc.); R = rivaroxabán; TEV = tromboembolismo venoso; UPRAE = Unactivated Prothrombin complex concentrates for the Reversal of Anti-factor TEN inhibitors; otras abreviaturas como en la tabla 1.

(n = 936) (véase en el apéndice 4 del suplemento la relación de pacientes excluidos y las causas de la exclusión).

La coincidencia interevaluadores en cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios fue alta ($\kappa = 0,81$; IC del 95%: 0,65 a 0,96), lo cual indicaba una coincidencia casi perfecta (véase también el apéndice 3 del suplemento). En un total de 45 estudios había un riesgo de sesgo alto, en 13 el riesgo de sesgo era moderado/poco claro, y tan solo en 2 había un riesgo de sesgo bajo (tabla 1).

En 10 estudios había criterios de exclusión que podrían haber modificado las tasas de mortalidad y/o ET (tabla 1, tabla 2 del suplemento).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRATAMIENTO. Se analizó a un total de 4735 pacientes. La media de edad fue de $77 \pm 3,5$ años (rango: 68 a 86 años), un 57% fueron varones y en un 55% el evento índice fue una HIC (tabla 2). La razón de la anticoagulación con un ACOD fue la fibrilación auricular (82%), el TEV (14%) u otras patologías (4%), y el tipo de ACOD fue rivaroxabán (36%), seguido de apixabán (32%), dabigatrán (31%) y edoxabán (1%) (tabla 2).

Se indicó el tipo de hemorragia en 4579 pacientes (96,7%): 2537 (55%) pacientes tuvieron una HIC y 2042 (45%) presentaron otros tipos de hemorragia (tabla 2).

La dosis de 4PCC fue alta (50 U/kg o ≥ 35 U/kg) o mayoritariamente alta (> 50% de los pacientes tratados con una dosis alta) en 15 estudios, y baja (25 U/kg o < 35 U/kg) o mayoritariamente baja (> 50% de los pacientes tratados con una dosis baja) en 14 estudios (véase la tabla 3 del suplemento). En 18 estudios realizados con idarucizumab, los pacientes recibieron una dosis fija de 5 g de idarucizumab, y 10 pacientes fueron tratados con 2 dosis o más. En 10 estudios realizados con andexanet, el 77,3% de los pacientes

recibieron la dosis baja de este fármaco (bolo de 400 mg en 15 min seguido de 4 mg/min durante 120 min [480 mg]), y un 21,7% de los pacientes fueron tratados con la dosis alta (bolo de 800 mg en 15 min seguido de 8 mg/min durante 120 min [960 mg]) (tabla 3 del suplemento).

La media de tiempo transcurrido entre la última dosis del ACOD y la administración del fármaco reversor fue de $13,8 \pm 3,6$ h (rango: 8 a 21 h) (datos disponibles al respecto en 9 estudios solamente). La anticoagulación se reanudó tras el control del evento hemorrágico en un 57% de los pacientes (rango: 25% a 73% en los diversos estudios), y el tiempo transcurrido hasta la reanudación fue de 11 días (rango: 5 a 27 días en los diversos estudios) (tabla 3 del suplemento).

Se registró el empleo concomitante de adyuvantes hemostáticos o técnicas de intervención en 32 estudios. Los adyuvantes hemostáticos consistieron en concentrados de hematíes (rango: 2,6% a 53%), plasma fresco congelado (rango: 2,1% a 35%), ácido tranexámico (rango: 0,7% a 35,7%) y concentrados de plaquetas (rango: 1,6% a 35,7%). Las técnicas invasivas (rango: 4,3% a 67%) consistieron en neurocirugía, endoscopia, embolización, pericardiocentesis y otras (tabla 4 del suplemento).

RESULTADOS. Mortalidad. Se produjeron 623 muertes en el total de 4169 pacientes evaluables en cuanto a la tasa de mortalidad (17,7%; IC del 95%: 15,1% a 20,4%) con una heterogeneidad significativa entre los ensayos ($I^2 = 71,3\%$) (figura 2). La duración del estudio fue una covariable con una correlación significativa con las tasas de mortalidad en los análisis de metarregresión ($p < 0,001$) (figura 1 del suplemento). La tasa de mortalidad fue mayor en los estudios con una duración ≥ 30 días (19,7%) en comparación con los estudios de < 30 días (13,4%) (tabla 3). La heterogeneidad persistía dentro de cada sub-

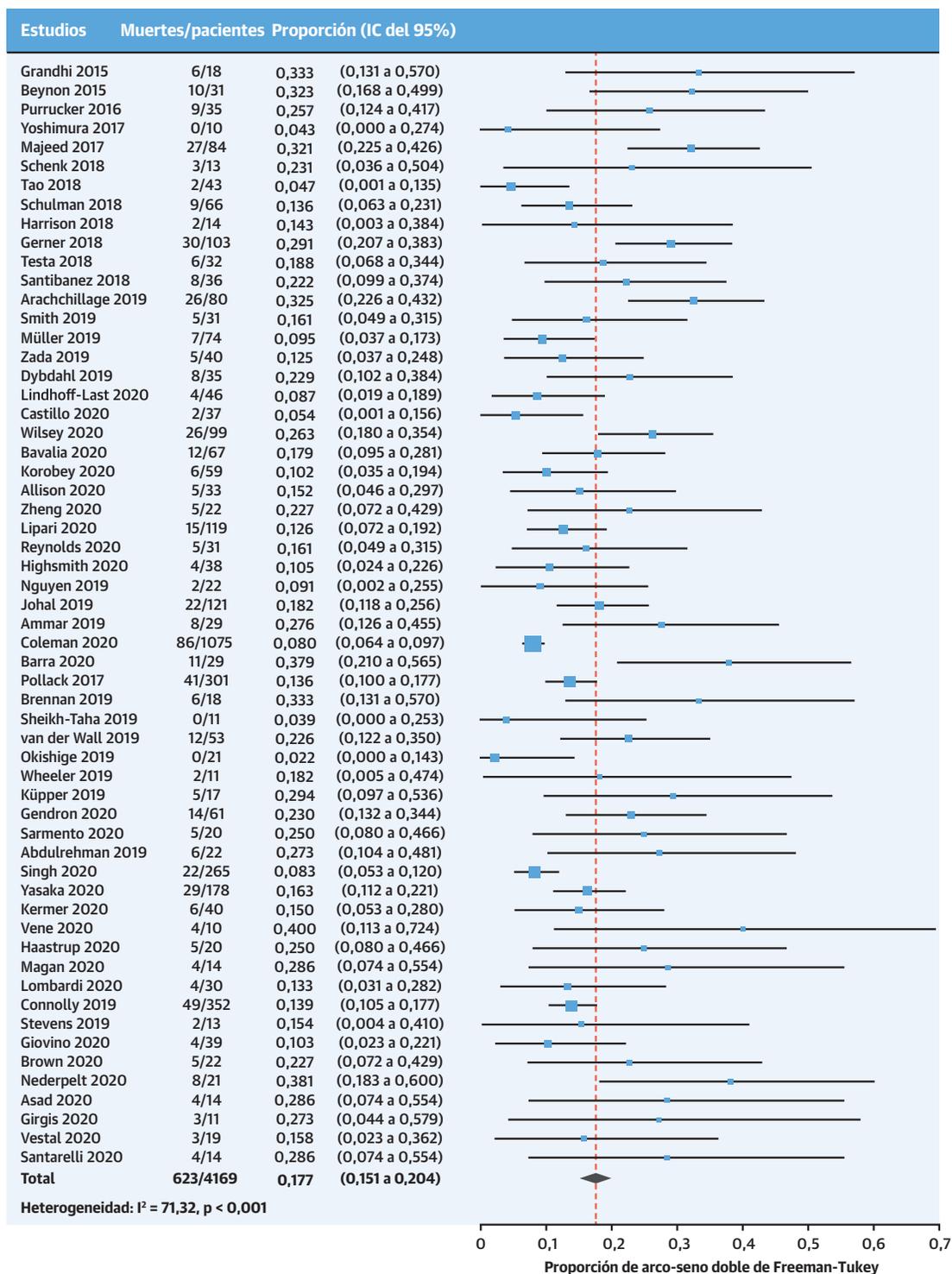
TABLA 3. Resumen de los análisis de subgrupos

