



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

NOVIEMBRE 2022

NÚMERO 27

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

PRESENTE Y FUTURO

- 1 **Comparación crítica de los documentos de sociedades científicas sobre la amiloidosis cardíaca. Revisión de actualización de JACC**
Claudio Rapezzi, Alberto Aimo, Matteo Serenelli, Andrea Barison, Giuseppe Vergaro, Claudio Passino, Giorgia Panichella, Gianfranco Sinagra, Marco Merlo, Marianna Fontana, Julian Gillmore, Candida Cristina Quarta, Mathew S. Maurer, Michelle M. Kittleson, Pablo Garcia-Pavia, Michele Emdin
- **COMENTARIO EDITORIAL** La amiloidosis cardíaca: una condición conocida pero poco comprendida
Fernando Rivera-Theurel, Diego H. Delgado

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 22 **Tendencias en la forma de presentación, el manejo y los resultados clínicos en el IAMCEST en pacientes con COVID-19**
Santiago Garcia, Payam Dehghani, Larissa Stanberry, Cindy Grines, Rajan A.G. Patel, Keshav R. Nayak, Avneet Singh, Wah Wah Htun, Ameer Kabour, Nima Ghasemzadeh, Cristina Sanina, Joseph Aragon, M. Chadi Alraies, Catherine Benziger, Brynn Okeson, Ross Garberich, Frederick G. Welt, Laura Davidson, Abdul Moiz Hafiz, Deepak Acharya, Jay Stone, Aditya Mehra, Shy Amlani, Ehtisham Mahmud, Jay Giri, Mehmet Yildiz, Timothy D. Henry
- **COMENTARIO EDITORIAL** Manejo de pacientes COVID-19 e infarto agudo de miocardio con supra desnivel del ST. Lo que la pandemia nos dejó y no se llevó
Norberto Bornancini, Gastón Procopio

SEMINARIO DE JACC: TEMAS DE INTERÉS EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

- 34 **Intervenciones cardíacas percutáneas en el recién nacido**
Oliver M. Barry, Ismail Bouhout, Mariel E. Turner, Christopher J. Petit, David M. Kalfa
- **COMENTARIO EDITORIAL** Cateterismo intervencionista en el neonato: peculiaridades y retos futuros
Fernando Rueda-Núñez, Rodrigo Estévez-Loureiro

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 51 **Fibrilación auricular preoperatoria y resultados cardiovasculares tras la cirugía no cardíaca**
Sameer Prasada, Milind Y. Desai, Marwan Saad, Nathaniel R. Smilowitz, Michael Faulx, Venu Menon, Rohit Moudgil, Pulkit Chaudhury, Ayman A. Hussein, Tyler Taigen, Shady Nakhla, Amgad Mentias
- **COMENTARIO EDITORIAL** Fibrilación auricular preexistente y desenlaces en cirugía no cardíaca ¿resurgimiento de un antiguo factor de riesgo?
Ana Cecilia Berni Betancourt, Gerardo Rodríguez-Diez

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 70 **Análisis de los eventos de descompensación de la insuficiencia cardíaca en un sistema de asistencia sanitaria integrado**
Andrew P. Ambrosy, Rishi V. Parikh, Sue Hee Sung, Thida C. Tan, Anand Narayanan, Rajeev Masson, Phuong-Quang Lam, Kevin Kheder, Alan Iwahashi, Alexander B. Hardwick, Jesse K. Fitzpatrick, Harshith R. Avula, Van N. Selby, Ivy A. Ku, Xian Shen, Navneet Sanghera, Joaquim Cristino, Alan S. Go
- **COMENTARIO EDITORIAL** Descompensaciones en insuficiencia cardíaca, una realidad más amplia
Javier de Juan Bagudá, Irene Marco Clement, Juan F. Delgado Jiménez

PRESENTE Y FUTURO

- 86 **Implante de stent carotídeo. Revisión de actualización de JACC**
Christopher J. White, Thomas G. Brott, William A. Gray, Donald Heck, Tudor Jovin, Sean P. Lyden, David Christopher Metzger, Kenneth Rosenfield, Gary Roubin, Ravish Sachar, Adnan Siddiqui
- **COMENTARIO EDITORIAL** Estado actual de la revascularización con stent carotídeo. La importancia de la evaluación caso a caso
Begoña Soto Carricas, Pol Camps Renom, Mercedes Camacho Pérez de Madrid



ELSEVIER

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.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

GUEST EDITORS

Christie M. Ballantyne, MD, Houston, TX
Javed Butler, MD, PhD, Jackson, MS
Athena Poppas, MD, Providence, RI

DIVISIONAL VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Justine Varieur Turco, MA, Washington, DC

INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,
Oxford, United Kingdom
Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil
Antonio Colombo, MD, Milan, Italy
Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany
Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China
Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France
José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil
Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION



EDITOR EN JEFE

Dr. Adrián Baranchuk MD FACC FRCPC FCCS FSIAC
Professor of Medicine
Queen's University
Kingston, Ontario, Canadá



EDITOR ASOCIADO

Dr. Jesús Álvarez García MD, PhD
Hospital U. Ramón y Cajal, Madrid, España



EDITOR SÉNIOR

Prof. Antonio Bayés de Luna MD, PhD
Investigador Sénior
Fundación de Investigación Cardiovascular
Hospital Sta. Creu i St. Pau, Barcelona, España

COMITÉ EDITORIAL

Agatiello, Carla
Aguinaga, Luis
Alcocer Diaz Barreiro, Luis
Alday, Luis Eduardo
Alfonso, Fernando
Almendral, Jesús
Alonso Pulpón, Luis
Anchique, Claudia
Anguita Sánchez, Manuel
Ariza Solé, Albert
Asín Cardiel, Enrique
Badimon Maestro, Lina
Badimon Maestro, Juan José

Baranchuk, Adrián
Baratta, Sergio J.
Barrios, Vivencio
Bayés-Genís, Antoni
Brugada, Pedro
Brugada, Ramón
Brugada, Josep
Bryce Moncloa, Alfonso
Bueno, Héctor
Castro Conde, Almudena
Cequier, Ángel
Comín Colet, Josep
Cosín Sales, Juan
Crespo, Marisa
Cruz Fernández, José María
DaSilva-DeAbreu, Adrian

Delgado, Victoria
Del Sueldo, Mildren
De Pablo Zarzosa, Carmen
Díaz, Margarita
Díez, Javier
Dubner, Sergio
Elizari, Marcelo
Elosua, Roberto
Enríquez, Andrés

Argentina
Argentina
México
Argentina
España
España
España
Colombia
España
España
España
España
Estados Unidos
Canadá

Argentina
España
España
Bélgica
España
España
Perú
España
España
España
España
España
Estados Unidos
Holanda
Argentina
España
Uruguay
España
Argentina
Argentina
España
Chile

Escobar, Edgardo
Esteban Gómez, Juan
Faella, Horacio
Fernández Avilés, Francisco
Fernández Gonzalez, Ricardo
Fernández Lozano, Ignacio
Ferreira González, Ignacio
Fiol-Sala, Miguel
Gallego, Pastora
García- Cosío, Francisco
García-Moll Marimon, Xavier
González Juanatey, J.Ramón
Grancelli, Hugo
Guerra Ramos, José M^a
Guzmán, Gabriela
Hernández Antolín, Rosana
Ibáñez, Borja
Iglesias, Ricardo
Íñiguez Romo, Andrés
Iturralde, Pedro
Jaramillo, Claudia
Kaski, Juan Carlos
Keegan, Roberto
Lacalzada Almeida, Juan
Lacy Niebla, M^a del Carmen
Lanas, Fernando
Lara Terán, Joffre
Lerman, Jorge
Lidon, Rosa M^a
López Santi, Ricardo
López Sendón, José Luis
Lupón Roses, Josep
Macaya, Carlos
Mario Lombana, Bey
Martínez Rios, Marco A
Martínez- Rubio, Antonio
Martínez- Sellés, Manuel
Mauri, Fina
Mazón, Pilar
Melgarejo Rojas, Enrique

Chile
Colombia
Argentina
España
Costa Rica
España
España
España
España
España
España
Argentina
España
España
España
España
Argentina
España
España
Argentina
España
España
México
Colombia
Argentina
Argentina
España
México
Chile
Ecuador
Argentina
España
Argentina
España
España
Pánama
México
España
España
España
España
Colombia

Mendoza, Iván
Mont Gibbau, Lluís
Moreno, Mar
Múnera-Echeverri, Ana G.
Muñoz Guijosa, Christian
Murga, Nekane
Nava Townsend, Santiago
Olmos, Carmen
Padró, Teresa
Pascual Figal, Domingo
Pérez David, Esther
Ponte Negretti, Carlos I
Prieto Domínguez, J.Carlos
Ramírez Marroquin, Samuel
Restrepo, Gustavo
Reyes Caorsi, Walter
Rivas Estany, Eduardo
Rodés-Cabau Josep
Roig, Eulalia
Roldán Rabadan, Inmaculada
Sambola, Antonia
Sánchez, Ramiro
Sánchez Delgado, Enrique
Sionis, Alessandro
Sitges, Marta
Sosa Liprandi, Alvaro
Sosa Liprandi, María Inés
Subirana, Maite
Tajer, Carlos
Tamargo, Juan
Tornos, Pilar
Uribe, William
Valdez Tiburcio, Osiris
Vázquez Antona, Clara
Vilahr, Gemma
Viñolas Prat, Xavier
Wyss, Fernando
Zamorano, José Luis

Venezuela
España
España
Colombia
España
España
México
España
España
España
Venezuela
Chile
México
Colombia
Uruguay
Cuba
Canadá
España
España
España
Argentina
Nicaragua
España
España
Argentina
Argentina
España
Argentina
España
Colombia
República Dominicana
México
España
España
Guatemala
España

Medtronic

Symlicity™ blood pressure procedure

Driving meaningful BP reduction

Significant, safe, and sustained results¹⁻⁴

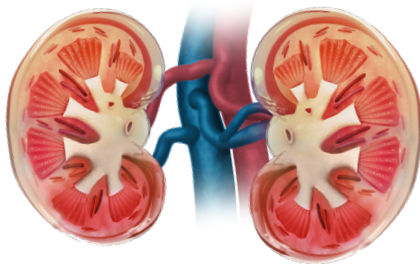
Supported by multiple clinical trials and a real world patient registry.¹⁻⁴

[Explore the evidence](#)

-18.7
mmHg

24-hr SBP at 3 years^{†1}

SPYRAL HTN-ON MED Pilot Study
Published in *The Lancet*



Adverse events include, but are not limited to, pain and hematoma. Results may vary. See the Symlicity Spyr™ IFU for more info.

[†] In typical uncontrolled hypertension patients.

1. Mahfoud F, et al. *The Lancet*. 2022;399:1401-1410.

2. Mahfoud F, et al. Presented at PCR e-course 2020.

3. Böhm M, et al. *The Lancet*. 2020;395(10234):1444-1451

4. Kandzari DE, et al. *The Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355

UC202301930 ML © 2022. Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo, and Engineering the extraordinary are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symlicity Spyr™ multi-electrode renal denervation catheter and Symlicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 07/2022

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Comparación crítica de los documentos de sociedades científicas sobre la amiloidosis cardíaca



Revisión de actualización de JACC

Claudio Rapezzi, MD,^{a,b} Alberto Aimo, MD,^{c,d} Matteo Serenelli, MD,^a Andrea Barison, MD, PhD,^{c,d} Giuseppe Vergaro, MD, PhD,^{c,d} Claudio Passino, MD,^{c,d} Giorgia Panichella, MS,^c Gianfranco Sinagra, MD,^e Marco Merlo, MD,^e Marianna Fontana, MD, PhD,^f Julian Gillmore, MD, PhD,^f Candida Cristina Quarta, MD, PhD,^g Mathew S. Maurer, MD,^h Michelle M. Kittleson, MD, PhD,ⁱ Pablo Garcia-Pavia, MD, PhD,^{j,k,l} Michele Emdin, MD, PhD^{c,d}

RESUMEN

A lo largo del pasado año, 5 sociedades científicas nacionales o internacionales han hecho públicos documentos relativos a la amiloidosis cardíaca (AC) en los que se ha resaltado la investigación clínica emergente, se ha promovido la concienciación y se ha facilitado el diagnóstico y el manejo de la AC. Estos documentos proporcionan una guía útil a los clínicos que tratan a pacientes con AC y todos ellos incluyen lo siguiente: 1) un algoritmo para establecer el diagnóstico; 2) un énfasis en el diagnóstico no invasivo con el uso combinado de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal; y 3) indicaciones para el empleo de los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad para la AC sintomática con o sin neuropatía periférica. No obstante, los documentos difieren en detalles concretos relativos al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento. Resaltar las similitudes y las diferencias de los documentos de las 5 sociedades científicas por lo que respecta al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento proporciona una perspectiva útil respecto a las lagunas existentes en el conocimiento y las necesidades insatisfechas en el manejo de la AC. Por consiguiente, un análisis de estos documentos destaca las «zonas grises» que requieren una mayor investigación. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1288-1303) © 2022 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

^a Cardilogic Centre, University of Ferrara, Cona, Italia; ^b Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, Cotignola, Italia; ^c Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia; ^d Cardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italia; ^e Cardiovascular Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria «Ospedali Riuniti» of Trieste, Trieste, Italia; ^f National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, Royal Free Hospital, University College London, Londres, Reino Unido; ^g Alexion Pharmaceuticals, Stockley Park, Uxbridge, Reino Unido; ^h Cardiac Amyloidosis Program, Centre for Advanced Cardiac Care, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ⁱ Department of Cardiology, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, Estados Unidos; ^j Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, CIBERCV, Madrid, España; ^k Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, España; y ^l European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart.

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 23 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 14 de enero de 2022, aceptado el 18 de enero de 2022.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AC-AL = amiloidosis cardíaca de cadena ligera de amiloide

AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide

AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante

AC-ATTRwt = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide de tipo natural (*wild-type*)

AHA = American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón)

CCS/CHFS = Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society (Sociedad Cardiovascular Canadiense/Sociedad Canadiense de Insuficiencia cardíaca)

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Sociedad Cardíaca Alemana)

ECG = electrocardiograma

ESC = European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)

JCS = Japanese Circulation Society (Sociedad Japonesa de Circulación)

NYHA = New York Heart Association (Asociación del Corazón de Nueva York)

RMC = resonancia magnética cardíaca

A lo largo del último año, 5 sociedades científicas nacionales o internacionales han hecho públicos documentos sobre la amiloidosis cardíaca (AC): una declaración de posicionamiento del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas de la *European Society of Cardiology* (Sociedad Europea de Cardiología) (ESC)¹ que se incluyó en la edición más reciente de la guía sobre insuficiencia cardíaca (IC) de la ESC²; una declaración de posicionamiento de la *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* (Sociedad Cardíaca Alemana) (DGK)³; una declaración de posicionamiento y una actualización sobre el tafamidis de la *Canadian Cardiovascular Society* (Sociedad Cardiovascular Canadiense) (CCS) y la *Canadian Heart Failure Society* (Sociedad Canadiense de Insuficiencia Cardíaca) (CHFS)^{4,5}; una declaración científica centrada en la AC por transtiretina de amiloide (AC-ATTR) de la *American Heart Association* (Asociación Estadounidense del Corazón) (AHA) seguida de un anexo sobre la dosis de tafamidis^{6,7}; y una guía de la *Japanese Circulation Society* (Sociedad Japonesa de Circulación) (JCS)⁸. El interés por la AC ha aumentado como consecuencia de múltiples ámbitos de avance recientes. En primer lugar, las técnicas de exploración de imagen permiten un diagnóstico no invasivo exacto de la AC-ATTR sin necesidad de una biopsia endomiocárdica de confir-

mación. En segundo lugar, los estudios de observación indican que la AC puede estar siendo detectada de manera insuficiente en una parte importante de los pacientes con IC. En tercer lugar, hay medicamentos novedosos y caros que pueden permitir tratar con eficacia las secuelas cardíacas y neurológicas de la AC, por lo que son necesarios unos criterios claros para su prescripción y reembolso⁹.