	Muerte			Tromboembolismo			Con hemostasia efectiva		
	N	% (IC del 95%)	I ²	N	% (IC del 95%)	I ²	N	% (IC del 95%)	I ²
Todos los pacientes	4169	17,7 (15,1 a 20,4)	71,3	3092	4,6 (3,3 a 6,0)	44,7	1890	78,5 (75,1 a 81,8)	60,8
Según la duración del estudio									
≥ 30 días	1762	19,7 (16,7 a 22,7)	52,5	2074	5,7 (4,2 a 7,4)	43,4	1409	76,9 (72,8 a 80,9)	62,1
< 30 días	2407	13,4 (10,6 a 16,1)	64,7	1018	4,3 (2,6 a 6,4)	43,3	481	80,6 (74,9 a 85,7)	52,3
Según el fármaco reversor									
4PCC	2125	17,4 (14,0 a 21,1)	73,1	1550	4,3 (3,2 a 5,5)	7,5	1103	80,1 (75,9 a 84,2)	64,8
Idarucizumab	1108	17,4 (13,5 a 21,8)	56,7	1011	3,8 (2,3 a 5,5)	25,0	405	76,7 (68,5 a 85,0)	67,9
Andexanet	936	18,9 (12,1 a 26,7)	80,8	531	10,7 (6,5 a 15,7)	37,9	382	80,7 (73,5 a 87,9)	50,2
Según el tipo de hemorragia									
Hemorragia intracraneal	1567	20,2 (17,2 a 23,3)	45,1	1712	4,8 (3,5 a 6,3)	25,4	1058	79,6 (76,6 a 82,5)	15,8
Hemorragia extracraneal	1664	15,4 (11,9 a 19,2)	78	901	5,6 (4,3 a 7,2)	35,6	373	78,1 (70,5 a 84,9)	58,3
Según el tipo de estudio									
Prospectivo	1219	17,3 (13,7 a 21,2)	55,3	1184	6,1 (4,3 a 8,1)	35,1	731	73,4 (65,9 a 80,3)	75,8
Retrospectivo	2950	18,1 (15,0 a 21,4)	73,1	1908	4,8 (3,5 a 6,4)	41,0	1159	80,6 (75,1 a 81,8)	60,8
Según el riesgo de sesgo									
RoBANS bajo/moderado	1516	16,3 (12,8 a 20,1)	65,3	1963	5,1 (3,3 a 7,4)	69,4	1046	74,1 (67,9 a 79,8)	75,2
RoBANS alto	2653	18,6 (15,3 a 22,1)	72,9	1129	5,2 (3,7 a 6,8)	27,1	844	80,8 (76,8 a 84,4)	44,8
Según la presencia de criterios de exclusión significativos*									
Sí	960	13,3 (8,8 a 18,6)	73,6	974	4,9 (2,2 a 8,6)	76,1	593	80,7 (75,4 a 85,4)	50,4
No	3209	19,2 (16,2 a 22,2)	70,8	2118	5,0 (3,8 a 6,3)	22,4	1297	77,7 (73,3 a 81,8)	62,7
Según la escala hemostática utilizada									
ISTH	376	20,4 (15,1 a 26,2)	41,4	376	4,0 (2,2 a 6,3)	5,8	360	72,4 (66,6 a 77,8)	26,3
Sarode	97	14,4 (8,2 a 22,1)	0	657	4,1 (2,0 a 6,9)	29,1	458	79,6 (75,8 a 83,1)	0
ANNEXA-4	826	17,0 (12,2 a 22,5)	65,4	826	7,5 (4,3 a 11,5)	65,5	711	81,2 (76,1 a 85,9)	54,3
Otros	546	16,9 (9,6 a 25,7)	77,6	546	4,1 (2,6 a 5,9)	0	361	80,5 (70,0 a 89,2)	74,6
Ninguno	2324	18,3 (14,5 a 22,3)	73,0	687	5,3 (3,0 a 8,3)	40,8	n. d.	n. d.	n. d.
Según el promotor									
Industria	2265	15,7 (11,8 a 20,0)	78,9	1158	6,2 (4,1 a 8,6)	48,0	715	75,6 (67,4 a 82,9)	80,0
Investigación con subvención pública	224	17,4 (8,1 a 29,3)	69,7	37	10,4 (0,5 a 30,6)	62,5	13	76,9 (51,3 a 94,8)	n. d.
Sin financiación	973	16,6 (12,7 a 20,9)	59,7	1360	4,0 (2,4 a 5,9)	47,6	825	80,8 (76,0 a 85,2)	53,7
No especificado	707	21,0 (16,4 a 25,9)	55,0	537	5,1 (3,4 a 7,1)	0	337	78,4 (72,7 a 83,6)	31,4
Según el tipo de hemorragia y el fármaco reversor									
Hemorragia intracraneal									
4PCC	811	22,0 (17,2 a 27,2)	61,15	1013	3,5 (2,4 a 4,7)	0	738	80,1 (76,1 a 83,9)	28,8
Idarucizumab	334	18,0 (13,0 a 23,4)	20,1	357	4,6 (2,5 a 7,5)	12,1	n. d.	n. d.	n. d.
Andexanet	422	15,9 (12,0 a 20,2)	9,4	342	9,6 (6,7 a 12,9)	0	264	80,9 (74,3 a 86,7)	16,6
Hemorragia extracraneal									
4PCC	733	14,0 (5,3 a 25,9)	85,1	138	5,7 (2,5 a 10,0)	0	213	81,5 (69,4 a 91,1)	76,19
Idarucizumab	492	13,6 (8,1 a 20,3)	59,2	598	3,5 (2,2 a 5,1)	0,34	21	76,2 (56,2 a 91,5)	n. d.
Andexanet	439	10,3 (2,6 a 22,3)	85,25	165	11,1 (3,7 a 21,8)	50,3	109	77,2 (48,0 a 96,4)	84,6
Según el riesgo de sesgo y el fármaco reversor									
RoBANS bajo-moderado									
4PCC	337	18,1 (11,9 a 25,3)	58,6	784	4,3 (2,6 a 6,4)	15,7	516	75,1 (66,2 a 83,0)	73,7
Idarucizumab	827	14,9 (10,4 a 17,7)	63,8	827	4,5 (2,0 a 7,8)	66,0	281	66,9 (61,3 a 72,3)	0%
Andexanet	352	13,9 (10,5 a 17,7)	n. d.	352	9,7 (6,8 a 13,0)	n. d.	249	81,9 (76,9 a 86,4)	n. d.
RoBANS riesgo alto									
4PCC	1788	17,3 (13,3 a 21,6)	75,41	766	4,4 (3,0 a 6,1)	8,91	587	81,4 (76,3 a 86,0)	53,1
Idarucizumab	281	19,4 (13,5 a 26,2)	43,2	184	2,9 (1,0 a 5,7)	2	124	82,0 (73,2 a 89,3)	22,6
Andexanet	584	19,9 (11,3 a 30,2)	81,2	179	11,3 (5,8 a 18,3)	43,8	133	78,6 (67,5 a 87,9)	50,6

*Estudios que incluían cualquiera de los siguientes criterios de exclusión: "órdenes de no reanimar", "esperanza de vida de < 3 días", "solamente medidas de confort", "pacientes con cuidados paliativos", "hemorragia intracraneal con hematoma > 60 ml", escala de coma de Glasgow inicial < 7", "muerte antes de repetir la exploración de imagen", "antecedentes de trasplante o de valvulopatía grave", "antecedentes recientes de eventos tromboembólicos" (tabla 2 del suplemento, apéndice 5 del suplemento).

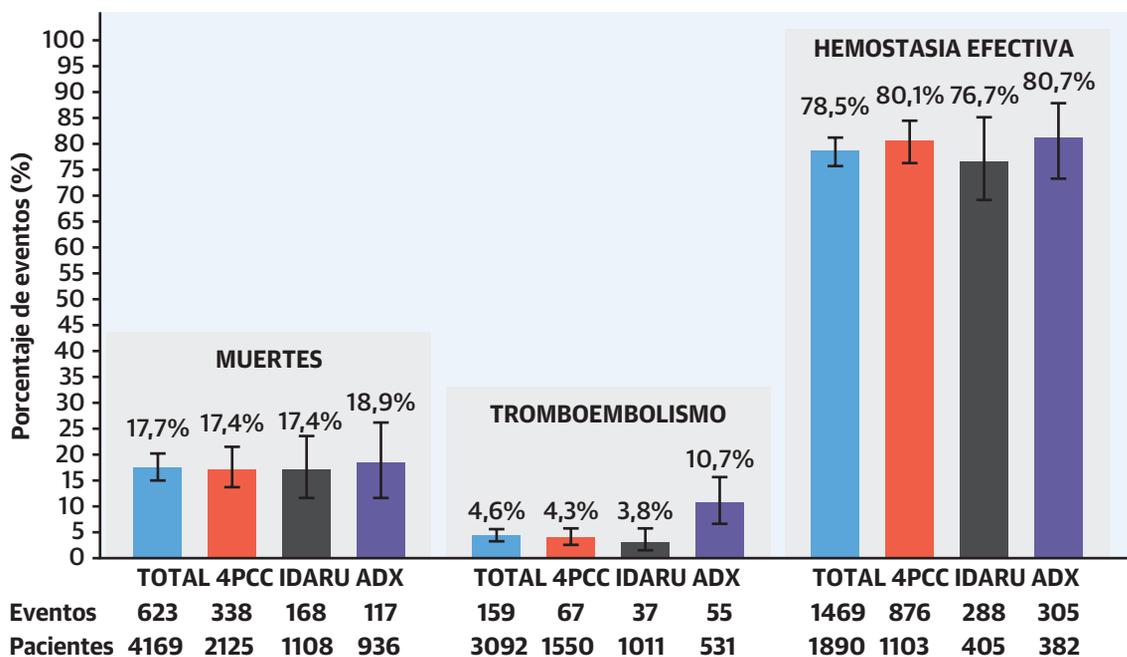
IC = intervalo de confianza; I² = porcentaje de la heterogeneidad de Higgins que no se explica por el azar (un valor > 50% corresponde a una heterogeneidad significativa entre los estudios); otras abreviaturas como en la tabla 1.

FIGURA 2. Proporciones de muertes



La proporción de muertes se expresa en forma decimal. Datos obtenidos de 58 estudios, con el empleo de un metanálisis de efectos aleatorios de las proporciones, realizando la transformación de arco-seno doble de Freeman-Tukey antes de la agrupación de los datos. Dos de 60 estudios de Frontera *et al.* (36) y Panos *et al.* (40), no se han incluido debido a que no fueron evaluables en cuanto a la mortalidad, dado que no se indicó el número de muertes en los pacientes a los que se administró el fármaco reversor (concentrado de complejo de protrombina de 4 factores), pero sí fueron evaluables en cuanto a los eventos trombóticos y la eficacia hemostática. IC = intervalo de confianza.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Muertes, tromboembolismos y hemostasia efectiva, totales y para cada fármaco reversor



Gómez-Outes, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):2987-3001.

Datos obtenidos de 60 estudios en pacientes con hemorragia grave asociada al uso de ACOD que fueron tratados con 4PCC, idarucizumab o andexanet. Se obtuvieron las tasas de eventos agrupadas con el empleo de un metanálisis de efectos aleatorios. 4PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores. (Beriplex, Octaplex, Kcentra); ACOD = anticoagulante oral directo; ADX = andexanet; IDARU = idarucizumab.

grupo, por lo que se investigaron otras posibles causas de ella. El tipo de hemorragia contribuía también a producir la heterogeneidad en las tasas de mortalidad, que fueron mayores en los pacientes con HIC (20,2%; IC del 95%: 17,2% a 23,3%; $I^2 = 45,1%$) en comparación con las de los pacientes con hemorragias extracraneales (15,4%; IC del 95%: 11,9% a 19,2%; $I^2 = 78%$) (tabla 3). Además, los estudios con criterios de exclusión importantes mostraron unas tasas de mortalidad inferiores (13,3%; IC del 95%: 8,8% a 18,6%; $I^2 = 73,6%$) a las de los estudios sin esos criterios de exclusión (19,2%; IC del 95%: 16,2% a 22,2%; $I^2 = 70,8%$) (tabla 3).