En este artículo de revisión se resaltan las similitudes y diferencias existentes entre los documentos de las diversas sociedades científicas por lo que respecta al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de las complicaciones cardíacas. No pretendemos avalar, rechazar ni reemplazar las recomendaciones específicas de los documentos existentes. Por el contrario, presentamos las recomendaciones diferentes respecto a temas específicos junto con nuestra evaluación del nivel de evidencia utilizando un sistema sencillo (evidencia basada en un ensayo clínico en esta población específica; evidencia basada en un análisis de subgrupo, en estudios retrospectivos o en series de casos, opinión de consenso de expertos). De este modo, nuestro objetivo es fomentar en mayor medida la investigación sobre la amiloidosis y fomentar la estandarización de los algoritmos de diagnóstico y de tratamiento.

PUNTOS CLAVE

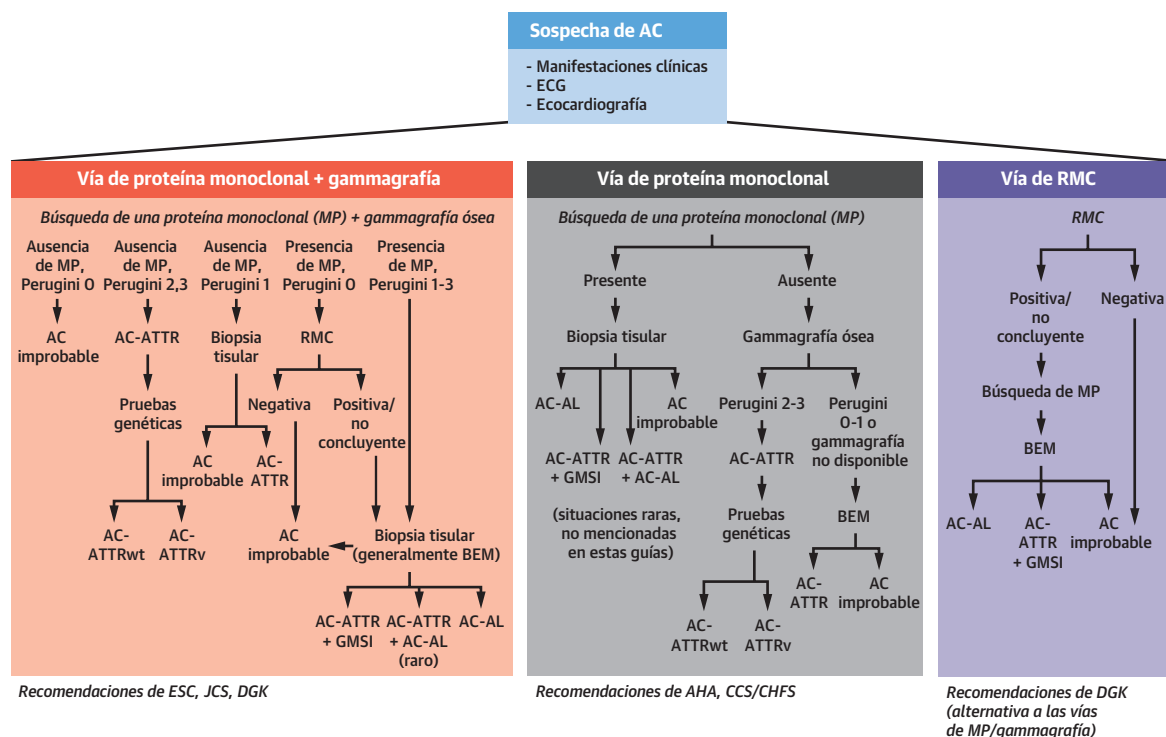
- Cinco sociedades profesionales han hecho públicos documentos de guía clínica sobre la amiloidosis cardíaca durante el último año.
- En general, dichos documentos concuerdan en el empleo de algoritmos diagnósticos, un diagnóstico no invasivo basado en la combinación de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de proteínas monoclonales y en las indicaciones para el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes sintomáticos.
- Hay divergencias en determinados aspectos del diagnóstico, la estratificación del riesgo y el manejo clínico que señalan ciertas áreas que requieren mayor investigación.

DIAGNÓSTICO

¿CUÁL ES EL ABORDAJE GENERAL DEL DIAGNÓSTICO DE LA AC? Cuatro de los 5 documentos proponen un único diagrama de flujo del diagnóstico que puede articularse esquemáticamente en 3 pasos: sospecha, diagnóstico definitivo de la AC e identificación del subtipo de AC^{4,6,8,10}. Los 2 nodos de decisión importantes consisten en la búsqueda de la proteína monoclonal y la gammagrafía ósea con trazadores de difosfonato o pirofosfato, con la posibilidad de que sean necesarios exámenes histológicos adicionales. La declaración de la DGK difiere de las demás en que contempla múltiples vías diagnósticas, una de las cuales se basa en el empleo de la resonancia magnética cardíaca (RMC); esta última vía requiere necesariamente una biopsia endomiocárdica para permitir establecer un diagnóstico definitivo y diferenciar el subtipo de AC². Los algoritmos diagnósticos se resumen en la **figura 1**.

La necesidad de un diagnóstico precoz se resalta en todos los documentos, que enumeran varias observaciones que pueden conducir a un estudio diagnóstico para una posible AC. Estas señales de alerta consisten en la presencia de signos clínicos de una enfermedad extracardíaca (con frecuente afectación de tendones, nervios periféricos y riñones) y de un QRS de bajo voltaje a pesar del aumento del grosor de la pared ventricular izquierda en la ecocardiografía, la preservación del *strain* (deformación) apical a pesar de la reducción del *strain* de la parte basal en la ecocardiografía, o las ondas Q en el electrocardiograma, sin signos de un infarto previo¹¹. En los 5 documentos se enumeran diferentes señales de alerta

FIGURA 1. Cuadro general de los algoritmos diagnósticos para la AC



Véase la información detallada en los documentos originales^{1,3,4,6,8}. AHA = American Heart Association; AC-AL = amiloidosis cardíaca por cadena ligera de amiloide; AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide; AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante; AC-ATTRwt = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide de tipo natural; AC = amiloidosis cardíaca; CCS/CHFS = Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society; RMC = resonancia magnética cardíaca; DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; ECG = electrocardiograma; BEM = biopsia endomiocárdica; ESC = European Society of Cardiology; GMSI = gammopatía monoclonal de significación indeterminada; JSC = Japanese Society of Cardiology; MP = proteína monoclonal; NP = péptido natriurético cardíaco (péptido natriurético tipo B, péptido natriurético tipo B aminoterminal); Tn = troponinas de alta sensibilidad.

(**tabla 1**). Además, los documentos de la ESC¹ y de la DGK³ recomiendan una evaluación para detectar una posible AC en los pacientes con un grosor de la pared ventricular izquierda de 12 mm o superior en presencia de al menos 1 señal de alerta, mientras que los documentos de CCS/CHFS y de la AHA recomiendan básicamente una evaluación diagnóstica para identificar la AC si hay señales de alerta^{4,6}. Por último, la guía de la JCS señala que algunas señales de alerta son obligatorias para el diagnóstico⁸. Las diferencias existentes entre las distintas declaraciones resaltan la primera necesidad insatisfecha: conocer cómo deben utilizarse, priorizarse y combinarse las señales de alerta a la hora de decidir el momento adecuado de realización de una evaluación diagnóstica para una posible AC en una población con una prevalencia baja de la enfermedad.

Todos los documentos proponen algoritmos diagnósticos que combinan la búsqueda de una proteína monoclonal con la gammagrafía ósea. Estos algoritmos pueden conducir a un diagnóstico final de una AC-ATTR variante

(AC-ATTRv), una AC-ATTR de tipo natural (*wild-type*) (AC-ATTRwt), una AC de cadena ligera de amiloide (AC-AL), una ATTRv o ATTRwt con una gammopatía monoclonal de significación indeterminada, formas más raras de AC u otras miocardiopatías. El enfoque propuesto en los documentos de la ESC y la DGK, es decir, la derivación de los pacientes con un aumento del grosor de la pared y una sola señal de alerta a un estudio diagnóstico detallado de una posible AC, no se ha investigado formalmente, y su posible valor predictivo podría ser bajo fuera de centros de referencia de nivel terciario. Además, en la actualidad no está claro cuál es el rendimiento diagnóstico relativo de una única señal de alerta o de combinaciones de señales de alerta, y esto es algo que deberá explorarse mediante estudios destinados específicamente a ello.

GAMMAGRAFÍA CON TRAZADOR ÓSEO Y BÚSQUEDA DE UNA PROTEÍNA MONOCLONAL: ¿CUÁL ES LA SECUENCIA ADECUADA? En 2016, Gillmore *et al*¹² publicaron un estudio multicéntrico internacional que estableció la exactitud del diagnóstico de la AC por TTR sin

TABLA 1. Señales de alerta para la amiloidosis cardíaca

ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
• IC ≥ 65 años • Estenosis aórtica ≥ 65 años • Hipotensión o normotensión en caso de hipertensión previa • Afectación sensorial, disfunción del sistema nervioso autónomo • Polineuropatía periférica • Proteinuria • Equimosis cutáneas • Síndrome del túnel carpiano bilateral • Ruptura del tendón del bíceps • RTG subendocárdico/transmural o aumento del VEC • Disminución del cociente de voltaje de QRS/masa • Pseudoondas Q • Trastorno de la conducción AV • Posibles antecedentes familiares	• Edad > 60 años, síntomas de IC, ventrículos de tamaño normal • Voltajes bajos o detección de un bloqueo AV en el ECG en reposo • Derrame pericárdico, engrosamiento interauricular, aspecto granuloso y brillante, engrosamiento de la pared del VD, preservación apical • Macroglosia con escotaduras en las partes laterales de la lengua • Púrpura periorbitaria • Ruptura traumática del tendón del bíceps • Polineuropatía sensitivomotora • Estenosis raquídea • Disfunción del sistema nervioso autónomo • Opacidad vítrea, alteraciones pupilares	• Aumento inexplicable del grosor de la pared del VI • Estenosis aórtica de BFBG con FEVI preservada (edad > 60 años) • Síndrome del túnel carpiano (bilateral) • AL o ATTR establecidas en órganos/sistemas no cardíacos (es decir, amiloidosis por AL renal causante de síndrome nefrótico) • Neuropatía sensitivomotora periférica y/o disautonomía	• Intolerancia a medicaciones antihipertensivas o para la IC debido a hipotensión sintomática u ortostatismo • Neurológicas: polineuropatía sensitivomotora (parestias y debilidad), disfunción del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, diarrea posprandial con estreñimiento, gastroparesia, retención de orina e incontinencia) • Elevación de bajo grado persistente de la troponina sérica • Ortopédicas: síndrome del túnel carpiano, estenosis raquídea lumbar, ruptura no provocada del tendón del bíceps, artroplastia de cadera y rodilla • Discordancia entre el voltaje del QRS en un ECG y el grosor de la pared en las exploraciones de imagen • Raza negra • Bloqueo AV inexplicable o implante previo de marcapasos • Antecedentes familiares de polineuropatía • Engrosamiento inexplicable de la pared del VI, engrosamiento del VD o engrosamiento de la pared auricular • Antecedentes familiares de miocardiopatía	• Síntomas de IC (por ejemplo, dificultad respiratoria, edema), mareo y síncope • Fibrilación auricular • Trastorno del sistema de conducción (por ejemplo, bloqueo AV, bloqueo de rama del haz, trastorno de la conducción intraventricular) • Arritmia ventricular • Bajo voltaje en las derivaciones de extremidades • Patrón de QS en V₁-V₃ • Engrosamiento de pared ventricular (incluido el VD) • Engrosamiento del tabique auricular • Disfunción diastólica ventricular (restrictiva) • Aspecto granuloso y brillante • Derrame pericárdico • Engrosamiento valvular • Reducción del <i>strain</i> longitudinal en la base del ventrículo izquierdo (preservación apical) • Elevación de BNP y NT-proBNP • Elevación de troponina cardíaca T/I • RTG miocárdico difuso global en las capas subendocárdicas en las imágenes de RMC • Elevación de T1 nativa y de la fracción de VEC en el mapeo T1

AHA = American Heart Association; AL = cadena ligera de amiloide; ATTR = transtiretina de amiloide; AV = auriculoventricular; BNP = péptido natriurético tipo B; CCS/CHFS = Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society; RMC = resonancia magnética cardíaca; DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; ECG = electrocardiograma; VEC = volumen extracelular; ESC = European Society of Cardiology; JCS = Japanese Circulation Society; BFBG = bajo flujo, bajo gradiente; RTG = realce tardío de gadolinio; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; VD = ventrículo derecho.

biopsia. En el algoritmo propuesto, para los pacientes con signos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y posiblemente también de RMC compatibles con la AC se recomendaba la realización de una gammagrafía ósea y la búsqueda de una proteína monoclonal mediante inmunofijación en suero u orina y la determinación de cadenas ligeras libres en suero (la cual debe interpretarse en relación con la función renal existente, dada la elevación policlonal normal del cociente cuando hay una enfermedad renal crónica progresiva). El orden cronológico de la gammagrafía ósea y la búsqueda de una proteína monoclonal no se especificaba, lo cual sugería de forma implícita que debían llevarse a cabo ambos exámenes¹². El documento de la AHA y el de la CCS y la CHFS indican que, si bien la gammagrafía ósea y el cribado para la detección de una cadena ligera monoclonal pueden llevarse a cabo simultáneamente para mayor comodidad, el cribado de la cadena ligera monoclonal es prioritario, ya que los resultados de la gammagrafía ósea deben interpretarse teniendo en cuenta la presencia o ausencia de una proteína monoclonal, y también porque la AC-AL

debe ser detectada y tratada de forma inmediata. Cuando no se encuentra una proteína monoclonal, se debe practicar al paciente una gammagrafía ósea o (cuando no se disponga de ella) una biopsia endomiocárdica^{4,6}. La declaración de la DGK también recomienda que la búsqueda de una proteína monoclonal preceda a las técnicas de diagnóstico por la imagen en los pacientes en los que se sospecha una amiloidosis por AL³. En cambio, el documento de la ESC establece explícitamente que la búsqueda de una proteína monoclonal y la gammagrafía ósea deben llevarse a cabo de forma conjunta¹. El concepto de llevar a cabo ambas exploraciones en un mismo paso aparece también en el documento de la JCS, en el que se consideran 4 posibles combinaciones de resultados positivos o negativos⁸. Cuando estas exploraciones no se realizan en el mismo paso, existe el riesgo de que se pase por alto la coexistencia de una AC-ATTR y una gammapatía monoclonal de significación desconocida. De hecho, esta combinación no se menciona específicamente en el algoritmo de la AHA ni en el de la CCS y la CHFS^{4,6} mientras que sí se contempla en la declaración de la ESC: «[En los

TABLA 2. Criterios de positividad de la gammagrafía con trazadores óseos

ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Puntuación de Perugini ≥ 2 en una gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD o ^{99m}Tc -HMDP después de 3 h	Puntuación de Perugini ≥ 2 en una gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD o ^{99m}Tc -HMDP después de 3 h	Puntuación de Perugini ≥ 2 y/o un cociente C/TC $\geq 1,5$ en una gammagrafía con ^{99m}Tc -PYP después de 1 o 3 h	Puntuación de Perugini ≥ 2 y/o un cociente C/TC $> 1,5$ en una gammagrafía con ^{99m}Tc -PYP después de 1 o 3 h	Puntuación de Perugini ≥ 2 y/o un cociente C/TC $> 1,5$ en una gammagrafía tras 1 h o $> 1,3$ en una gammagrafía tras 3 h
Una gammagrafía ósea positiva permite diagnosticar la amiloidosis cardíaca por ATTR cuando no se ha encontrado una proteína monoclonal. DPD = 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilato; C/TC = corazón/tórax contralateral; HMDP = hidroximetileno; PYP = pirofosfato; otras abreviaturas como en la tabla 1 .				

pacientes con una gammagrafía positiva y una proteína monoclonal también positiva], puede haber una amiloidosis por ATTR junto con una [gammapatía monoclonal de significación desconocida] concomitante, una amiloidosis por AL o la coexistencia de una amiloidosis por AL y por ATTR»¹.