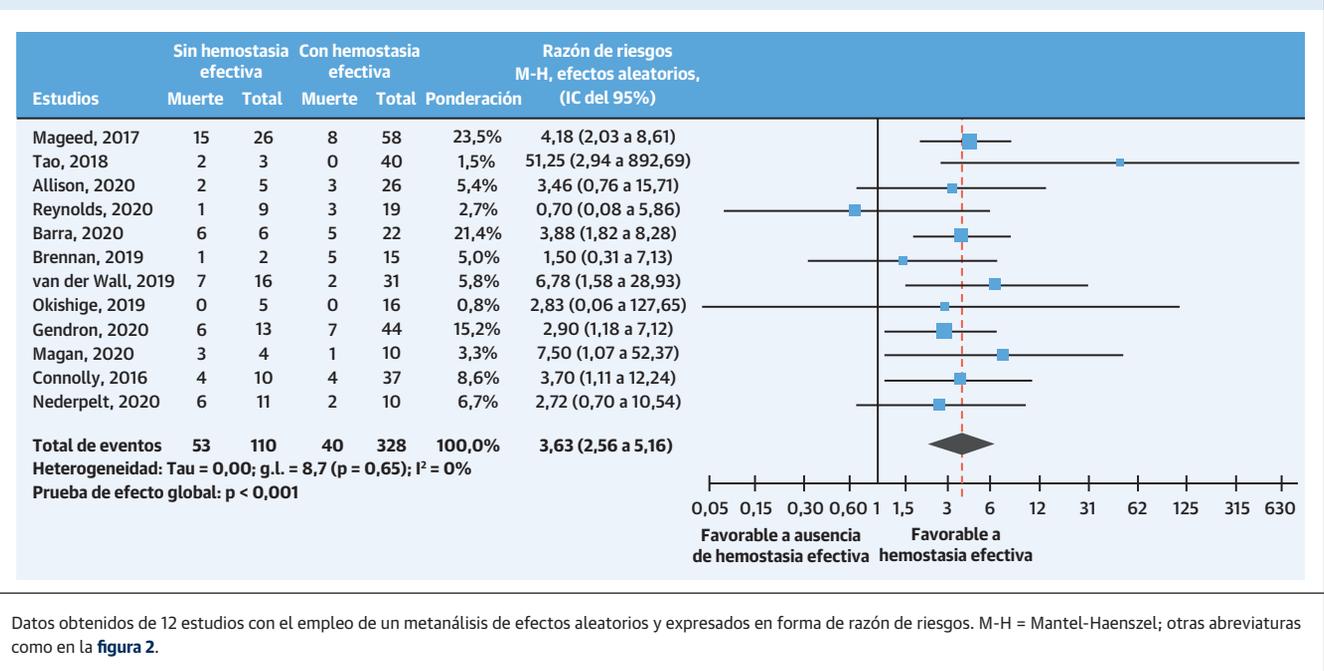
No se observaron diferencias de interés en las tasas de mortalidad en función del fármaco reversor empleado, el tipo de estudio, el riesgo de sesgo o el patrocinio del estudio (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Se dispuso de información sobre la causa de la muerte tan solo en 146 casos. De estas muertes, 99 (67,8%) fueron validadas como atribuibles al evento hemorrágico índice subyacente, y tan solo 2 (1,4%) fueron validadas como debidas a un ET, mientras que 45 (30,2%) fueron atribuidas a otras causas: sepsis/fallo multiorgánico (n = 18), insuficiencia cardíaca/parada cardíaca (n = 8), cáncer (n = 4) y otras (n = 15).

Eventos tromboembólicos. Se produjeron ET en 159 de los 3092 pacientes (tasa: 4,6%; IC del 95%: 3,3% a 6,0%; $I^2 = 44,7%$) (tabla 3, y figura 2 del suplemento). El riesgo fue alto con andexanet (10,7%; IC del 95%: 6,5 a 15,7%; $I^2 = 37,9%$) y comparativamente bajo con 4PCC (4,3%) y con idarucizumab (3,8%); y estos resultados fueron uniformes con independencia del tipo de hemorragia, el tipo de estudio, el riesgo de sesgo del estudio y la duración del estudio (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Las tasas de TEV y TEA en los datos agrupados fueron del 1,8% y el 2,2%, respectivamente (figura 4 del suplemento). El riesgo fue comparativamente alto con andexanet (TEV 5,5% y TEA 5,0%) e inferior con 4PCC (TEV 2,4% y TEA 2,2%) e idarucizumab (TEV 1,7% y TEA 3,3%) (apéndice 6 del suplemento).

Hemostasia efectiva y recidiva hemorrágica. Se alcanzó una hemostasia efectiva en 1469 de los 1890 pacientes (tasa: 78,5%; IC del 95%: 75,1% a 81,8%) (tabla 3, y figura 5 del suplemento), y se observó una heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 60,8%$). El uso de definiciones diferentes de la hemostasia efectiva fue la principal causa de heterogeneidad, de tal manera que los resultados fueron homogéneos en los estudios que aplicaron la definición de la ISTH ($I^2 = 26,3%$) y lo mismo ocurrió en los que

FIGURA 3. Muerte por cualquier causa en pacientes con y sin una hemostasia efectiva

Datos obtenidos de 12 estudios con el empleo de un metanálisis de efectos aleatorios y expresados en forma de razón de riesgos. M-H = Mantel-Haenszel; otras abreviaturas como en la **figura 2**.

aplicaron la definición de Sarode (I² = 0%) (11,13). La heterogeneidad continuó siendo significativa entre los estudios que usaron la definición de ANNEXA-4 (I² = 54,3%) u otras definiciones (I² = 74,6%) (figura 6 del suplemento) (12). La heterogeneidad dentro de los estudios que utilizaron la definición de ANNEXA-4 desapareció tras retirar 1 estudio con resultados extremos (el I² se redujo del 54,3% al 16,63%) (74). No está clara la razón por la que el estudio observó una tasa muy baja de eficacia hemostática con el empleo de andexanet (47,6%; 10 de 21 pacientes) (74). El uso de la definición de la ISTH tendió a producir unos resultados más conservadores en cuanto a la hemostasia efectiva (72,4%) en comparación con los obtenidos al aplicar la definición de Sarode (79,6%) o la definición de ANNEXA-4 (81,2%) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

La tasa de eficacia hemostática fue alta con 4PCC (80,1%; IC del 95%: 75,9% a 84,2%), con idarucizumab (76,7%; IC del 95%: 68,5% a 85%) y con andexanet (80,7%; IC del 95%: 73,5% a 87,9%) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento, ilustración central). Los estudios retrospectivos, los que tenían un riesgo elevado de sesgo y los que tenían criterios de exclusión importantes tendieron a producir unas estimaciones más optimistas de la hemostasia efectiva (80,6%, 80,8% y 80,7%, respectivamente) en comparación con los estudios prospectivos, los que tenían un riesgo de sesgo bajo o moderado y los que no aplicaron criterios de exclusión importantes (73,4%, 74,1% y 77,7%, respectivamente) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Un total de 28 de los 232 pacientes evaluables de tan solo 6 estudios presentaron una recidiva hemorrágica (tasa del 13,2%; IC del 95%: 5,5% a 23,1%; I² = 68,19%) (figura 7 del suplemento). La media de tiempo transcurrido hasta la recidiva hemorrágica fue de 13,4 ± 9,3 días (rango: 5 a 34 días) y un 78% de las recidivas hemorrágicas se produjeron después de la reanudación de la anticoagulación. El evento de recidiva hemorrágica correspondió a una HIC en el 82% de los casos.