En términos generales, la divergencia entre las vías de diagnóstico en cuanto a la secuencia de realización de los exámenes de detección sistemática mediante gammagrafía ósea y mediante cribado de cadenas ligeras monoclonales en los pacientes en los que se sospecha una AC resalta otra cuestión no resuelta respecto al abordaje diagnóstico óptimo.

¿CUÁLES SON LAS PISTAS ECOCARDIOGRÁFICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AC?

La ecocardiografía transtorácica es la exploración de diagnóstico por la imagen principal y más ampliamente disponible para los pacientes en los que se sospecha una AC³ y puede proporcionar múltiples «señales de alerta» para dicho trastorno¹. El documento de la AHA resalta que la ecocardiografía es útil para diferenciar la AC de las miocardiopatías con un fenotipo hipertrófico, mientras que no permite diferenciar la AC-AL de la AC-ATTR⁶. La declaración de la CCS/CHFS⁴, la guía de la JCS⁸ y la declaración de la DGK³ recomiendan el empleo de todas las técnicas de ecocardiografía disponibles, incluido el análisis *speckle-tracking* (rastreo de marcas), para el diagnóstico de la AC. El documento de la ESC tiene la peculiaridad de que propone una puntuación ecocardiográfica (la puntuación IWT) como herramienta diagnóstica, y afirma que los valores de la puntuación de 8 o superiores podrían tener valor diagnóstico para la AC-ATTR cuando no se encuentra una proteína monoclonal, la gammagrafía ósea es positiva (puntuación de Perugini 2-3) y la biopsia tisular periférica muestra la presencia de amiloide ATT^{1,13} ([figura 1 del Suplemento](#)). Esta propuesta puede interpretarse como un primer intento de estandarizar la evaluación ecocardiográfica de los pacientes en los que se sospecha una AC.

¿CÓMO UTILIZAMOS LOS BIOMARCADORES CIRCULANTES? Los valores de los péptidos natriuréticos de tipo B y las troponinas situados dentro del rango normal descartan prácticamente la AC. En cambio, la ele-

vación de los biomarcadores puede indicar una afectación cardíaca en la amiloidosis pero no son específicos de la AC. Tan solo la guía de la JCS proporciona unas recomendaciones formales acerca de los biomarcadores, y afirma que tanto el péptido natriurético tipo B amino-terminal (NT-proBNP) como la troponina de alta sensibilidad podrían ser útiles para facilitar el diagnóstico de la AC (clase IIa, nivel de la evidencia: C)⁸. La guía de la JCS también menciona la posible utilidad de la proteína transportadora de retinol 4, que se une a la TTR y podría estabilizar el tetrámero, para la identificación de los pacientes con una ATTRv⁸. De hecho, se ha descrito que los pacientes con una ATTRv Val122Ile presentan una RBP4 significativamente inferior que la de los pacientes con una IC no amiloide, si bien no se ha establecido un valor de corte¹⁴. Se está investigando la utilidad diagnóstica de la RBP4 en los pacientes negros e hispanos de edad avanzada con IC (NCT03812172).

La escasez de recomendaciones específicas para el uso de los biomarcadores en el diagnóstico o en la estratificación pronóstica de la AC en esos 5 documentos pone de manifiesto el hecho de que no conocemos cuál es la mejor manera de incorporar los biomarcadores en el algoritmo de manejo de la AC.

¿QUÉ TRAZADOR DEBE USARSE PARA LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA? ¿CUÁNDO ES NECESARIA UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN MONOFOTÓNICA?

Los ^{99m}Tc fosfatos más utilizados en la actualidad en Europa son el ^{99m}Tc -DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilato) y el ^{99m}Tc -HMDP (hidroximetileno). En cambio, el ^{99m}Tc -PYP (pirofosfato) es el único trazador disponible en los Estados Unidos, Canadá y Japón. En la [tabla 2](#) se presentan los criterios diagnósticos para una gammagrafía planar positiva. Las imágenes de tomografía computarizada por emisión monofotónica permiten una evaluación más exacta de la captación del trazador en el miocardio y el conjunto de la sangre, y todas las sociedades científicas recomiendan su empleo. Aunque hay una uniformidad entre los documentos de las sociedades^{15,16} respecto a si los 3 isótopos actuales funcionan igual de bien y sobre si las imágenes tomográficas aportan un valor adicional al de la gammagrafía planar, hay aún preguntas pendientes de respuesta.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA RMC EN EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO?

La RMC es sumamente sensible en la detección de la afectación cardíaca en la AC, pero no puede usarse para diferenciar los distintos subtipos de amiloide¹⁷. En el documento de la AHA⁶, el de la CCS y la CHFS⁴ y en el de la JCS⁸, la RMC no constituye una parte esencial del algoritmo diagnóstico. La declaración de la ESC identifica ciertos casos específicos en los que la RMC puede ser importante para el diagnóstico, a saber: 1) cuando la gammagrafía ósea es negativa y no se encuentra una proteína monoclonal, pero el grado de sospecha clínica es elevado; y 2) cuando la gammagrafía ósea es negativa y se encuentra una proteína monoclonal. En este último caso, una RMC negativa hace que la AC sea improbable, con lo cual posiblemente se podrá evitar la biopsia tisular¹. Además, la RMC puede estar indicada en caso de resultados no concluyentes, ya que la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunas mutaciones de ATTRv (p.Phe84Leu, p.Ser97Tyr) y en subtipos raros de AC¹. Por último, la declaración de la DGK es la única que incluye de forma explícita una vía de diagnóstico mediante RMC que es paralela a la vía «basada en la gammagrafía» y la «vía basada en la analítica (proteína monoclonal)»³, y requiere una biopsia endomiocárdica para llegar a un diagnóstico definitivo de AC.

¿CUÁNDO ES NECESARIA UNA EVALUACIÓN HISTOLÓGICA? ¿QUÉ ÓRGANO O TEJIDO DEBE BIOPSIARSE?

Todos los documentos señalan que es necesario un diagnóstico histológico para la amiloidosis por AL (cuando se encuentra una proteína monoclonal) o en el caso de que haya una sospecha clínica alta de AC a pesar de que la gammagrafía ósea sea negativa o equívoca. El documento de la ESC también resalta el papel del diagnóstico histológico si en la gammagrafía ósea hay signos limítrofes (puntuación de Perugini de 1)¹. La guía de la JCS tiene la peculiaridad de que recomienda una posible biopsia aun en el caso de que haya una gammagrafía ósea positiva sin presencia de una proteína monoclonal, para establecer el diagnóstico definitivo de AC-ATTR⁸.

Por lo que respecta a la elección del lugar para la biopsia, todos los documentos señalan que las posibles alternativas a la biopsia endomiocárdica son la biopsia de la almohadilla grasa, la biopsia renal (en los pacientes en los que haya una sospecha de amiloidosis renal)^{4,6} o la biopsia de médula ósea⁴. La guía de la JCS propone varias localizaciones adicionales para una biopsia mínimamente invasiva: biopsia mediante liposucción de la pared abdominal, biopsia cutánea, biopsia de labio o biopsia de tubo digestivo⁸. Es importante señalar que la biopsia de la almohadilla grasa tiene una sensibilidad baja, y que un resultado negativo de esa biopsia no basta para descartar la AC⁶.

¿EN QUÉ CASOS DEBE REALIZARSE UNA PRUEBA GENÉTICA?

Todos los documentos coinciden en que, en

los pacientes con un diagnóstico definitivo de AC-ATTR, debe buscarse la posible presencia de mutaciones del gen *TTR*, con objeto de diferenciar el tipo natural (*wild-type*) de las formas hereditarias (variantes)^{1,3,4,6,8}. Las pruebas genéticas deben realizarse con independencia de la edad del paciente^{1,6}. El documento de la DGK añade que «En casos seleccionados, puede considerarse también la posible conveniencia de un diagnóstico genético ampliado de otros genes de amiloidosis (por ejemplo, si se sospecha la presencia de AApoA1)»³.

PREDICCIÓN DEL RIESGO Y MANEJO**¿POR QUÉ DEBEMOS BUSCAR UNA MUTACIÓN GENÉTICA EN LOS FAMILIARES? ¿DE QUÉ MODO DEBE REALIZARSE EL SEGUIMIENTO DE LOS PORTADORES DE MUTACIÓN?**

Debe realizarse un cribado de detección sistemática para determinar un posible estado de portador de mutación en los «familiares de primer grado»³ y, posiblemente, en otros familiares biológicos de los pacientes con AC-ATTRv^{1,3,4,6,8}. Las pruebas genéticas no deben proponerse a los menores de edad^{1,8}, mientras que sí podrían ofrecerse a los adultos jóvenes cuando los resultados puedan servir para orientar de decisiones de estilo de vida o la planificación reproductora¹.

Hay pocas orientaciones respecto a la supervisión de los portadores de mutaciones del gen *TTR*. El documento de la ESC recomienda «buscar la posible presencia de manifestaciones de la enfermedad [a partir de] alrededor de 10 años antes de la edad de inicio de la enfermedad en los familiares afectados o bien tan pronto como aparezcan síntomas compatibles con la amiloidosis»¹. La guía de la JCS afirma que «el estado de portador debe llevar a la realización de un seguimiento periódico [...] y a un apoyo psicológico y al empleo de pruebas de detección sistemática para identificar la aparición de la amiloidosis»⁸. El documento de la AHA señala que «la decisión de los métodos (de técnicas de imagen o biomarcadores) que deben emplearse para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la determinación del momento adecuado de inicio del tratamiento en los portadores de ATTRv continúa siendo un área de incertidumbre»⁶.

Esta falta de una orientación clara y de datos empíricos resalta otra necesidad insatisfecha en la AC: cómo realizar el seguimiento de los portadores genéticos asintomáticos. Otra cuestión importante, que no abordan las guías actuales, es la de cómo debe tratarse a los portadores de mutaciones que tienen signos de la enfermedad pero que todavía están asintomáticos.

¿DE QUÉ FORMA PODEMOS ESTRATIFICAR EL RIESGO DE LOS PACIENTES?

Tan solo algunos documentos comentan específicamente la predicción del riesgo. Concretamente, la declaración de la ESC enumera 2

puntuaciones para la AC-AL, 1 para la AC-ATTRwt, y 2 para la AC-ATTRv o la AC-ATTRwt¹; y la guía de la JCS recuerda que el NT-proBNP y la troponina de alta sensibilidad pueden ser útiles para perfeccionar la estratificación del riesgo en los pacientes con ATTRwt⁸. La elección de una de las diferentes puntuaciones y las formas de individualizar la estrategia de tratamiento no se describen, y ello pone de relieve otra laguna del conocimiento en el manejo de los pacientes con AC.

¿PODEMOS USAR FÁRMACOS PARA LA IC? Las recomendaciones para el bloqueo neurohormonal se resumen en la **tabla 3**. El tratamiento con las dosis toleradas de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas de receptores de mineralcorticoides tiene una recomendación débil en la guía de la JCS (clase IIb, nivel de la evidencia: C)⁸, mientras que las declaraciones de la DGK y la AHA aconsejan una «precaución considerable»^{3,6}. En cambio, la declaración de la ESC indica que deben evitarse los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina¹.

Los betabloqueantes se han considerado tradicionalmente contraindicados en los pacientes con AC debido a la preocupación por una posible hipotensión, hipoperfusión coronaria, reducción del gasto cardíaco y trastornos de la conducción, en ausencia de un beneficio demostrado en cuanto a la supervivencia o la calidad de vida de los pacientes³. La guía de la JCS permite un tratamiento con las dosis toleradas de betabloqueantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca (clase IIb, nivel de evidencia: C) para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular, tras una consideración caso por caso (clase IIb, nivel de la evidencia: C)⁸. Los documentos de la DGK y la AHA resaltan las posibles complicaciones de los betabloqueantes; el documento de la AHA señala que los betabloqueantes son con frecuencia mal tolerados, incluso a dosis bajas, ya que los pacientes con AC-ATTR «dependen de la respuesta de la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco dado que el volumen sistólico es fijo»^{3,6}. De igual modo, la declaración de la CCS y la CHFS recomienda tener una «considerable precaución» al prescribir betabloqueantes para indicaciones distintas de la AC⁴. En cambio, el documento de la ESC recomienda suspender estos fármacos, con independencia de cuál sea su indicación o su tolerabilidad¹.

Un mejor conocimiento del papel del bloqueo neurohormonal en los pacientes con AC continúa siendo una necesidad insatisfecha, si bien los estudios observacionales sugieren que es posible que no se obtenga un beneficio de supervivencia en esos pacientes y que la retirada de los betabloqueantes en la AC-ATTR se asoció a una mejora de la supervivencia¹⁸.

¿PODEMOS UTILIZAR DIGOXINA? El tratamiento con digoxina es una opción posible para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular. El concepto de que la digoxina debe evitarse en los pacientes con AC procede de presentaciones de casos antiguas que describieron efectos tóxicos atribuidos a la unión de la digoxina a las fibrillas de amiloide^{19,20}. Estudios de cohorte retrospectivos recientes sugieren que la digoxina es segura cuando se inicia su administración en dosis bajas y se mantiene una vigilancia estricta de los pacientes²¹. La guía de la JCS incluye una recomendación en contra del tratamiento con digoxina (clase III, nivel de la evidencia: C)⁸. La declaración de la CCS y la CHFS recomienda evitar la digoxina o emplearla con precaución⁴, y las declaraciones de la DGK³, la ESC¹ y la AHA⁶ afirman que la digoxina «puede usarse con precaución».

¿EN QUÉ PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR DEBEN UTILIZARSE ANTICOAGULANTES? La fibrilación auricular es frecuente en los pacientes con AC, en especial los que presentan una AC-ATTR^{22,23}. Los pacientes con AC y fibrilación auricular tienen un riesgo muy alto de trombosis auricular izquierda que no captura suficientemente la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo) ni otras puntuaciones equivalentes. Los 5 documentos coinciden de manera uniforme en que todos los pacientes con AC y antecedentes de fibrilación o aleteo (*flutter*) auricular deben ser anticoagulados^{1,3,4,6,8}. Por lo que respecta a la elección de la medicación a utilizar de entre los diversos anticoagulantes, el único comentario es el de la declaración de la CCS y la CHFS que recomienda optar preferiblemente por los anticoagulantes orales directos si no hay contraindicaciones para su uso⁴, a pesar de la ausencia de evidencia específica al respecto. El cierre de la orejuela auricular izquierda se menciona tan solo en el documento de la AHA, en el que se afirma que puede considerarse su empleo cuando el riesgo de hemorragia es prohibitivo⁶. Por último, 3 documentos recuerdan que la ecocardiografía transesofágica para descartar la trombosis auricular izquierda es una exploración que o bien debe considerarse^{3,4} o bien debe llevarse a cabo de forma sistemática¹ en todos los pacientes remitidos a una cardioversión eléctrica electiva.

¿HAY PACIENTES SIN FIBRILACIÓN AURICULAR QUE PUEDAN REQUERIR ANTICOAGULACIÓN? La guía de la JCS afirma que «los pacientes con taquicardia auricular y disfunción sistólica/diastólica deben recibir también tratamiento anticoagulante»⁸. Los pacientes con AC tienen un riesgo elevado de trombosis auricular izquierda, aun cuando estén en ritmo sinusal¹⁴, y ello ha llevado a que la declaración de la ESC recomiende «considerar la posible

TABLA 3. Tratamientos farmacológicos para la IC y la FA

Fármaco	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Contexto de IC					
Diuréticos del asa o tiazídicos	Recomendados ^a	Recomendados ^a	Recomendados ^a	Recomendados, pero evitar el llenado insuficiente y el empeoramiento de la función renal por una fisiología restrictiva ^a	Recomendados ^a
Nitratos o carperitida (ICA)	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse ^a
Catecolaminas, inhibidor de PDE (ICA)	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse ^a
Betabloqueantes	No recomendados, retirar la prescripción (deben evitarse) ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que no sean bien tolerados dado el volumen sistólico fijo (deben evitarse) ^a	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada ^a
Inhibidores de la ECA/ARA	No recomendados (deben evitarse) ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que agudicen la hipotensión asociada a la amiloidosis a causa de una disfunción del sistema nervioso autónomo (deben evitarse) ^a	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada ^a
Sacubitrilo/valsartán	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que agudicen la hipotensión asociada a la amiloidosis a causa de una disfunción del sistema nervioso autónomo (deben evitarse) ^a	Ninguna recomendación
ARM	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Recomendados ^a	Podría considerarse su uso junto con diuréticos del asa si la presión arterial y la función renal son adecuadas ^a	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada ^a
Contexto de FA/aleteo auricular/taquicardia					
Digoxina	Podría considerarse ^b	Evitación o uso con mucha precaución ^b	Evitación o uso con mucha precaución ^b	Podría considerarse; uso con precaución ^b	No recomendada (debe evitarse) ^a
Amiodarona	Podría considerarse (primera elección) ^a	Ninguna recomendación	Podría considerarse (primera elección) ^a	Podría considerarse (primera elección) ^a	Ninguna recomendación
Betabloqueantes	No recomendados (deben evitarse) ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Podrían considerarse ^a	Decisión caso por caso (puede considerarse) ^a
CA no DHP: AC-ATTR, función del VI preservada	Ninguna recomendación	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Evitación o uso con mucha precaución ^a	Evitación siempre que sea posible ^a	Decisión caso por caso (puede considerarse) ^a
CA no DHP: AC-ATTR, función del VI reducida					No recomendados (deben evitarse) ^a
CA no DHP: AC-AL				No recomendados (deben evitarse) ^a	No recomendados (deben evitarse) ^a
¿Anticoagulación independientemente de la puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC?	Sí (recomendada) ^a	Ninguna recomendación	Sí (recomendada) ^a	Sí (recomendada) ^a	Ninguna recomendación
¿Anticoagulación en RS?	Podrían considerarse ^a	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse ^a	Ninguna recomendación

^a Opinión de consenso de expertos. ^b Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ICA = insuficiencia cardíaca aguda; AC-AL = amiloidosis cardíaca por cadena ligera de amiloide; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; TA = taquicardia auricular; AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide; CA = calcioantagonista; CHA₂DS₂-VASC = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo; DHP = dihidropiridina; ACOD = anticoagulante oral directo; NdE = nivel de la evidencia; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; PDE = fosfodiesterasa; RS = ritmo sinusal; AVK = antagonista de vitamina K; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

conveniencia [de la anticoagulación] en casos seleccionados de pacientes en ritmo sinusal¹. Según lo indicado en el documento de la AHA, «una reducción de la amplitud de

la onda A y las velocidades de la orejuela auricular izquierda en la ecocardiografía» pueden justificar el empleo de una anticoagulación empírica, incluso en presencia de un

ritmo sinusal⁶. El papel de la anticoagulación en los pacientes con AC y ritmo sinusal constituye otra necesidad insatisfecha en el manejo de los pacientes.

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA? Los pacientes con AC tienen un riesgo elevado de arritmias auriculares y trastornos de la conducción. La electrocardiografía (ECG) ambulatoria puede detectar la presencia de bloqueos auriculoventriculares y bradicardia, episodios de fibrilación auricular o arritmias ventriculares³, y permite investigar la relación entre los síntomas y la fibrilación auricular bradicárdica⁸. A pesar de estas posibles aplicaciones, los documentos de la CCS y la CHFS⁴, de la AHA⁶ y de la JSC⁸ no incluyen ningún comentario sobre el papel de la ECG ambulatoria. La declaración de la ESC recomienda un ECG ambulatorio al año en los pacientes con AC-AL o AC-ATTR, con independencia de su estabilidad clínica o del tratamiento¹. El documento de la DGK recomienda la ECG ambulatoria cada 6 meses en la AC-AL, o cada 12 meses cuando se alcanza la remisión o la estabilidad clínica, y cada 12 meses en la AC-ATTR³. La ECG ambulatoria debe repetirse también cuando los pacientes presentan síntomas como vértigo, síncope o palpitaciones³.

¿A QUÉ PACIENTES SE LES DEBE IMPLANTAR UN MARCAPASOS? Las recomendaciones para el tratamiento con un dispositivo se resumen en la **tabla 4**. La guía de la JCS identifica 2 posibles situaciones que justifiquen que se implante un marcapasos: 1) bloqueo auriculoventricular; y 2) síndrome del seno enfermo o fibrilación auricular con bradicardia⁸. Las indicaciones para el implante de un marcapasos para los bloqueos auriculoventriculares son las mismas que en los pacientes sin AC. La fibrilación auricular con bradicardia justifica el implante de un marcapasos tan solo cuando es sintomática, y debe documentarse la relación causal entre la arritmia y los síntomas⁸. La declaración de la DGK es la única que afirma que «en principio, el tratamiento con un dispositivo [es decir, un marcapasos o un desfibrilador] únicamente se contempla si cabe prever una mediana de esperanza de vida de como mínimo 1 año»³. Según lo indicado en las declaraciones de la ESC y la AHA, debe implantarse un marcapasos según las indicaciones estándares^{1,6}, y no se menciona la supervivencia esperada.

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO UN DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE? Todos los documentos coinciden en señalar que debe ofrecerse el empleo de un desfibrilador automático implantable a los pacientes según las indicaciones estándares para la prevención secundaria, con la excepción parcial de la guía de la JCS, que no asigna una indicación de clase I para la prevención secundaria debido a la falta de un beneficio pronóstico demostrado y a la frecuencia de la actividad eléctrica sin

pulso como causa última de la muerte⁸. La actitud respecto al desfibrilador automático implantable para la prevención primaria varía entre la de una «indicación (de profilaxis primaria) más bien generosa» (DGK)³ y la de que «generalmente no se recomienda» (ESC)¹.

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA? Todos los documentos hacen referencia a las recomendaciones de las correspondientes sociedades nacionales e internacionales cuando no hay ninguna evidencia específica respecto a la AC^{1,3,6,8}. No obstante, las indicaciones para la terapia de resincronización cardíaca se establecieron en pacientes con IC no amiloidótica, y por lo tanto en un modelo fisiopatológico distinto del de la AC, lo cual pone de relieve la necesidad de nuevas investigaciones en el contexto específico de la AC. La declaración de la ESC es la única que recomienda considerar la posible conveniencia de una terapia de resincronización cardíaca en los pacientes que necesitan el implante de un marcapasos, si se prevé que la carga de la estimulación va a ser alta¹.

¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS A UN TRASPLANTE DE CORAZÓN? En los pacientes con AC-ATTR, los candidatos a un trasplante de corazón no deben presentar ninguna enfermedad extracardíaca importante^{3,4}. En los pacientes con AC-AL, puede contemplarse la posibilidad de un trasplante de corazón para permitir aplicar una estrategia de autotrasplante de células madre a pesar de una disfunción cardíaca grave, o después de la erradicación del clon celular del plasma en pacientes con una disfunción cardíaca grave persistente⁴. Ninguno de los documentos especifica el papel del tratamiento modificador de la enfermedad después del trasplante cardíaco, ya sea solo o junto con un trasplante de hígado, ni en un paciente al que se ha trasplantado el corazón tras un trasplante en cadena (*domino transplantation*).

¿CUÁNDO PODEMOS CONSIDERAR EL EMPLEO DE UNA ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA? El pequeño tamaño de la cavidad ventricular izquierda y la fisiología restrictiva hacen que los pacientes con AC no sean buenos candidatos para el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda⁴. Además, hay evidencias derivadas de estudios de cohorte retrospectivos sobre la viabilidad del empleo del balón de contrapulsación intraaórtico como puente para el trasplante y el implante de un corazón artificial total²⁵. Un mejor conocimiento de las indicaciones y contraindicaciones para el uso de tratamientos avanzados para la insuficiencia cardíaca en la AC es, pues, otra necesidad insatisfecha.

¿DE QUÉ FORMA PODEMOS ELEGIR ENTRE DIFERENTES TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD? AC por cadena ligera de amiloide. Los tratamientos modificadores de la enfermedad

TABLA 4. Resumen de los posicionamientos acerca de la ablación percutánea, los tratamientos con dispositivos y el trasplante de corazón

Estrategia	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Ablación de FA	Datos escasos y controvertidos	Ninguna recomendación	Eficacia incierta	Podría considerarse en casos seleccionados ^a	Podría considerarse en pacientes con FA paroxística, sin dilatación de la AI o hipertrofia del VI ^a Está contraindicada en pacientes con amiloidosis por AL, mal pronóstico y dilatación de la AI grave, e hipertrofia del VI (debe evitarse) ^b
Marcapasos	Podría considerarse según las indicaciones estándares ^a	Podría considerarse según las indicaciones estándares ^a Está contraindicado en pacientes con una mediana de esperanza de vida < 1 año (debe evitarse) ^b	Podría considerarse según las indicaciones estándares ^a	Podría considerarse según las indicaciones estándares ^a	Podría considerarse en pacientes con factores de riesgo (bloqueo de primer grado, frecuencia de Wenckebach < 100 lpm, AH > 70 ms, HV > 55 ms, bloqueo de rama del haz), síndrome del seno enfermo sintomático o FA bradicárdica ^a
DAI	Se recomienda para la prevención secundaria ^a	Se recomienda para la prevención secundaria ^a	Se recomienda para la prevención secundaria ^a	Se recomienda para la prevención secundaria (MSC abortada con una supervivencia esperada > 1 año o arritmias ventriculares trascendentes) ^a	Podría considerarse en pacientes con hipertrofia leve, función sistólica/diastólica preservada y un buen pronóstico después de un tratamiento adecuado ^a
	Generalmente no se recomienda para la prevención primaria (debe evitarse) ^a	Podría considerarse en la prevención primaria (especialmente si hay un aumento del riesgo de mortalidad según los parámetros analíticos séricos o de diagnóstico por la imagen y/o TVNs documentadas) ^a Está contraindicado en pacientes con una mediana de esperanza de vida < 1 año (debe evitarse) ^b	Debe utilizarse un enfoque individualizado para la prevención primaria (puede considerarse) ^a	Beneficio cuestionable en prevención primaria (puede considerarse) ^a	Está contraindicado en pacientes con un mal pronóstico (< 1 año) (debe evitarse) ^b
TRC	Podría considerarse si se prevé una carga de estimulación elevada ^b	Podría considerarse según las indicaciones estándares ^b	No hay ninguna evidencia específica	Podría considerarse en pacientes con dependencia de marcapasos ^b	Podría considerarse en pacientes con BRI y una supervivencia esperada > 1 año ^b Está contraindicada en pacientes con un mal pronóstico (< 1 año), un QRS < 150 ms, alteraciones de la conducción distintas del BRI (debe evitarse) ^b
Trasplante de corazón	Podría considerarse en casos seleccionados ^a	Ninguna recomendación	Podría considerarse en pacientes seleccionados con una IC avanzada, en los que no hay manifestaciones extracardiacas trascendentes y el riesgo de progresión de la enfermedad se considera bajo y/o controlable con el tratamiento modificador de la enfermedad ^a	Podría considerarse en pacientes con IC en estadio D ^a	Ninguna recomendación
ACM	El DAVI no es apropiado en la mayor parte de los pacientes (debe evitarse) ^a	Ninguna recomendación	Papel incierto	Datos limitados	Ninguna recomendación

^a Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. ^b Opinión de consenso de expertos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado.

TRC = terapia de resincronización cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; DAI = desfibrilador automático implantable; AI = aurícula izquierda; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ACM = asistencia circulatoria mecánica; TVNs = taquicardia ventricular no sostenida; MSC = muerte súbita cardíaca; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

TABLA 5. Recomendaciones acerca de los fármacos modificadores de la enfermedad para la amiloidosis por ATTRv o por ATTRwt

Fármaco	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Tafamidis	AC-ATTRwt o AC-ATTRv (recomendado) ^a AC-ATTRv + PN (estadio 1) (recomendado) PN-ATTRv (estadio 1) (recomendado) ^b	AC-ATTRwt o AC-ATTRv (recomendado) ^a	Recomendado en pacientes con AC-ATTR y síntomas de la clase funcional I-III de la NYHA ^a	Pacientes con una afectación predominantemente cardíaca por ATTRv o ATTRwt, con síntomas de la clase funcional I a III de la NYHA (recomendado) ^a	- AC-ATTRwt con síntomas de una clase funcional I-II de la NYHA (recomendado) - AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional III de la NYHA (recomendado) - PN-ATTRv y AC con síntomas de una clase funcional I-II de la NYHA (recomendado) - PN-ATTRv y AC con síntomas de una clase funcional III de la NYHA (recomendado)^b
Comentarios	Recomendaciones de la guía sobre IC de la ESC: - AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA (clase I, NdE B) - AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA (clase I, NdE B) Supervivencia esperada razonable	Deben cumplirse los criterios de inclusión y exclusión del ATTR-ACT Se requiere una decisión caso por caso cuando hay síntomas de la clase funcional III de la NYHA	Deben considerarse los criterios de inclusión (NT-proBNP > 600 ng/l) y de exclusión (clase funcional IV de la NYHA, discapacidad funcional grave, prueba de la marcha 6MWD < 100 m) del ATTR-ACT al determinar si es apto para el tratamiento El beneficio esperado es mayor en los pacientes con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA	No se observó un beneficio con el tafamidis en los pacientes con una clase funcional IV de la NYHA, una estenosis aórtica grave o una FGe < 25 ml/min/1,73 m ²	Se requiere una documentación histológica de los depósitos de ATTR de amiloide en el corazón o el tejido periférico. Dosis de tafamidis: 20 mg PN, 80 mg AC
Patisirán	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a PN-ATTRv (estadio 1-2) + AC (recomendado) ^b	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv (estadio 1-2) + AC	ATTRv con PN ambulatoria (recomendado) ^a No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv + AC	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a —	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv + AC
Inotersén	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a	ATTRv con PN ambulatoria (recomendado) ^a	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) ^a	No autorizado en Japón

^a Evidencia obtenida en un ensayo clínico en esa población específica. ^b Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; blanco = no considerado.

6MWD = distancia recorrida en 6 minutos; AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide; AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante; AC-ATTRwt = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide de tipo natural; AC = amiloidosis cardíaca; FGe = filtración glomerular estimada; NYHA = New York Heart Association; PN = polineuropatía; otras abreviaturas como en las tablas 1, 3 y 4.

bloquean o retrasan el depósito de amiloide. Por lo que respecta a la AC-AL, todos los documentos recomiendan en general una colaboración entre cardiólogos y hematólogos, sin dar más detalles al respecto^{1,3,4,6,8}.

AC-ATTR sin afectación neurológica. El tafamidis es en la actualidad el único tratamiento autorizado para los pacientes con AC-ATTRwt o AC-ATTRv sin polineuropatía^{1,3,4,6,8}. Los documentos de las sociedades establecen indicaciones diversas para su uso en función de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), tal como se resume en la **tabla 5**. Concretamente, la indicación para el tafamidis es diversa y se establece con independencia de la clase funcional de la NYHA (ESC)¹, para las clases funcionales I-III de la NYHA (AHA)⁶, o preferiblemente en las clases funcionales I-II de la NYHA (CCS/CHFS y DGK)^{3,4}. Además, la guía de la JCS incluye una recomendación más fuerte (clase IIa, nivel de la evidencia: B) para la clase funcional I-II de la NYHA que para la clase funcional III de la NYHA (clase IIb, nivel de la evidencia: B)⁸. Podemos añadir que la guía sobre la insuficiencia cardíaca de la ESC incluye una recomendación de clase I,

nivel de la evidencia: B para el uso del tafamidis en pacientes con una clase funcional I o II de la NYHA, sin abordar explícitamente la cuestión de los pacientes con una clase funcional III de la NYHA².

La *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos aprobó el empleo de la dosis de 80 mg (en forma de cuatro cápsulas de 20 mg) o una sola cápsula de 61 mg. Según se afirma en el anexo al documento de la AHA, «Aunque la dosis de 20 mg no ha sido autorizada, los clínicos pueden considerar su uso en pacientes en los que el coste de fármaco comporte un problema de asequibilidad, ya que la evidencia existente indica un beneficio con la dosis de 20 mg»⁷.