Correlación entre el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva y el riesgo de muerte. El hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva comportó un aumento de la mortalidad de más de 3 veces, en comparación con lo observado en los pacientes en los que se alcanzó una hemostasia efectiva (RR: 3,63; IC del 95%: 2,56 a 5,16; I² = 0%) (datos procedentes de 12 estudios) (figura 3). Los resultados fueron robustos, con independencia del tipo de estudio, el riesgo de sesgo, la escala de hemostasia y el tipo de reversión de la anticoagulación (figuras 53, 54, 55 y 56 del suplemento, apéndice 6 del suplemento).

Resultados de discapacidad. Un total de 96 de 160 pacientes evaluables de 4 estudios presentaron una discapacidad moderada-grave al alta (escala de Rankin modificada [mRS]: 3 a 5) (tasa: 52,6%; IC del 95%: 26,6% a 77,9%; I² = 86,94%) (figura 8 del suplemento).

En cinco estudios se describió una evolución buena (mRS 0-3) o mala (mRS 4 a 6: discapacidad moderada o grave o muerte). Un total de 54 de 198 pacientes presentaron una evolución buena (33,8%; IC del 95%: 12,1% a

59,6%; $I^2 = 90,38\%$) (figura 9 del suplemento), mientras que los 144 pacientes restantes mostraron una mala evolución (66,2%; IC del 95%: 40,4% a 87,9%; $I^2 = 90,38\%$) (figura 10 del suplemento).

Un total de 67 de 229 pacientes de 6 estudios fueron dados de alta para traslado a un centro de rehabilitación (27,9%; IC del 95%: 17,2% a 39,9%; $I^2 = 68,28\%$) (figura 11 del suplemento).

DISCUSIÓN

Nuestro metanálisis muestra un riesgo de muerte relativamente alto (18%) en los pacientes con una hemorragia grave asociada al uso de ACOD, a pesar de la administración de un fármaco reversor. El riesgo de muerte fue diverso en los distintos estudios, y la duración del estudio (entre 5 y 180 días) fue el principal factor determinante de esa variabilidad. La tasa de hemostasia efectiva fue alta (79%), y este fue el principal predictor de la supervivencia. De hecho, la tasa de mortalidad fue más de 3 veces superior en los pacientes en los que no se alcanzó una hemostasia efectiva. Así pues, una conclusión plausible es que, en el caso de una respuesta insuficiente, debe contemplarse la realización de otros intentos y/o la combinación con otras modalidades terapéuticas destinadas a alcanzar una hemostasia efectiva.

El origen de la hemorragia es importante para la toma de decisiones, ya que los diferentes tipos de sangrado difieren en cuanto a su tratamiento y evolución. Nosotros observamos una tasa de mortalidad del 20,2% en los pacientes con una HIC asociada al uso de un ACOD, que puede compararse favorablemente con la tasa de letalidad de la HIC del 37,5% al 49% descrita 10 años antes en los principales ensayos clínicos de los ACOD, en que el uso de fármacos reversores fue tan solo testimonial (79,80).

Hubo un porcentaje elevado de pacientes (52,6%) con una discapacidad moderada/grave al alta (mRS: 3 a 5), y un 66,2% de los pacientes tuvieron una mala evolución (mRS: 4 a 6). Así pues, aunque las tasas de mortalidad por HIC asociada a un ACOD parecen haber disminuido con la introducción de los fármacos reversores en la última década, las tasas de discapacidad moderada/grave y de mal pronóstico continúan siendo muy altas.

La tasa global de ET en nuestra revisión fue del 4,6%, y fue especialmente alta con andexanet (10,7%), si bien, a falta de una comparación directa y prospectiva con otras estrategias de reversión, esto debe considerarse tan solo como un indicio que deberá confirmarse en futuros estudios. No puede descartarse que haya un efecto de rebote protrombótico con el empleo de andexanet en los primeros días siguientes a la reversión, ya que con este fármaco se ha observado un aumento transitorio de la generación de trombina (81). En general, un ET es controlable y la mayoría de los episodios están relacionados probablemente

con una vuelta al riesgo inicial de tromboembolismo cuando se retira la anticoagulación con un ACOD en el contexto de una reanudación incompleta y tardía de la anticoagulación. Un reciente artículo de consenso recomienda reanudar la anticoagulación después de una hemorragia mayor lo antes posible, ya que el riesgo trombótico es superior al riesgo de recidiva hemorrágica, en la mayoría de los casos en el plazo de 1 semana (82). En nuestra revisión, la anticoagulación se reanudó en promedio 11 días después del ingreso. La tasa de recidiva hemorrágica fue del 13,2%, y el 78% de los episodios se produjeron tras la reanudación del tratamiento anticoagulante. El 82% de las recidivas hemorrágicas correspondieron a una HIC. En consecuencia, es preciso recomendar precaución al reanudar la administración de los anticoagulantes.

El principal punto fuerte de esta revisión es que los resultados se basan en un tamaño muestral grande, de más de 4700 pacientes de 60 estudios, la mitad de ellos publicados en el año 2020, que se identificaron a través de una búsqueda sistemática exhaustiva. Cuatro revisiones previas se han centrado en la seguridad y la efectividad del tratamiento con 4PCC o con andexanet e idarucizumab, pero todas ellas tenían limitaciones, ya que el tamaño muestral fue pequeño o no se analizó a los pacientes con hemorragias mayores por separado del uso en otras indicaciones (83-86).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La principal limitación de nuestra revisión está en que 47 de los 60 estudios fueron estudios de cohorte retrospectivos y en 45 hubo un riesgo de sesgo elevado. Los estudios retrospectivos y los que tenían un riesgo de sesgo elevado tendieron a presentar unos resultados de efectividad hemostática más optimistas que los de los estudios prospectivos y los estudios con un riesgo de sesgo bajo o moderado, pero el análisis de las muertes y los TE produjo unos resultados similares, con independencia del tipo de estudio y del riesgo de sesgo. Una de las limitaciones del análisis de la mortalidad en los pacientes con y sin una hemostasia efectiva es que se basa en una población de pacientes seleccionados con una evaluación de la hemostasia efectiva en un plazo de 48 horas, y es posible que no se dispusiera de ella en los pacientes fallecidos de forma temprana (11-14). Otra limitación es que, en general, hubo una mala notificación de algunos datos clínicos importantes en los estudios (por ejemplo, tiempo transcurrido entre la última dosis del anticoagulante y la reversión, que es difícil de obtener en la práctica, la dosis administrada del fármaco reversor, el uso de la anticoagulación tras la hemorragia, los criterios de exclusión, etc.) lo cual implica que es necesario tener precaución en la interpretación de los resultados. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico comparativo de andexanet en comparación con un tratamiento estándar en pacientes con una

HIC asociada al uso de inhibidores de FXa orales (n = 900) (NCT03661528).