En resumen, 2 necesidades insatisfechas importantes en cuanto al uso del tafamidis son su papel en pacientes con síntomas de la clase funcional III de la NYHA (que presentaron un aumento de la frecuencia de las hospitalizaciones en un análisis por subgrupos del ATTR-ACT [Eficacia y seguridad de las dosis de tafamidis en el ensayo *Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical*

TABLA 6. Protocolos de seguimiento propuestos para los pacientes con amiloidosis cardíaca

ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
AC-AL Cada mes (durante el tratamiento hematológico inicial): - Hemograma completo, bioquímica básica, NT-proBNP y troponina - Cuantificación de cadena ligera libre en suero - Evaluación clínica por parte de hematología - Evaluación por parte de cardiología si está indicado clínicamente Cada 3-4 meses (después de finalizar el tratamiento hematológico inicial): - Hemograma completo, bioquímica básica, NT-proBNP y troponina - Cuantificación de cadena ligera libre en suero - Evaluación clínica por parte de hematología Cada 6 meses: - ECG - Ecocardiografía/RMC - Evaluación por parte de cardiología Cada 12 meses: - ECG Holter de 24 horas AC-ATTR Cada 6 meses: - ECG - Análisis de sangre, incluido el NT-proBNP y la troponina - Evaluación neurológica (en el caso de la ATTRv) 6MWD (opcional) - KCCQ (opcional) Cada 12 meses: - Ecocardiografía/RMC - ECG Holter de 24 horas - Evaluación oftalmológica (en el caso de la ATTRv)	AC-AL Durante el tratamiento farmacológico específico Cada 3 meses (o después de cada 2 nuevos ciclos de tratamiento): - NT-proBNP - Troponina T o I Cada 6 meses: - ECG en reposo + ECG Holter - Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i> - Si se dispone de ello: RMC, incluido el RTG y el mapeo T1 Después de la remisión o en estado estable sin tratamiento específico Cada 6 meses: - ECG en reposo - NT-proBNP - Troponina T o I - Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i> Cada 12 meses: - ECG Holter - RMC adicional, incluido RTG y mapeo T1 en caso de sospecha de progresión de la enfermedad debido a los resultados de los biomarcadores séricos y/o la ecocardiografía AC-ATTR Durante el tratamiento farmacológico específico Cada 3-6 meses: - NT-proBNP - Troponina T o I Cada 12 meses: - ECG en reposo + ECG Holter - Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i> - Si se dispone de ello: RMC, incluido el RTG y el mapeo T1 Después de la remisión o en estado estable sin tratamiento específico Cada 6 meses: - ECG en reposo - NT-proBNP - Troponina T o I - Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i> Cada 12 meses: - ECG Holter Cada 12-24 meses: - RMC adicional, incluido RTG y mapeo T1 en caso de sospecha de progresión de la enfermedad debido a los resultados de los biomarcadores séricos y/o la ecocardiografía	- Exploraciones de imagen seriadas mediante ecocardiografía o RMC además de la determinación del BNP/NT-proBNP - Repetición de la ecocardiografía o RMC cada 6-48 meses o cuando haya un deterioro del cuadro clínico - Integración de las exploraciones de imagen y los parámetros de laboratorio indicados - La gammagrafía ósea carece de utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento	— (no hay una definición aceptada de la progresión o la respuesta al tratamiento)	—

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 5.

Trial]]²⁶ y el papel de las diversas dosis de tafamidis cuando los pacientes se enfrentan a la toxicidad económica de este tratamiento.

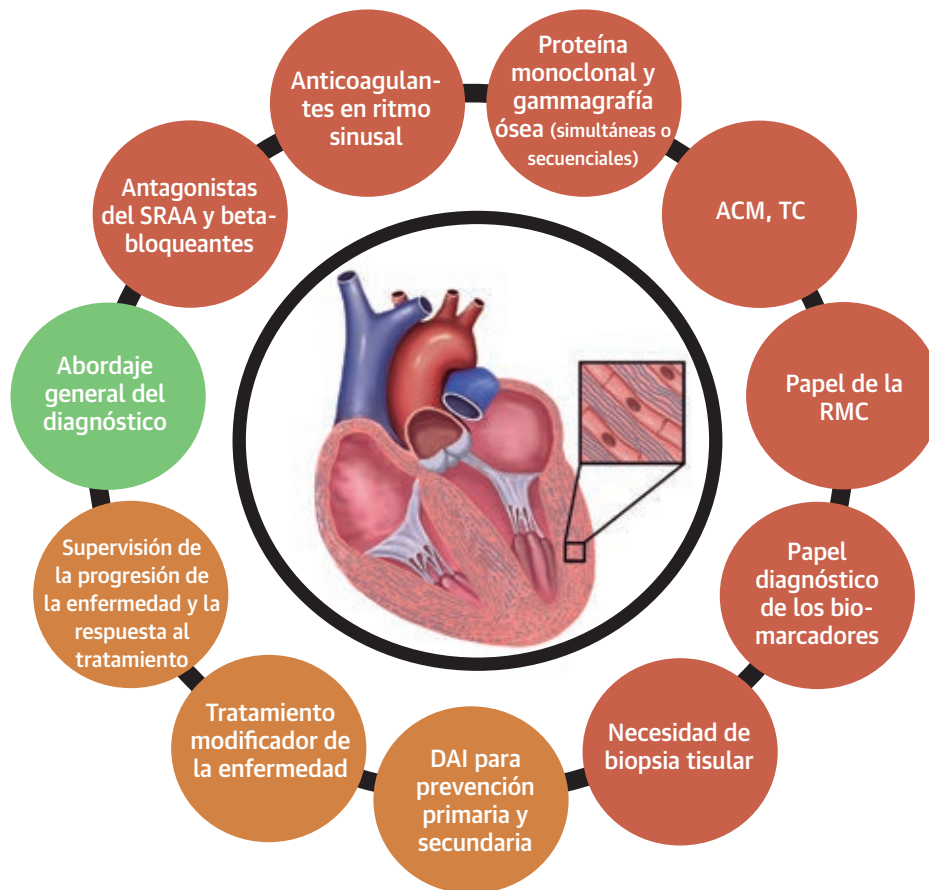
AC-ATTR junto con polineuropatía. Las indicaciones para el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con un fenotipo mixto cardíaco y neurológico se resumen en la **tabla 5**. La declaración de la ESC es la única que incluye un algoritmo claro para la elección de la medicación en estos pacientes. Debe prescribirse tafamidis a los pacientes con una polineuropatía en estadio 1, y patisirán a los pacientes con una polineuropatía en estadio 1 o 2¹. Los demás documentos sugieren de manera general una elección basada en la «accesibilidad

y perfil de efectos secundarios» del fármaco⁶, considerando tan solo el tafamidis y el patisirán (JCS)⁸ o también otros fármacos como el inotersén (AHA)⁶, el diflunisal (CCS/CHFS, AHA)^{4,8} y el galato de epigallocatequina y la doxiciclina (DGK, CCS/CHFS)^{3,4}.

¿CUÁL ES EL GRADO MÍNIMO DE AFECTACIÓN CARDÍACA QUE JUSTIFICA UN TRATAMIENTO?

Según lo indicado en todos los documentos, el tratamiento está indicado cuando hay signos claros de afectación cardíaca en la ecocardiografía o la RMC y cuando los pacientes presentan síntomas que pueden atribuirse a la cardiopatía. Una laguna importante en el conocimiento, que no se aborda en ninguno de los documentos, es la de 2 situaciones

ILUSTRACIÓN CENTRAL Coincidencia entre las guías y áreas de incertidumbre



Zonas grises que resaltan las necesidades insatisfechas en el manejo de la AC

- Incorporación de «señales de alerta» en el algoritmo diagnóstico
- Secuencia de la gammagrafía ósea en relación con el cribado de cadenas ligeras monoclonales para el diagnóstico
- Uso de la RMC para el diagnóstico
- Papel de los biomarcadores en el diagnóstico y la vigilancia
- Cribado de portadores asintomáticos de genes
- Anticoagulación en ausencia de fibrilación auricular
- Bloqueo neurohormonal en el contexto de una fracción de eyección reducida
- Estabilizadores génicos frente a silenciadores génicos para el tratamiento de la AC-ATTRv
- Supervisión de la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad
- Manifestaciones extracardíacas que contraindican los tratamientos avanzados para la IC

Rapezzi C, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(13):1288-1303.

Se resumen las principales cuestiones abiertas acerca del diagnóstico y el manejo de los pacientes con amiloidosis cardíaca (AC). Los correspondientes sectores del círculo se indican en color **verde** (cuando las guías coinciden en esa cuestión concreta), **naranja** (cuando hay una discrepancia leve) o **rojo** (cuando hay un grado moderado de desacuerdo entre las guías). AC-AL = amiloidosis cardíaca de cadena ligera de amiloide; AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante; RMC = resonancia magnética cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; TC = trasplante de corazón; DAI = desfibrilador automático implantable; ACM = asistencia circulatoria mecánica; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TABLA 7. Principales temas evaluados en los 5 documentos y grado de coincidencia o desacuerdo entre ellos

	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Diagnóstico					
Abordaje general del diagnóstico	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Secuencia de la gammagrafía y la evaluación de proteína monoclonal	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Puntuaciones ecocardiográficas	Consideradas, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Consideradas, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Biomarcadores	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	Considerados, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Trazador para la gammagrafía ósea	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
SPECT	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada
Recomendación de la RMC	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Biopsia tisular	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Pruebas genéticas	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Predicción del riesgo y manejo					
Cribado de detección génica en los familiares	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Seguimiento de los portadores de mutaciones	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerado	No considerado	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Estratificación del riesgo en la AC	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerada	No considerada	No considerada	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Fármacos para la IC					
IECA/ARA	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
IRAN	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados
Betabloqueantes	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
ARM	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos

Continúa en la página siguiente

TABLA 7. Continuación					
	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Diuréticos del asa	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Digoxina	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Anticoagulación para la FA	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Anticoagulación en RS	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerada	No considerada	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Cierre de la orejuela de la AI	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Aislamiento de venas pulmonares					
ECG ambulatorio	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerado	No considerado	No considerado
Marcapasos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerado	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
DAI para prevención secundaria	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
DAI para prevención primaria	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
TRC	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Trasplante de corazón	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerado	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerado
Asistencia circulatoria mecánica	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada
Tratamientos modificadores de la enfermedad					
AC-AL	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados
AC-ATTR sin afectación neurológica	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
AC-ATTR junto con PN	Considerados, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos
Grado mínimo de afectación cardíaca para el tratamiento	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Edad o IC avanzada como criterios de exclusión para el tratamiento	No consideradas	No consideradas	No consideradas	No consideradas	No consideradas

Continúa en la página siguiente

TABLA 7. Continuación

	ESC ¹	DGK ²	CCS/CHFS ³	AHA ⁵	JCS ⁶
Tratamiento de los portadores asintomáticos	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos	No considerado	No considerado
Coste del tratamiento modificador de la enfermedad	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado

Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado.

IRAN = inhibidor de receptores de angiotensina y neprilisina; SPECT = tomografía computarizada por emisión monofotónica; otras abreviaturas como en las tablas 1, 3 y 4.

que plantean un verdadero reto, a saber: 1) afectación cardíaca en pacientes asintomáticos; o 2) gammagrafía ósea positiva sin signos claros en la ecocardiografía o la RMC en pacientes que pueden estar sintomáticos o asintomáticos.

¿PUEDEN SER LA EDAD O LA IC AVANZADA CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO?

Según lo indicado en el documento de la ESC, una edad fisiológica de >70 años o una IC avanzada contraindican el autotrasplante de células madre¹. Los demás documentos no mencionan ninguna contraindicación para el tratamiento en función de la edad o la gravedad de la IC excepto por la clase funcional IV o la clase funcional III-IV de la NYHA que contraindican el empleo del tafamidis.

¿CÓMO PODEMOS EVALUAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EL TRATAMIENTO?

Las recomendaciones respecto a la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son sumamente diversas en los distintos documentos (tabla 6), lo cual pone de manifiesto la falta de una evidencia específica. Claramente, la progresión de la enfermedad es una importante «zona gris» y un área de investigación activa.

CONCLUSIONES

La ESC¹, la DGK³, la CCS y la CHFS^{4,5}, la AHA⁶ y la JSC⁸ han proporcionado una guía respecto al diagnóstico y el tratamiento de la AC. Estos documentos proporcionan una guía útil a los clínicos que tratan a pacientes con AC y todos ellos incluyen lo siguiente: 1) un algoritmo para establecer un diagnóstico etiológico definitivo; 2) un énfasis en el diagnóstico no invasivo con el uso combinado de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal; y 3) un algoritmo diagnóstico que describe las indicaciones para el empleo de los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad para la AC sintomática con o sin afectación neurológica. Los documentos pueden diferir por lo que respecta a otros puntos, y muy especialmente en cuanto a: 1) la secuencia óptima

del cribado de detección de la proteína monoclonal y la gammagrafía ósea en el algoritmo diagnóstico; 2) el papel de la ecocardiografía, los biomarcadores y la RMC en el diagnóstico; y 3) las recomendaciones para el uso del tratamiento médico según las guías para la IC con fracción de eyección reducida. Un análisis integrado de los 5 documentos pone de relieve múltiples zonas grises o lagunas del conocimiento, incluidas varias cuestiones relativas al diagnóstico (el papel de los biomarcadores y de la RMC, la secuencia del cribado para detectar una proteína monoclonal y la gammagrafía ósea), la estratificación del riesgo y la individualización del tratamiento, el inicio del tratamiento en los portadores de mutaciones patógenas, la prescripción de anticoagulantes a pacientes en ritmo sinusal y la de fármacos para la insuficiencia cardíaca, los criterios de respuesta (o ausencia de respuesta) a tratamientos modificadores de la enfermedad y el papel del implante de un desfibrilador para la prevención primaria (tabla 7, ilustración central). Un mejor conocimiento de las lagunas existentes y de las necesidades insatisfechas resalta áreas de interés para la futura investigación de las estrategias de diagnóstico y manejo de la AC.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Prof. Rapezzi ha sido conferenciante y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer, Alnylam y Eidos; y ha recibido una subvención de investigación para su centro de Pfizer. El Prof. Emdin y los Drs. Vergaro y Aimo han recibido pagos por consultoría de Pfizer; y su centro ha recibido financiación para ensayos clínicos de Pfizer. El Dr. Sinagra ha sido consultor de Novartis, AstraZeneca, Dompè, Impulse Dynamics y Biotronik; y ha recibido pagos para congresos de Novartis, Bayer, AstraZeneca, Boston Scientific, Vifor Pharma, Menarini y Akcea Therapeutics. El Dr. Merlo ha recibido pagos para congresos de Pfizer y Vifor Pharma; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Pfizer. La Dra. Fontana ha sido consultora de Pfizer, Intellia, Alnylam, Ionis, Janssen, Novo Nordisk y Akcea; y ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer y Eidos. El Dr. Maurer ha recibido las subvenciones del NIH R01HL139671, R21AG058348 y K24AG036778; han recibido pagos por consultoría de Intellia, Novo-Nordisk, Pfizer,

Eidos, Prothena, Akcea y Alnylam; y su centro ha recibido financiación para ensayos clínicos de Pfizer, Prothena, Eidos y Alnylam. El Dr. García-Pavía ha sido conferenciante y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer, Alnylam, Akcea, Neuroimmune y Eidos; y ha recibido una subvención de investigación para su centro de Pfizer. 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 Claudio Rapezzi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ospedale di Cona, Via Aldo Moro 8, 44124 Cona (Ferrara), Italia. Correo electrónico: claudio.rapezzi@unife.it.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:512-526.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
3. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110:479-506.
4. Fine NM, Davis MK, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36:322-334.
5. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFrEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36:159-169.
6. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-e22.
7. Addendum to: Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e10.
8. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020;84:1610-1671.
9. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40:3699-3706.
10. García-Pavía P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:895-905.
11. Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Med*. 2020;27:1806-1815.
12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
13. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:909-920.
14. Arvanitis M, Koch CM, Chan GG, et al. Identification of transthyretin cardiac amyloidosis using serum retinol-binding protein 4 and a clinical prediction model. *JAMA Cardiol*. 2017;2: 305-313.
15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 1 of 2- evidence base and standardized methods of imaging. *J Card Fail*. 2019;25:e1-e39.
16. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 2 of 2- diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Card Fail*. 2019;25:854-865.
17. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:1368-1383.
18. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, et al. Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022859.
19. Cassidy JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med*. 1961;55: 989-994.
20. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63:1285-1288.
21. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018;25:86-92.
22. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*. 2019;26: 128-138.
23. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098.
24. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116: 2420-2426.
25. Witteles RM. Cardiac transplantation and mechanical circulatory support in amyloidosis. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2021;3:516-521.
26. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.

PALABRAS CLAVE amiloidosis cardíaca, diagnóstico, guías, manejo, sociedades científicas

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

COMENTARIO EDITORIAL

La amiloidosis cardiaca: una condición conocida pero poco comprendida

Fernando
Rivera-TheurelFernando Rivera-Theurel, MD^a, Diego H. Delgado, MD^a

La amiloidosis cardiaca (AC) es una patología infiltrativa, subestimada y subdiagnosticada en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca. Su fisiopatología involucra el depósito de fibrillas amiloides en diferentes órganos y sistemas, y su identificación constituye un reto en la práctica clínica habitual. Por esa razón y con el fin de resumir conocimientos actuales y establecer rutas de cribado, diagnóstico y tratamiento, algunas sociedades internacionales han emitido recomendaciones que ayuden al clínico a sospechar, detectar y manejar de forma oportuna esta patología¹.

En contexto al artículo presentado por Rapezzi y cols.¹, esta revisión tiene como objetivo revisar y contraponer el posicionamiento al respecto de la AC de distintas sociedades médicas incluyendo la *European Society of Cardiology* (ESC)²; la *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* (DGK)³; la *Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society* (CCS/CHFS)⁴; la *American Heart Association* (AHA)⁵; y la *Japanese Circulation Society* (JCS)⁶.

Dichas guías proponen rutas diagnósticas accesibles y poco invasivas que se resumen en un esquema de tres pasos: sospecha, diagnóstico definitivo e identificación del subtipo de AC: hereditaria (ATTRv-CA), tipo salvaje (ATTRwt-CA), de cadenas ligeras (AL-CA) o gammapatías de significado incierto^{2,4-6}.

En un esfuerzo de resolver las preguntas más relevantes en el contexto clínico de AC, los autores nos guían en su artículo evidenciando como las distintas sociedades abordan estos diferentes aspectos¹. Como punto de partida inicial, la sospecha clínica empieza al detectarse "señales de alarma" sugerentes de AC; estas se dividen en extra-cardíacas (ej. afectación tendinosa, de nervios periféricos y renal) y cardíacas (ej. QRS de bajo voltaje a pesar de engrosamiento de la pared ventricular, deformación apical preservada a pesar de la reducción en los segmentos basales; u ondas Q sin evidencia de un infarto previo)⁷. Algunas sociedades (ESC y DGK) recomiendan la evaluación de pacientes con grosor de la pared ventricular izquierda >12 mm con la presencia de al menos una

"señal de alarma"^{2,3}. Esto difiere de las recomendaciones de la CCS/CHFS y la AHA^{4,5} donde se recomienda la evaluación en pacientes con insuficiencia cardíaca y presencia de algunas señales de alarma. Sin embargo, se desconoce cómo estas "señales de alarma" deben ser utilizadas, priorizadas y combinadas para el cribado de AC en población con baja prevalencia. Además, se requiere más evidencia para entender el rol y rendimiento individual o combinado de las mismas.

Una vez establecida la sospecha clínica, se recomienda realizar la medición de proteínas monoclonales y la gammagrafía ósea con pirofosfato o bifosfonato, con la posibilidad de realizar un estudio histológico⁸. Las guías alemanas difieren de las otras guías ya que contemplan múltiples caminos diagnósticos incluyendo el uso de resonancia magnética nuclear (RMN) asociada a la biopsia endo-miocrárdica para identificar el subtipo de AC³.

Por otra parte, la AHA y la CCS/CHFS recomiendan realizar de forma simultánea la búsqueda de proteínas monoclonales y la gammagrafía ósea, ya que la gammagrafía se debe interpretar con respecto a la presencia o ausencia de proteínas monoclonales, y si existe AC de cadenas ligeras es fundamental no retrasar el manejo⁶.

En la revisión de Rapezzi y cols., se establece a la ecocardiografía como una herramienta principal para el cribado por su alta disponibilidad y capacidad para detectar múltiples "señales de alarma"^{1,3}. Además, nos puede ayudar a distinguir la AC de otras cardiomiopatías con fenotipo hipertrófico, aunque no podrá diferenciar entre la AC de cadenas ligeras de la AC-ATTR⁵. Las guías proponen utilizar todas las técnicas ecocardiográficas disponibles para la evaluación de AC^{3,4,6}. Como primer intento de estandarizar los hallazgos ecocardiográficos, la ESC propone un puntaje (IWT score) como herramienta diagnóstica. En el cual un valor de 8 o mayor puede ser diagnóstico de AC-ATTR incluso cuando las proteínas monoclonales sean negativas; se tenga una gammagrafía ósea positiva (Puntaje Perugini 2-3) o; cuando una biopsia periférica demuestre depósito amiloide².

^aDivision of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario Canada

Una de las preguntas que establecen los autores que aún es un tema controversial en todas las guías analizadas¹, es el uso de biomarcadores (Pro-BNP o TPI). Aunque valores normales prácticamente excluyen el diagnóstico de AC, la elevación de estos valores no es un dato específico, ya que pueden elevarse por otras cardiomiopatías⁶.

Otro punto en discusión es el rol de la RMN, donde se establece su alta sensibilidad para detectar compromiso cardíaco, pero no distingue entre los subtipos de AC⁹. En los algoritmos de la AHA, CCS/CHFS y la JCS, la RMN no es una parte esencial del diagnóstico⁴⁻⁶. Sin embargo, se recomienda cuando tengamos: 1) gammagrafía negativa y proteínas monoclonales negativas con sospecha clínica alta; 2) gammagrafía negativa y proteínas monoclonales positivas. En estos casos una RMN negativa hace poco probable el diagnóstico de AC y podría evitar el estudio histológico². Además, la RMN se recomienda cuando la gammagrafía sea negativa como en algunos casos de mutaciones específicas de AC hereditaria (ej. p.Phe84Leu, p.Ser97Tyr)².

El análisis histológico por biopsia tisular es necesario en la detección de amiloidosis de cadenas ligeras o si hay sospecha clínica alta de AC pese a un resultado negativo o inconcluso de la gammagrafía ósea (Puntaje Perugini 1)². El sitio de elección para la biopsia tisular puede no ser exclusivo del tejido endo-miocárdico, ya que se puede utilizar la biopsia de tejido adiposo, biopsia renal (en pacientes con sospecha de amiloidosis renal) o médula ósea^{4,5}.

Una vez establecido el diagnóstico de AC, se recomienda realizar la evaluación genética sin importar la edad del paciente para buscar la mutación del gen TTR y así distinguir la AC hereditaria del tipo salvaje¹. Esta búsqueda debe ser priorizada en familiares de primer grado y posiblemente otros familiares de pacientes con AC hereditaria, con el fin de determinar el estado de portador de alguna mutación²⁻⁶. Sin embargo, no se recomienda en menores de edad, pero sí en adultos jóvenes cuando los resultados puedan guiar la planificación reproductiva^{2,5}. El cribado clínico en familiares de pacientes con AC hereditaria se recomienda 10 años previos a la presentación clínica del paciente afectado o cuando se presenten datos compatibles con AC². Uno de los problemas al detectar portadores asintomáticos del gen ATTR, es que aún desconocemos los métodos ideales de seguimiento o el momento de inicio del tratamiento farmacológico.

La estratificación de riesgo es abordada sistemáticamente por la ESC, en la cual se tienen 2 puntajes para amiloidosis de cadenas ligeras, 1 para AC salvaje y 2 para la AC hereditaria. Sin embargo, aún existe una brecha en el conocimiento para seleccionar el puntaje adecuado y la relación con las estrategias de tratamiento².

Con respecto al manejo de la AC, los autores analizan el manejo definitivo con medicamentos modificadores de

la enfermedad, el manejo de complicaciones y el rol del bloqueo neuro-hormonal¹. Actualmente contamos con opciones terapéuticas que han demostrado potencial para manejar efectivamente las secuelas cardíacas y neurológicas. Sin embargo, su costo es muy alto, además que los criterios de prescripción y reembolso no están completamente claros¹⁰.

El rol del bloqueo neuro-hormonal es un tema en discusión debido a la poca tolerancia y a la falta de evidencia con respecto a su beneficio¹. El consenso general sugiere el usar cautelosamente o incluso evitar los IECAS o bloqueadores del receptor de angiotensina, debido al riesgo de hipotensión y poca tolerancia^{5,6}. Por su parte, los beta-bloqueadores se consideran contraindicados en estos pacientes debido a su falta de beneficio en la sobrevida, calidad de vida, y efectos adversos (ej. hipotensión, hipo perfusión coronaria, disminución del gasto cardíaco o alteraciones en la conducción eléctrica)³. Incluso se ha sugerido que pueden afectar la sobrevida de los pacientes con AC¹¹.

En estudios retrospectivos, la digoxina ha demostrado beneficio en el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular, además de ser segura, siempre y se utilice en pequeñas dosis y con monitorización cercana¹². Las guías con respecto a la digoxina recomiendan evitar su uso^{2,6} o usarla de forma cuidadosa²⁻⁵.

Un punto donde las guías internacionales concuerdan es el uso de anticoagulación en fibrilación o flutter auricular con ATTR-AC²⁻⁵, debido al alto riesgo de trombosis auricular izquierda no capturada de forma adecuada con el puntaje CHA₂DS₂-VASc¹³. La CCS/CHFS recomienda los anticoagulantes orales directos en ausencia de contraindicaciones⁴, aunque se requiere mayor evidencia para sustentar su uso. Incluso, se recomienda anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal debido al riesgo de trombosis auricular izquierda^{2,5,14}. La oclusión de la orejuela izquierda se considera cuando el riesgo hemorrágico alto contraindique la anticoagulación⁵. El consenso de las guías acuerda que en todo paciente considerado para cardioversión eléctrica se realice ecocardiografía transesofágica para descartar trombosis auricular³⁻⁵.

Las arritmias auriculares y los trastornos de conducción son altamente prevalentes en estos pacientes. Debido a esto, la ESC recomienda la monitorización electrocardiográfica ambulatoria anual, sin importar su situación clínica o tratamiento². La monitorización ayudará a detectar arritmias subclínicas y a entender la correlación sintomática de estas condiciones⁶. En AL-CA la DGK recomienda el Holter cada 6 meses o cada 12 meses en caso de estabilidad clínica³. El uso de ECG y monitorización ambulatoria con ECG es necesaria cuando los pacientes presenten nuevos síntomas, como vértigo, síncope o palpitaciones³.

Con respecto al uso de dispositivos implantables (ej. marcapasos, re-sincronizadores y desfibriladores) los

autores recomiendan seguir las indicaciones estándares sin importar la expectativa de vida del paciente, ya que no contamos con evidencia de estudios controlados en estos pacientes¹⁻⁶.

El trasplante cardíaco en ATTR-CA debe ser considerado cuando no exista enfermedad extra-cardíaca significativa y en pacientes con AL-CA se podría considerar para permitir una estrategia de trasplante autólogo de células madre si existe enfermedad cardíaca importante^{3,4}. El uso de terapias de apoyo circulatorio como puente al trasplante cardíaco no es ideal, debido a la fisiopatología restrictiva de la AC y su uso requiere mayor investigación⁴.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad comprenden medicamentos que bloquean o disminuyen la deposición amiloide en los tejidos. La elección se realiza dependiendo del subtipo de AC, además de los sistemas involucrados (ej. cardíaco, neurológico o ambos). En su revisión Rapezzi y cols.¹, justifican su uso cuando exista evidencia clara de involucro cardíaco en el ecocardiograma o RMN²⁻⁶.

Actualmente, tafamidis es el único medicamento modificador aprobado para la AC (hereditaria o salvaje) sin compromiso neurológico²⁻⁶. La ESC recomienda su uso sin importar la clase funcional², mientras que la AHA lo recomienda en NYHA I-III⁵; y la CCS/CHFS y DGK en NYHA I-II^{3,4}. Una de las mayores limitantes del uso de tafamidis es el costo y la falta de evidencia en clase funcional NYHA IV¹⁵. Cuando existen fenotipos mixtos (afección cardíaca y neurológica), se podrá recomendar tafamidis, mientras que con polineuropatía más avanzada se recomienda el uso de patisiran². Otros medicamentos que se

pueden utilizar incluyen el: inotersen⁵, diflunisal^{4,5} y doxiciclina con epigallocatequina gallato^{3,4}. Hay que tomar en cuenta que la elección de estos medicamentos depende de su accesibilidad, disponibilidad y efectos adversos⁵.

Rapezzi y cols., establecen algunas preguntas que aún se encuentran por resolver en relación con estas terapias; incluyendo su uso en pacientes asintomáticos con afección cardíaca o pacientes con gammagrafía ósea positiva sin datos de afección cardíaca en el ecocardiograma o RMN¹. Una de las cuestiones que requiere mayor investigación es la progresión y respuesta al tratamiento, ya que existe mucha variabilidad entre las guías y sus recomendaciones.

La amiloidosis cardíaca es un área relativamente nueva de investigación, y aunque la evidencia va aportando más piezas al rompecabezas que representa esta patología, se requiere un esfuerzo multidisciplinario internacional para poder realizar un consenso que nos ayude a aclarar los puntos que Rapezzi y cols., han demostrado que las guías internacionales difieren o no existe un consenso: 1) la secuencia y uso de métodos diagnósticos; 2) el rol del bloqueo neuro-hormonal y; 3) el manejo definitivo con terapias modificadoras de la enfermedad¹.

En conclusión, el análisis realizado por Rapezzi y cols.¹ de las guías internacionales nos proporciona recomendaciones útiles para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Y además se enfatizan las múltiples áreas donde se requiere mayor evidencia de estudios clínicos controlados para poder emitir recomendaciones que puedan ofrecer un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes con amiloidosis cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Rapezzi, C., Aimo, A., Serenelli, M., Barison, A., Vergaro, G., Passino, C., Panichella, G., Sinagra, G., Merlo, M., Fontana, M., Gillmore, J., Quarta, C. C., Maurer, M. S., Kittleson, M. M., Garcia-Pavia, P., & Emdin, M. (2022). Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 79(13), 1288-1303
- Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I., Caforio, A. L. P., Damy, T., Eriksson, U., Fontana, M., Gillmore, J. D., Gonzalez-Lopez, E., Grogan, M., Heymans, S., Imazio, M., Kindermann, I., Kristen, A. V., Maurer, M. S., . . . Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Journal of Heart Failure*, 23(4), 512-526
- Yilmaz, A., Bauersachs, J., Bengel, F., Büchel, R., Kindermann, I., Klingel, K., Knebel, F., Meder, B., Morbach, C., Nagel, E., Schulze-Bahr, E., aus dem Siepen, F., & Frey, N. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*, 110(4), 479-506
- Fine, N. M., Davis, M. K., Anderson, K., Delgado, D. H., Giraldeau, G., Kitchlu, A., Massie, R., Narayan, J., Swiggum, E., Venner, C. P., Ducharme, A., Galant, N. J., Hahn, C., Howlett, J. G., Mielniczuk, L., Parent, M.-C., Reece, D., Royal, V., Toma, M., . . . Zieroth, S. (2020). Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(3), 322-334.
- Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., Nair, A. P., Nativi-Nicolau, J., & Ruberg, F. L. (2020). Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(1), e7-e22
- Kitaoka, H., Izumi, C., Izumiya, Y., Inomata, T., Ueda, M., Kubo, T., Koyama, J., Sano, M., Sekijima, Y., Tahara, N., Tsukada, N., Tsujita, K., Tsutsui, H., Tomita, T., Amano, M., Endo, J., Okada, A., Oda, S., Takashio, S., . . . on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working, G. (2020). JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circulation Journal*, 84(9), 1610-1671
- Vergaro, G., Aimo, A., Barison, A., Genovesi, D., Buda, G., Passino, C., & Emdin, M. (2020). Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol*, 27(17), 1806-1815
- Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W. J. M., Rezak, T., Fontana, M., Palladini, G., . . . Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404-2412
- Dorbala, S., Cuddy, S., & Falk, R. H. (2020). How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13(6), 1368-1383.
- Emdin, M., Aimo, A., Rapezzi, C., Fontana, M., Perfetto, F., Seferović, P. M., Barison, A., Castiglione, V., Vergaro, G., Giannoni, A., Passino, C., & Merlini, G. (2019). Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *European Heart Journal*, 40(45), 3699-3706
- Cheng, R. K., Vasbinder, A., Levy, W. C., Goyal, P., Griffin, J. M., Leedy, D. J., & Maurer, M. S.