La introducción de antídotos específicos para cada ACOD viene a satisfacer una necesidad existente y aumentará la confianza en un uso seguro de los ACOD. Algunas guías recientes son favorables al empleo de fármacos reversores específicos basándose en el consenso de expertos y en evidencias indirectas derivadas de biomarcadores (87). Sin embargo, el empleo de 4PCC puede asociarse a unas tasas de hemostasia efectiva similares a las que se obtienen con antídotos específicos y a unas tasas bajas de ET, por lo que podría constituir un tratamiento útil cuando no se dispone de un antídoto específico.

CONCLUSIONES

Nuestra revisión sistemática muestra una tasa elevada de hemostasia efectiva, de alrededor de un 80%, con el empleo de 4PCC o de fármacos reversores específicos, y una tasa relativamente elevada de mortalidad (17,7% en promedio). El hecho de no alcanzar una eficacia hemostática mostró una correlación con un aumento de más de 3 veces en la mortalidad. Los ET se produjeron con una frecuencia elevada en los pacientes tratados con andexanet. En ausencia de ensayos comparativos prospectivos, no es posible determinar si los fármacos reversores específicos son más eficaces y/o seguros que una reversión inespecífica con 4PCC. Serán necesarios estudios comparativos al respecto.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias al Dr. Nicolas Gendron, Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Prof. Melissa Santibanez y Dr. Kendra J Schomer por proporcionarles datos adicionales y/o aclaraciones sobre sus respectivos estudios. No se ha recibido ninguna financiación/subvención para realizar esta revisión sistemática. Las opiniones expresadas en esta publicación son solamente las de los autores y no representan el punto de vista oficial de sus centros ni de ningún tercero.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Lecumberri ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim y Bristol Myers Squibb sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gómez-Outes, División de Farmacología y Evaluación Clínica de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Campezo 1, 28022 Madrid, España. Correo electrónico: agomez@emps.es. Twitter: @AEMPSGOB.

PERSPECTIVAS

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

En los pacientes con una hemorragia grave, en especial si se trata de una hemorragia intracraneal, durante el tratamiento con un ACOD, el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva tras la administración de 4PCC o de fármacos reversores específicos (idarucizumab o andexanet alfa) se asocia a una mortalidad considerable. Los eventos tromboembólicos pueden producirse con más frecuencia con andexanet que con 4PCC o idarucizumab.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar si los fármacos reversores específicos para ACOD aportan una seguridad y eficacia superiores a los del empleo de 4PCC.

BIBLIOGRAFÍA

- Morgan A, Joshy G, Schaffer A, et al. Rapid and substantial increases in anticoagulant use and expenditure in Australia following the introduction of new types of oral anticoagulants. *PLoS One* 2018;13:e0208824.
- Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, et al. Use of direct-acting oral anticoagulants in Primary Care in Spain. Positioning statement by SEMERGEN on the current situation [In Spanish]. *Semerger* 2019;45:413-29.
- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, et al. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy* 2018;38:907-20.
- Alfirevic A, Downing J, Daras K, et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open* 2020;10:e033357.
- Gómez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9:2-10.
- Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1483-8.
- Heo YA. Andexanet alfa: first global approval. *Drugs* 2018;78:1049-55.
- Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol* 2013;66:408-14.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- GraphPad QuickCalcs software. Available at: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>. Accessed January 11, 2021.
- Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375:1131-41.

13. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:211-4.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
15. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat* 1950;2:1:607-11.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45: 139-45.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
18. Wallace BC, Dahabreh IJ, Schmid CH, et al. Modernizing the systematic review process to inform comparative effectiveness: tools and methods. *J Comp Eff Res* 2013;2:273-82.
19. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, et al. Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg* 2015;84:1956-61.
20. Beynon C, Sakowitz OW, Störzinger D, et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136: 560-5.
21. Purruker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;73: 169-77.
22. Yoshimura S, Sato S, Todo K, et al. Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: the SAMURAI-NVAO study. *J Neurol Sci* 2017;375: 150-7.
23. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706-12.
24. Schenk B, Goerke S, Beer R, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J* 2018;16:1.
25. Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4FPCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *J Intensive Care* 2018;6:34.
26. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa Inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018;118: 842-51.
27. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, et al. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2018;31:153-6.
28. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018;83:186-96.
29. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med* 2018;13:1051-8.
30. Santibanez M, Lesch CA, Lin L, et al. Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. *J Crit Care* 2018;48: 183-90.
31. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2019;184:808-16.
32. Smith MN, Deloney L, Carter C, et al. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48: 250-5.
33. Müller M, Eastline J, Nagler M, et al. Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27:48.
34. Zada I, Wang S, Akerman M, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants. *J Intensive Care Med* 2021;36:58-62.
35. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M, Spalding MC, Pershing M, Kincaid M. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019;37:1907-11.
36. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49:121-31.
37. Lindhoff-Last E, Herrmann E, Lindau S, et al. Severe hemorrhage associated with oral anticoagulants. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:312-9.
38. Castillo R, Chan A, Atallah S, et al. Treatment of adults with intracranial hemorrhage on apixaban or rivaroxaban with prothrombin complex concentrate products. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:151-8.
39. Wilsey HA, Bailey AM, Schadler A, et al. Comparison of low-versus high-dose four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for factor Xa inhibitor-associated bleeding: a retrospective study. *J Intensive Care Med* 2021;36: 597-603.
40. Panos NG, Cook AM, John S, et al. Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020;141:1681-9.
41. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, et al. Emergencies on direct oral anticoagulants: management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:569-81.
42. Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, et al. Efficacy of 4-factor prothrombin complex concentrates in factor Xa inhibitor-associated intracranial bleeding. *Neurocrit Care* 2021;34:112-20.
43. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, et al. Evaluation of the use of low-dose 4-factor prothrombin complex concentrate in the reversal of direct oral anticoagulants in bleeding patients. *J Intensive Care Med* 2020;35:903-8.
44. Zheng Y, Tormey CA. The use of 4F-PCC to correct direct oral anticoagulant-induced coagulopathy: an observational analysis. *Transfus Med* 2020;30:304-7.
45. Lipari L, Yang S, Milligan B, Blunck J. Emergent reversal of oral factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate. *Am J Emerg Med* 2020;38:2641-5.
46. Reynolds TR, Gilbert BW, Hall KM. Utilization of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of oral factor Xa inhibitor-associated acute major bleeding: a case series. *J Pharm Pract* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
47. Highsmith EA, Morton C, Varnado S, et al. Outcomes associated with 4-factor prothrombin complex concentrate administration to reverse oral factor Xa inhibitors in bleeding patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61:598-605.
48. Nguyen K, Hurley M, Wdowiarz K, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for the reversal of intracranial hemorrhage (ICH) associated with rivaroxaban and apixaban: a retrospective comparative study. *Neurocrit Care* 2019;31:525.
49. Johal J, Castro-Apolo R, Laskosky J, et al. Comparing outcomes with andexanet and 4F-PCC in factor Xa inhibitor-related bleeding. *Neurocrit Care* 2019;31:523.
50. Ammar AA, Ammar MA, Kirsh E, et al. Factor Xa inhibitors reversal with andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2019;31: S223.
51. Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, et al. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol* 2021;17:127-35.
52. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost* 2020;18: 1637-47.
53. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
54. Brennan Y, Favaloro EJ, Pasalic L, et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J* 2019;49:59-65.
55. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19:59-64.

56. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019;21:414-20.
57. Okishige K, Yamauchi Y, Hanaki Y, et al. Clinical experience of idarucizumab use in cases of cardiac tamponade under uninterrupted anticoagulation of dabigatran during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47: 487-94.
58. Wheeler M, Borrie A, Dookia R, Carter J. Idarucizumab for dabigatran reversal: the first 6 months in a tertiary centre. *Intern Med J* 2019; 49:1316-20.
59. Küpper C, Feil K, Klein M, et al. Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich Registry of Reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR). *J Neurol* 2019;266:2807-11.
60. Gendron N, Chocron R, Billoir P, et al. Dabigatran level before reversal can predict hemostatic effectiveness of idarucizumab in a real-world setting. *Front Med* 2020;7:599626.
61. Sarmento A, Pinto BI, Cibebe D, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – a single-center analysis of two years' experience. *Vox Sanguinis* 2019;114(S1):16(abstr A-S01-05).
62. Abdulrehman J, Lindsay D, Elbaz C, et al. A retrospective analysis of the real world use of idarucizumab at two tertiary care centres in Toronto, Canada. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3 suppl 1:733(abstr PB1063).
63. Singh S, Nautiyal A, Belk KW. Real world outcomes associated with idarucizumab: population-based retrospective cohort study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:161-8.
64. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. Idarucizumab for emergency reversal of anticoagulant effects of dabigatran: interim results of a Japanese post-marketing surveillance study. *Cardiol Ther* 2020;9:167-88.
65. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020;15:609-18.
66. Vene N, Mavri A, Božič-Mijovski M, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in daily clinical practice: a case series. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:874-8.
67. Haastруп SB, Hellfritsch M, Nybo M, et al. Real-world experience with reversal of dabigatran by idarucizumab. *Thromb Res* 2020;197:179-84.
68. Magan C. Antidote spécifique du dabigatran: expérience du CHU de Montpellier. *Sciences Pharmaceutiques* 2020;dumas-02978167. Available at: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978167/document>. Accessed December 5, 2020.
69. Lombardi N, Brilli V, Crescioli G, et al. Patterns and trends of idarucizumab use in an Italian region: a probabilistic record-linkage approach in a real-life setting. *Eur Heart J* 2020;41 suppl 2: ehaa946.3364.
70. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
71. Stevens VM, Trujillo T, Mueller SW, et al. Coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo (andexanet alfa) hemostatic outcomes and thrombotic event incidence at an academic medical center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25: 1076029619896619.
72. Giovino A, Shomo E, Busey KV, et al. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:106070.
73. Brown CS, Scott RA, Sridharan M, et al. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med* 2020;38:810-4.
74. Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, et al. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2532-41.
75. Asad SD, Lombardi SR, Staff I, et al. Safety and efficacy of andexanet alfa in patients with life threatening intracerebral hemorrhage: a single center experience. *Stroke* 2020;51 suppl 1:abstr TP352.
76. Girgis J, Adler A, O'Brien K, et al. Evaluating the safety and effectiveness of andexanet alfa at a tertiary academic medical center. *Crit Care Med* 2020;40:244.
77. Vestal M, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Coagulation factor Xa ([recombinant] Andexxa®) for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 suppl 1:abstr PBO413.
78. Santarelli A, Dietrich T, Sprague R, et al. Real world utilization of andexanet alfa at a community hospital. *Am J Emerg Med* 2020 Nov 24 [E-pub ahead of print].
79. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.
80. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45: 1304-12.
81. Ondexxya (andexanet alfa). EU Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ondexxya-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 12, 2020.
82. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455-62.
83. Udayachalerm S, Rattanasiri S, Angkananard T, et al. The reversal of bleeding caused by new oral anticoagulants (NOACs): a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24 suppl 9:1175-265.
84. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:158-67.
85. Costa OS, Baker WL, Roman-Morillo Y, et al. Quality evaluation of case series describing four-factor prothrombin complex concentrate in oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10: e040499.
86. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, et al. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196: 291-6.
87. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – is there a general consensus? *Am J Emerg Med* 2020;38: 1890-903.

PALABRAS CLAVE andexanet alfa, hemorragia, anticoagulantes orales directos, idarucizumab, fármacos reversores

APÉNDICE Pueden consultarse tablas y figuras adicionales, e información detallada sobre la búsqueda bibliográfica, las referencias bibliográficas y el análisis en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Reversores de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. ¿La respuesta para las hemorragias graves?



Carlos Escobar

Carlos Escobar^a, Borja Rivero^a, Andrea Severo^a

La fibrilación auricular (FA) es actualmente la arritmia más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia estimada de entre el 2% y el 4% (1,2). En España, el estudio OFRECE mostró una prevalencia del 4,4% en adultos mayores de 40 años (3). Sin embargo, la prevalencia de FA está aumentando como consecuencia del envejecimiento poblacional, la intensificación del despistaje diagnóstico y del aumento de determinadas comorbilidades asociadas al desarrollo de la FA, como la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca (1,4). La FA produce un aumento marcado de la morbimortalidad, especialmente por el incremento marcado en el riesgo de ictus y eventos embólicos, que se asocian con una elevada mortalidad y discapacidad (5,6).

La anticoagulación constituye el tratamiento de elección para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA (7). Aunque los antagonistas de la vitamina K (AVK) son eficaces, tienen numerosas limitaciones, que incluyen la estrecha ventana terapéutica, la variabilidad en la respuesta anticoagulante, o la dificultad en mantener el INR en rango terapéutico, entre otros, lo que dificulta su empleo en la práctica clínica (8,9). Pero más importante, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han convertido en el tratamiento anticoagulante de elección en la mayoría de los pacientes con FA debido a su mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con los AVK, con una reducción clara de los eventos graves, tanto en los ensayos clínicos, como en los estudios de vida real (10-12). Sin embargo, según los datos de los grandes registros observacionales, hasta un 20% de los pacientes tiene prescrita una dosis inadecuada del mismo, sobre todo por miedo a las complicaciones hemorrágicas, lo que resta eficacia a la terapia anticoagulante sin reducir el riesgo de sangrados (13).