- (2021). Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*, 10(24), e022859.
- 12.** Muchtar, E., Gertz, M. A., Kumar, S. K., Lin, G., Boilson, B., Clavell, A., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Kapoor, P., Dingli, D., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., & Grogan, M. (2018). Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*, 25(2), 86-92.
- 13.** Sanchis, K., Cariou, E., Colombat, M., Ribes, D., Huart, A., Cintas, P., Fournier, P., Rollin, A., Carrié, D., Galinier, M., Maury, P., Duparc, A., & Lairez, O. (2019). Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*, 26(3), 128-138.
- 14.** Feng, D., Edwards, W. D., Oh, J. K., Chandrasekaran, K., Grogan, M., Martinez, M. W., Syed, I. I., Hughes, D. A., Lust, J. A., Jaffe, A. S., Gertz, M. A., & Klarich, K. W. (2007). Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 116(21), 2420-2426.
- 15.** Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., . . . Rapezzi, C. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007-1016.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Tendencias en la forma de presentación, el manejo y los resultados clínicos en el IAMCEST en pacientes con COVID-19



Santiago Garcia, MD,^{a,b} Payam Dehghani, MD,^c Larissa Stanberry, PhD,^a Cindy Grines, MD,^{d,e} Rajan A.G. Patel, MD,^f Keshav R. Nayak, MD,^g Avneet Singh, MD,^h Wah Wah Htun, MD,ⁱ Ameer Kabour, MD,^j Nima Ghasemzadeh, MD,^k Cristina Sanina, MD,^l Joseph Aragon, MD,^m M. Chadi Alraies, MD,ⁿ Catherine Benziger, MD,^o Brynn Okeson, MS,^a Ross Garberich, MS,^a Frederick G. Welt, MD,^{p,q} Laura Davidson, MD,^r Abdul Moiz Hafiz, MD,^s Deepak Acharya, MD,^t Jay Stone, MD,^u Aditya Mehra, MD,^v Shy Amlani, MD,^w Ehtisham Mahmud, MD,^x Jay Giri, MD,^y Mehmet Yildiz, MD,^b Timothy D. Henry, MD^b

RESUMEN

ANTECEDENTES Anteriormente hemos descrito una mortalidad intrahospitalaria elevada en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en pacientes con COVID-19 tratados en la fase inicial de la pandemia.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue describir las tendencias de los pacientes con COVID-19 y un IAMCEST durante el curso de la pandemia.

MÉTODOS El registro NACMI (*North American COVID-19 STEMI*) es un registro multicéntrico, observacional, prospectivo e iniciado por los investigadores, en el que se incluye a pacientes con IAMCEST hospitalizados por una infección de COVID-19 confirmada o sospechada en Norteamérica. Hemos comparado las tendencias existentes en las características clínicas, el manejo y los resultados clínicos en los pacientes tratados en el primer año de la pandemia (enero de 2020 a diciembre de 2020) con las de los pacientes tratados en el segundo año (enero de 2021 a diciembre de 2021).

RESULTADOS En el presente análisis se incluyó a un total de 586 pacientes con IAMCEST positivos para la COVID-19; 227 fueron tratados en el año 2020 y 359 lo fueron en el año 2021. Las características de los pacientes variaron a lo largo del tiempo. En comparación con el año 2020, la proporción de pacientes caucásicos fue mayor (58% frente a 39%; $p < 0,001$), la forma de presentación clínica inicial fue con más frecuencia la de síntomas isquémicos típicos (59% frente a 51%; $p = 0,04$) y fue menos probable que los pacientes estuvieran en *shock* antes de la ICP (13% frente a 18%; $p = 0,07$) o que tuvieran manifestaciones pulmonares (33% frente a 47%; $p = 0,001$) en el año 2021. La mortalidad intrahospitalaria se redujo del 33% (año 2020) al 23% (año 2021) ($p = 0,008$). En el año 2021, ninguno de los 22 pacientes vacunados falleció en el hospital, mientras que se registró la muerte intrahospitalaria de 37 (22%) pacientes no vacunados ($p = 0,009$).

CONCLUSIONES Se han producido cambios significativos en las características clínicas y los resultados clínicos de los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 durante el curso de la pandemia. (J Am Coll Cardiol 2022;79:2236-2244) © 2022 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

^a Minneapolis Heart Institute Foundation, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; ^b The Carl and Edyth Lindner Center for Research and Education, The Christ Hospital, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos; ^c Prairie Vascular Research Inc, Regina, Saskatchewan, Canadá; ^d Northside Cardiovascular Institute, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^e Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Washington, DC, Estados Unidos; ^f Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana,

La infección de COVID-19 aumenta significativamente el riesgo de complicaciones tromboembólicas tanto arteriales como venosas¹. El riesgo de infarto de miocardio (IM) aumenta al doble en el plazo de una semana tras el establecimiento de un diagnóstico de COVID-19 y se asocia a una mayor probabilidad de mortalidad^{2,3}. Los pacientes que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y COVID-19 constituyen un subgrupo de alto riesgo, con unas características clínicas distintivas, entre las que se encuentra el predominio de minorías étnicas, la forma de presentación intrahospitalaria, el *shock* cardiogénico y una mortalidad intrahospitalaria muy elevada⁴⁻⁷.

A pesar del aumento del número de casos de COVID-19 a nivel mundial, se han conseguido avances importantes tanto en la prevención como en el manejo de la enfermedad durante el curso de la pandemia, y ello ha contribuido a producir una notable reducción de la mortalidad en determinados países⁸⁻¹⁰. Anteriormente hemos descrito una mortalidad intrahospitalaria muy elevada (33%) en los pacientes con IAMCEST y COVID-19 tratados en Norteamérica durante la fase inicial de la pandemia⁴.

El objetivo de la presente investigación es examinar las tendencias en las características clínicas, los tratamientos y los resultados clínicos en los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 utilizando los datos del registro NACMI (*North American COVID-19 Myocardial Infarction*).

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El NACMI es un registro prospectivo, observacional, multicéntrico e iniciado por los investigadores, en el que se incluye a pacientes con IAMCEST hospitalizados que tienen una infección de COVID-19 confirmada o sospechada de Norteamérica. An-

teriormente se ha publicado una descripción detallada del diseño del estudio^{4,11}. Un total de 64 centros fueron aprobados por los comités de ética de investigación locales (12 centros en Canadá y 52 en los Estados Unidos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. El registro NACMI incluyó 3 grupos de pacientes con IAMCEST (grupo positivo para la COVID-19, grupo contemporáneo negativo para la COVID-19 y un grupo de control histórico). El presente análisis de las tendencias se ha centrado en el grupo positivo para la COVID-19 y en el grupo contemporáneo negativo para la COVID-19. El grupo positivo para la COVID-19 lo formaron pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con: 1) una elevación del segmento ST en al menos 2 derivaciones contiguas (o un bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición); 2) un correlato clínico de la isquemia miocárdica (por ejemplo, dolor torácico, disnea, parada cardíaca, *shock*, ventilación mecánica); y 3) positividad para la COVID-19 en cualquiera de las pruebas comercializadas durante la hospitalización índice por IAMCEST o en las 4 semanas anteriores a ella.

El grupo negativo para la COVID-19 lo formaron pacientes adultos con IAMCEST en los que se sospechó la positividad en el momento de la presentación inicial pero luego dieron un resultado negativo para la infección de COVID-19 (personas en investigación [PEI]). La definición de PEI se dejó al criterio de cada hospital local, pero en general incluyó una combinación de posibles signos y síntomas de COVID-19 (fiebre o síntomas respiratorios como tos, dificultad respiratoria, dolor de garganta) o contacto con un caso confirmado o un grupo de casos de sospecha de COVID-19. Con los avances en las pruebas rápidas de la COVID-19 y la simplificación de los protocolos para el IAMCEST, preveíamos que la designación de PEI pasaría a tener menor relevancia en el año 2021,

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ICP = intervención coronaria percutánea

IM = infarto de miocardio

Estados Unidos; ^g Department of Cardiology Scripps Mercy Hospital, San Diego, California, Estados Unidos; ^h North Shore University Hospital and Long Island Jewish Medical Center (NS/LIJ), Zucker School of Medicine at Hofstra, Queens, Nueva York, Estados Unidos; ⁱ Gundersen Health System, La Crosse, Wisconsin, Estados Unidos; ^j Mercy St. Vincent's Medical Center, Toledo, Ohio, Estados Unidos; ^k Georgia Heart Institute, Northeast Georgia Medical Center, Gainesville, Georgia, Estados Unidos; ^l Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^m Santa Barbara Cottage Hospital, Santa Barbara, California, Estados Unidos; ⁿ Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, Estados Unidos; ^o Essentia Health, Duluth, Minnesota, Estados Unidos; ^p American College of Cardiology Interventional Cardiology Section Leadership Council, Washington, DC, Estados Unidos; ^q University of Utah Health Sciences, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos; ^r Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^s Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois, Estados Unidos; ^t University of Arizona Sarver Heart Center, Tucson, Arizona, Estados Unidos; ^u Community Medical Center (RWJ Barnabas Health), Toms River, New Jersey, Estados Unidos; ^v Jersey Shore University Medical Center, Hackensack Meridian Health, Neptune, New Jersey, Estados Unidos; ^w William Osler Health System-Brampton, Brampton, Ontario, Canadá; ^x University of California, San Diego, Sulpizio Cardiovascular Center, La Jolla, California, Estados Unidos; y ^y University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, 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 16 de marzo de 2022; aceptado el 22 de marzo de 2022.

TABLA 1. Tendencias en las características iniciales y las manifestaciones clínicas en el momento de la presentación inicial

	Año 2020 (n = 227)	Año 2021 (n = 359)	Valor de p ^a
Edad < 66 años	126 (56,0)	201 (56,0)	0,9
Sexo masculino	163 (72,0)	268 (75,0)	0,4
Antecedentes de EC	51 (24,0)	88 (28,0)	0,3
No caucásicos	137 (61,0)	142 (42,0)	< 0,001
Dislipidemia	98 (45,0)	145 (46,0)	0,9
Diabetes mellitus	102 (46,0)	135 (42,0)	0,4
IMC, kg/m ²	29 ± 8	27 ± 10	0,5
Sobrepeso/obesidad	156 (72,0)	253 (77,0)	0,2
Hipertensión	165 (74,0)	223 (65,0)	0,025
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	33 (16,0)	51 (16,0)	0,9
Ácido acetilsalicílico al ingreso	88 (39,0)	127 (35,0)	0,4
Estatina al ingreso	88 (39,0)	123 (34,0)	0,3
FRCV ≥ 3	43 (19,0)	77 (21,0)	0,5
Síntomas en la presentación clínica inicial			
Disnea	126 (56,0)	152 (42,0)	0,002
Dolor torácico	115 (51,0)	212 (59,0)	0,046
Síncope	6 (2,6)	16 (4,5)	0,3
Infiltrados	106 (47,0)	120 (33,0)	0,001
Parada cardíaca antes de la ICP	23 (11,0)	24 (7,9)	0,2
Shock antes de la ICP	37 (18,0)	38 (13,0)	0,079
Fracción de eyección, %	43 (35, 55)	45 (34, 55)	0,5
Presentación inicial del IM en el hospital	13 (5,7)	26 (7,4)	0,4

Los valores se expresan en forma de n (%), media ± DE o mediana (percentil 25, percentil 75). ^a Sin ajuste por comparaciones múltiples.

IMC = índice de masa corporal; EC = enfermedad coronaria; FRCV = factores de riesgo cardiovascular; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea.

pero presentamos esta información para que sirva de grupo de referencia en la comparación de las tendencias.

El NACMI se estableció a comienzos del 2020 antes de la comercialización de las vacunas contra la COVID-19^{12,13}. Por consiguiente, no se incluyó de manera sistemática en el registro la información sobre la vacunación recibida. Sin embargo, una vez que se comercializaron las vacunas en Norteamérica en 2021, se modificó el protocolo inicial para incluir la información sobre la vacunación recibida, incluido el tipo de vacuna y la fecha de administración. La modificación del protocolo ha sido aprobada por 20 de los centros de reclutamiento de pacientes en el momento de realizar esta publicación.

VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL. La variable de valoración principal para este análisis fue la mortalidad intrahospitalaria. Se evaluó como variable de valoración secundaria la combinación de la muerte durante la hospitalización, el ictus y el reinfarto. Los eventos no mortales se definieron con el empleo de las definiciones del *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR Cath PCI Registry versión 4.4).

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Utilizamos formularios de recogida de datos estandarizados, tomando como modelo las definiciones del *American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry*, y una aplicación segura a través de Internet (REDCap, *Research Electronic Data Capture*) para la captura de los datos. El centro de coordinación de datos de la *Minneapolis Heart Institute Foundation* tuvo pleno acceso a la base de datos y llevó a cabo el análisis estadístico. El protocolo fue aprobado por cada uno de los comités de ética de investigación locales. Se eximió al estudio de la necesidad de un consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables discretas se resumen mediante número (%) y las variables continuas con la media ± DE si tienen una distribución simétrica o con la mediana (percentil 25, percentil 75) si tienen una distribución asimétrica.

Se dividió a los pacientes positivos para la COVID-19 en 2 grupos según el año de aparición del IAMCEST durante la pandemia, es decir, grupo del año 2020 entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2020; y grupo del año 2021 entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de diciembre del 2021. Estos periodos coincidieron con la introducción comercial de las vacunas contra la COVID-19 en Norteamérica. Se compararon las características demográficas, clínicas y de evolución clínica de los dos grupos con la prueba de X² de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con la prueba de t de Student o la prueba de suma de rango de Wilcoxon para las variables continuas, según correspondiera.

Dada la duración relativamente corta de la hospitalización, la mortalidad intrahospitalaria se ha modelizado como variable binaria, y el riesgo relativo de muerte para el año 2021 frente al año 2020 se calcula mediante una regresión de Poisson robusta multivariable, con un log-vínculo canónico y un estimador en *sandwich* robusto de la varianza para tener en cuenta la sobredispersión de los datos. Las covariables del modelo incluyen las siguientes: edad, IMC, sexo, raza, diabetes, signos anormales en la radiografía de tórax y *shock* previo a la intervención coronaria percutánea (ICP). Más concretamente, la edad se registró inicialmente como una variable con 5 categorías y se dicotomizó luego como < 66 o ≥ 66 años; y las categorías de IMC se definieron como presencia o no de sobrepeso/obesidad según la definición de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Además, se define un índice de estimación indirecta de la comorbilidad para capturar las enfermedades/trastornos cardiovasculares preexistentes de la siguiente forma: suma de los indicadores de hipertensión y antecedentes de ICP, IM, cirugía de bypass arterial coronario, ictus o ICC para cada paciente, que se dicotomiza en función de la presencia de ≥ 3 trastornos preexistentes. La elección de las variables

y categorías a utilizar en el modelo se basa en la literatura existente, un análisis exploratorio de los datos, el tamaño muestral y el número de consideraciones de eventos adversos^{4,14}.

Los parámetros del modelo se calcularon primero a partir de los datos completos, luego utilizando datos imputados para los valores no disponibles, aplicando una aproximación mediante las medianas de la muestra que, en el caso de las variables cualitativas, corresponden a la imputación con la categoría de mayor prevalencia. Las estimaciones del modelo se presentan con los correspondientes IC del 95% y valores de p.