Con respecto a las hemorragias asociadas a la anticoagulación, los ensayos clínicos pivotaes mostraron que, si bien el riesgo anual de hemorragias mayores era del 3,1-3,6% con warfarina y del 2,1-3,6% con los ACOD (14-17), las tasas anuales de hemorragia mortal fueron del 0,3-0,5% y del 0,19-0,23%, respectivamente (14-17), lo que implica que el riesgo de sangrado mortal en pacientes que han presentado un evento hemorrágico mayor sea del 11-14% para los AVK y del 5,6-7,6% para los ACOD (18). Por lo tanto, aunque las hemorragias graves no suponen una complicación demasiado frecuente con el uso de ACOD, cuando se producen, éstas se pueden asociar a una significativa morbimortalidad, lo que hace necesario un manejo óptimo de las mismas. A pesar del uso creciente de ACOD, existen dudas sobre el tratamiento de las hemorragias graves debido a la falta de estudios de calidad en estas situaciones, estando la mayoría de las recomendaciones basadas en estudios retrospectivos o en opiniones de expertos (19). Actualmente, en caso de hemorragias graves potencialmente mortales, si existe disponibilidad, se recomienda el uso de antidotos específicos o en su defecto del complejo de protrombina de cuatro factores (19). Sin embargo, desconocemos su efectividad real y el beneficio que se obtiene con su uso, lo que hace necesario nuevos estudios que nos permitan saber cómo, cuándo y qué usar.

En este sentido, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los antidotos o agentes reversores de los ACOD en pacientes con sangrado grave secundario a los mismos, Gómez-Outes y cols. (20) llevaron a cabo un meta-análisis en el que se incluyeron un total de 60 estudios con 4.735 pacientes, de los cuales 2.688 recibieron concentrado de complejo protrombínico, 1.111 idarucizumab y 936 andexanet. A pesar del uso de estos agentes, la mortalidad observada fue elevada (18%), siendo superior en aquellos pacientes con hemorragia intracraneal

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

(20%) frente a aquellos con sangrado extracraneal (15%). En un 78,5% de los casos se alcanzó una hemostasia efectiva, observándose tasas similares independientemente del agente reversor empleado. La incapacidad para alcanzar una hemostasia eficaz fue el mayor predictor de mal pronóstico, con un riesgo relativo de mortalidad de hasta 3 veces superior. Además, el riesgo de tromboembolismo tras el empleo del agente reversor fue del 4,6%, siendo superior con andexanet (10.7%). Asimismo, la tasa de resangrado fue del 13,2%, ocurriendo en el 78% de los casos tras reintroducir la anticoagulación. La anticoagulación se reintrodujo en un 57% de los pacientes, tras una media de 11 días desde el ingreso (20).

En primer lugar, hay que señalar que se trata de una revisión exhaustiva, con un gran tamaño muestral y en la que se han incluido numerosos estudios recientes (la mitad son posteriores al año 2020), por lo que aporta una visión global de la evidencia disponible actualmente acerca del empleo de estos fármacos y de sus resultados. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones que también hay que considerar para poder poner en contexto los resultados que nos ofrecen. Así, la principal limitación, como reconocen los propios autores del artículo, es que la mayoría de los estudios analizados (48 de los 60 analizados) son retrospectivos, diez prospectivos y sólo dos fueron ensayos clínicos. Por lo tanto, la calidad de los estudios incluidos es limitada. Además, sólo se dispuso de grupos control adecuados en los ensayos clínicos. Por otro lado, hay una serie de datos clínicamente relevantes de los que no se aporta información, como son el tiempo desde la última dosis de anticoagulante, la dosis administrada del agente reversor, o las medidas de soporte adicionales empleadas. También es relevante señalar que los criterios para definir tanto la hemorragia grave como la hemostasia eficaz fueron complejos y subjetivos, difiriendo entre los distintos estudios. En consecuencia, aunque importantes, los resultados de este meta-análisis deben ser interpretados con cautela (20).

Por otra parte, resulta preocupante la elevada mortalidad asociada a la ausencia de una hemostasia eficaz, lo que recalca la necesidad de emplear otras medidas adicionales (otros agentes u otras modalidades de tratamiento, ya sean de soporte o intervencionistas). Además, las tasas de tromboembolismo tras el tratamiento con el agente reversor fueron sustanciales, por lo que también debe ser tenidas en cuenta, lo que indica la dificultad en el manejo adecuado de estos pacientes. Sin embargo, las mayores tasas de tromboembolismo observadas en el caso del andexanet deben tomarse con cautela ante la au-

sencia de una comparación directa prospectiva con otros agentes reversores. De hecho, en la actualidad se encuentra en marcha un ensayo clínico en el que se está comparando andexanet frente al tratamiento estándar en pacientes con hemorragia intracraneal asociada con inhibidores orales del Factor Xa (n=900), que aportará sin duda más evidencia al respecto (NCT03661528).

No obstante, un dato esperanzador es que la mortalidad asociada a las hemorragias intracraneales haya disminuido con el tiempo, siendo de aproximadamente un 20% frente a las cifras cercanas al 40-50% recogidas 10 años atrás en los principales ensayos con ACOD, en los que el uso de los agentes reversores era anecdótico (21,22). Sin embargo, las tasas de discapacidad moderada-severa (mRS 3-5) continúan siendo preocupantemente elevadas (52%), por lo que queda aún mucho camino por recorrer en este sentido (20).

En definitiva, este meta-análisis pone de manifiesto los resultados relativamente pobres en pacientes con hemorragias graves, en términos no solo de mortalidad sino también de discapacidad, a pesar del uso de agentes reversores, lo que indica la necesidad de realizar más estudios que nos ayuden a comprender y mejorar el manejo de estos pacientes, incluyendo no sólo la comparación entre los distintos agentes reversores, sino también el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento (20). En cualquier caso, la disponibilidad de agentes reversores de la anticoagulación supone una herramienta más en el arsenal terapéutico y deberían reforzar la indicación de ACOD en la prevención del ictus. De hecho, no hay que olvidar que la morbimortalidad asociada a los ictus isquémicos como resultado de la ausencia o inadecuada anticoagulación en los pacientes con FA sigue siendo claramente superior a las potenciales complicaciones asociadas a la hemorragia, sobre todo con los ACOD (18). Por lo tanto, la prioridad debe seguir siendo la prevención del ictus en los pacientes con FA, previniendo al máximo el desarrollo de hemorragias con el tratamiento anticoagulante (control estricto de la hipertensión arterial, favorecer el empleo de ACOD frente a AVK, evitar el uso concomitante de antiagregantes, etc.) (1,19). Sólo en aquellos casos de riesgo extremo de sangrado con incapacidad para reintroducir la anticoagulación, el cierre de orejuela constituye una alternativa segura y debería considerarse (1).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Carlos Escobar. Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746-2751.
5. Lip GH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142:1489-1498.
6. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388:1161-1169.
7. Escobar Cervantes C, Barrios Alonso V. Los anticoagulantes directos hoy. *Med Clin (Barc)*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.001>
8. Ferrari F, da Silveira AD, Martins VM, Franzoni LT, Zimerman LI, Stein R. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: What's New in the Literature. *Cardiol Rev*. 2021;29:120-130.
9. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-776.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
11. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
12. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
13. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007633.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
18. Escobar C, Camm AJ. Changing paradigms: from prevention of thromboembolic events to improved survival in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:837-843.
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25 Epub ahead of print, doi: 10.1093/europace/euab065.
20. Gómez-Outes A, Alcobilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2987-3001.
21. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-1517.
22. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45: 1304-1312.