Se dispone de datos sobre la vacuna contra la COVID-19 de 420 (71%) de los pacientes del estudio, incluidos 193 pacientes de la cohorte del año 2021 (54%). De estos 193 pacientes, tan solo 22 (11%) habían sido vacunados contra la COVID-19 y 171 no habían sido vacunados. Estos datos se describen tan solo mediante resúmenes, como en el texto anterior; debido a que el número nulo de eventos adversos no permitía elaborar un modelo multivariante.

Los datos se analizaron con el programa R versión 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing) en el entorno de RStudio versión 2021.09.1 (RStudio, PBC).

RESULTADOS

En el presente análisis se incluyó a un total de 586 pacientes positivos para la COVID-19 con IAMCEST; 227 tratados en el año 2020 (Estados Unidos: 93%; Canadá:

	Año 2020 (n=227)	Año 2021 (n=359)	Valor de p ^a
Sin coronariografía	52 (23,0)	49 (14,0)	0,004
Pacientes a los que se practicó una coronariografía invasiva, n=485			
Estrategia de reperfusión	175	310	0,7
CABG	3 (1,7)	5 (1,6)	
ICP facilitada/de rescate	7 (4,0)	11 (3,5)	
Tratamiento médico	34 (19,0)	78 (25,0)	
ICP primaria	125 (71,0)	206 (66,0)	
Trombolíticos	6 (3,4)	10 (3,2)	
EC multivaso	69 (49,0)	111 (49,0)	0,9
ICP primaria (supervivencia hasta el alta hospitalaria y disponibilidad de datos completos de tratamiento antiagregante plaquetario)	89 (73,0)	144 (73,0)	0,45
Clopidogrel	31 (34,0)	39 (27,0)	
Prasugrel	10 (11,0)	12 (8,0)	
Ticagrelor	48 (53,0)	93 (64,0)	

Los valores corresponden a n (%) o n. ^a Sin ajuste por comparaciones múltiples.
CABG = cirugía de bypass arterial coronario; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

7%) y 359 tratados en el año 2021 (Estados Unidos: 91%; Canadá: 9%). En la **tabla 1** se presentan las características iniciales y las manifestaciones clínicas en el momento de la presentación inicial. Se produjeron cambios significativos en las características de los pacientes a lo largo del tiempo. En comparación con los pacientes trata-

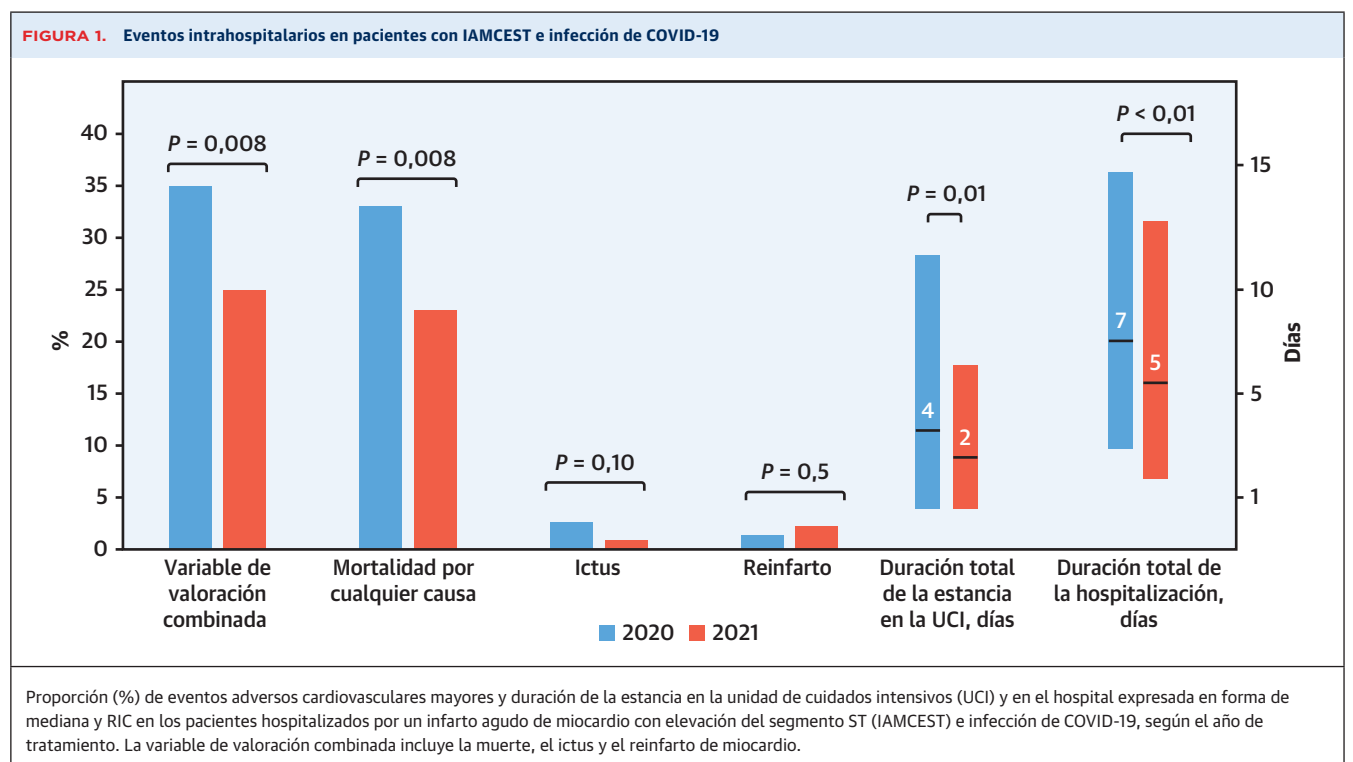


TABLA 3. Riesgos relativos estimados de mortalidad intrahospitalaria

	RR	IC del 95% Límite inferior	IC del 95% Límite superior	Valor de p ^a
2021	0,751	0,534	1,055	0,101
Infiltrados en la radiografía de tórax	1,721	1,224	2,434	0,002
Edad ≥ 66 años	1,802	1,272	2,565	0,001
Sexo masculino	1,089	0,757	1,589	0,652
Sobrepeso/obesidad	1,069	0,737	1,585	0,731
Afroamericanos	1,060	0,635	1,716	0,817
Asiáticos	1,176	0,555	2,229	0,645
Hispanos	1,115	0,704	1,726	0,632
Nativos norteamericanos	1,386	0,307	4,088	0,608
Otros orígenes étnicos	1,219	0,631	2,168	0,527
Shock antes de la ICP	2,762	1,928	3,911	0,000
Diabetes	1,342	0,957	1,886	0,089
FRCV ≥ 3	1,098	0,718	1,642	0,656

Las categorías iniciales son las siguientes: año 2020, ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax, edad < 66 años, sexo femenino, categoría de IMC de ausencia de sobrepeso/obesidad, raza caucásica, ausencia de shock antes de la ICP, ausencia de diabetes, FRCV < 2. ^a sin ajuste por comparaciones múltiples.

RR = riesgo relativo; otras abreviaturas como en la tabla 1.

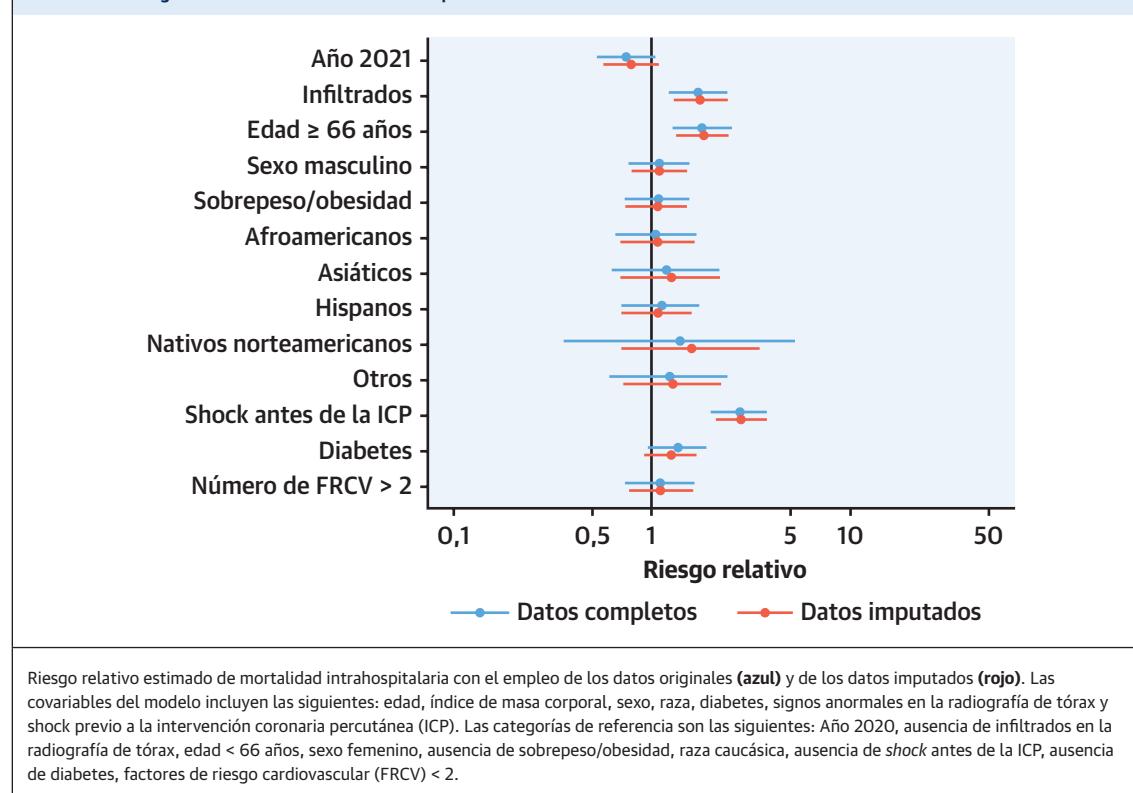
dos en el año 2020, los tratados en el año 2021 tenían una mayor probabilidad de ser caucásicos (58% frente a 39%; $p < 0,001$), era más probable que tuvieron dolor torácico en la presentación inicial (59% frente a 51%;

$p = 0,04$) en vez de disnea (42% frente a 56%; $p = 0,002$), y era menos probable que presentaran un shock antes de la ICP (13% frente a 18%; $p = 0,07$) o que tuvieran infiltrados en la radiografía de tórax (33% frente a 47%; $p = 0,001$).

CORONARIOGRAFÍA INVASIVA, ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN Y TIEMPOS DE TRATAMIENTO.

El uso de la coronariografía invasiva aumentó a lo largo del tiempo, pasando del 77% en el 2020 al 86% en el 2021 ($p = 0,004$). En los pacientes a los que se practicó una coronariografía invasiva, las estrategias de revascularización empleadas fueron las que se enumeran en la tabla 2. La ICP (tanto la ICP primaria como la facilitada/de rescate) fue el método de revascularización utilizado de manera predominante, en > 70% de los casos, sin que hubiera diferencias significativas entre el año 2020 y el año 2021. El uso de fármacos trombolíticos y de cirugía de bypass arterial coronario fue infrecuente (< 5% y 2%, respectivamente). Se utilizó el tratamiento médico solo en el 19% de los pacientes en el año 2020 y en el 25% de los pacientes en el año 2021 ($p = 0,7$) (principalmente para pacientes sin ningún vaso culpable).

En los pacientes a los que se practicó una ICP primaria, la mediana de tiempo puerta-balón (P-B) fue de 78 minutos (RIC: 50-122 minutos) en el año 2020 y de 70 minutos (RIC: 50-106 minutos) en el año 2021

FIGURA 2. Riesgo relativo de muerte durante la hospitalización

($p = 0,4$). La proporción de pacientes que alcanzaron el umbral de tiempo P-B < 90 minutos fue del 59% en el año 2020 y del 64% en el año 2021 ($p = 0,5$).

RESULTADOS CLÍNICOS Y DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN. Se observó una reducción notable de la mortalidad, que pasó del 33% en el año 2020 al 23% en el año 2021 ($p = 0,008$), con una tendencia a la reducción de la incidencia del ictus (año 2020 2,6% frente a año 2021 0,8%; $p = 0,10$) pero sin que hubiera diferencias en las tasas de reinfarcto (año 2020 1,3% frente a año 2021 2,2%; $p = 0,5$) (figura 1). Se produjeron eventos de la variable de valoración combinada de muerte, ictus o reinfarcto en 80 de 227 (35%) pacientes en el año 2020 y en 90 de 359 (25%) pacientes en el año 2021 ($p = 0,008$).

La duración de la hospitalización se redujo de 7 días (RIC: 3-15 días) en el año 2020 a 5 días (RIC: 2-12 días) en el año 2021 ($p = 0,01$), y la estancia en la unidad de cuidados intensivos se redujo de 4 días (RIC: 1-11 días) en el año 2020 a 2 días (RIC: 1-6 días) en el año 2021 ($p < 0,001$). En el análisis multivariante de los datos completos, el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes del año 2021 fue un 25% inferior (IC del 95%: -47 a 5; $p = 0,01$) al observado en el año 2020. El riesgo de mortalidad fue 1,7 (IC del 95%: 1,2-2,4; $p = 0,002$) veces superior si se observaban infiltrados y casi 3 veces superior (IC del 95%: 1,9-3,9; $p < 0,001$) si había un shock cardiogénico (tabla 3, figura 2). Las estimaciones fueron similares al utilizar datos imputados (tabla 1 del suplemento).

EFFECTO DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 EN EL IAMCEST. La información sobre las vacunas se obtuvo mediante una modificación del protocolo que fue aprobada por los 20 centros con mayor reclutamiento. Estos centros incluyeron y aportaron datos sobre la vacunación de 193 (54%) de los 359 pacientes tratados en el año 2021. De estos 193 pacientes hospitalizados por un IAMCEST y que presentaban COVID-19, tan solo 22 (11%) habían sido vacunados, 9 de ellos (45%) con la vacuna de BioNTech y Pfizer, 6 (30%) con la vacuna de Moderna, 2 (10%) con la vacuna de Johnson & Johnson y otros 2 (10%) con la vacuna de Janssen; en 3 pacientes no se dispuso de información sobre el tipo de vacuna empleado. La mediana de tiempo transcurrido entre la vacunación y el IAMCEST fue de 20 días (RIC: 6-132 días). Las características iniciales y las manifestaciones clínicas en el momento de la presentación inicial de los pacientes vacunados y no vacunados en el año 2021 se presentan en la tabla 4. En los pacientes vacunados fue menos probable una forma de presentación con síntomas respiratorios o infiltrados en la radiografía de tórax. En el año 2021, ninguno de los 22 pacientes vacunados falleció en el hospital, mientras que se registró la muerte intrahospitalaria en 37 (22%) de los pacientes no vacunados.

TABLA 4. Características clínicas iniciales y resultados clínicos en el año 2021 en los pacientes con IAMCEST y positivos para la COVID-19, según hubieran sido o no vacunados

	No vacunados (n = 171)	Vacunados (n = 22)	Valor de p ^a
Edad < 66 años	104 (61,0)	12 (55,0)	0,572
Sobrepeso/obesidad	128 (78,0)	16 (89,0)	0,372
FRCV < 3	137 (80,0)	19 (86,0)	0,579
Disnea	79 (46,0)	6 (27,0)	0,092
Dolor torácico	107 (63,0)	15 (68,0)	0,608
Síncope	6 (3,5)	1 (4,5)	0,577
Infiltrados en la radiografía de tórax	64 (37,0)	4 (18,0)	0,075
Derrame pleural	11 (6,4)	2 (9,1)	0,647
Cardiomegalia	8 (4,7)	0 (0,0)	0,600
Parada cardiaca antes de la ICP	8 (5,4)	1 (5,0)	1,0
Shock antes de la ICP	20 (14,0)	2 (10,0)	1,0
Fracción de eyección, %	45 (34, 55)	45 (44, 54)	0,404
Presentación inicial del IM en el hospital	19 (11,0)	0 (0,0)	0,137
Resultados clínicos			
Mortalidad	37 (22,0)	0 (0,0)	0,009
Ictus	1 (0,6)	0 (0,0)	1,0
Reinfarto	3 (1,8)	1 (4,5)	0,386
Variable de valoración combinada	38 (22,0)	1 (4,5)	0,052

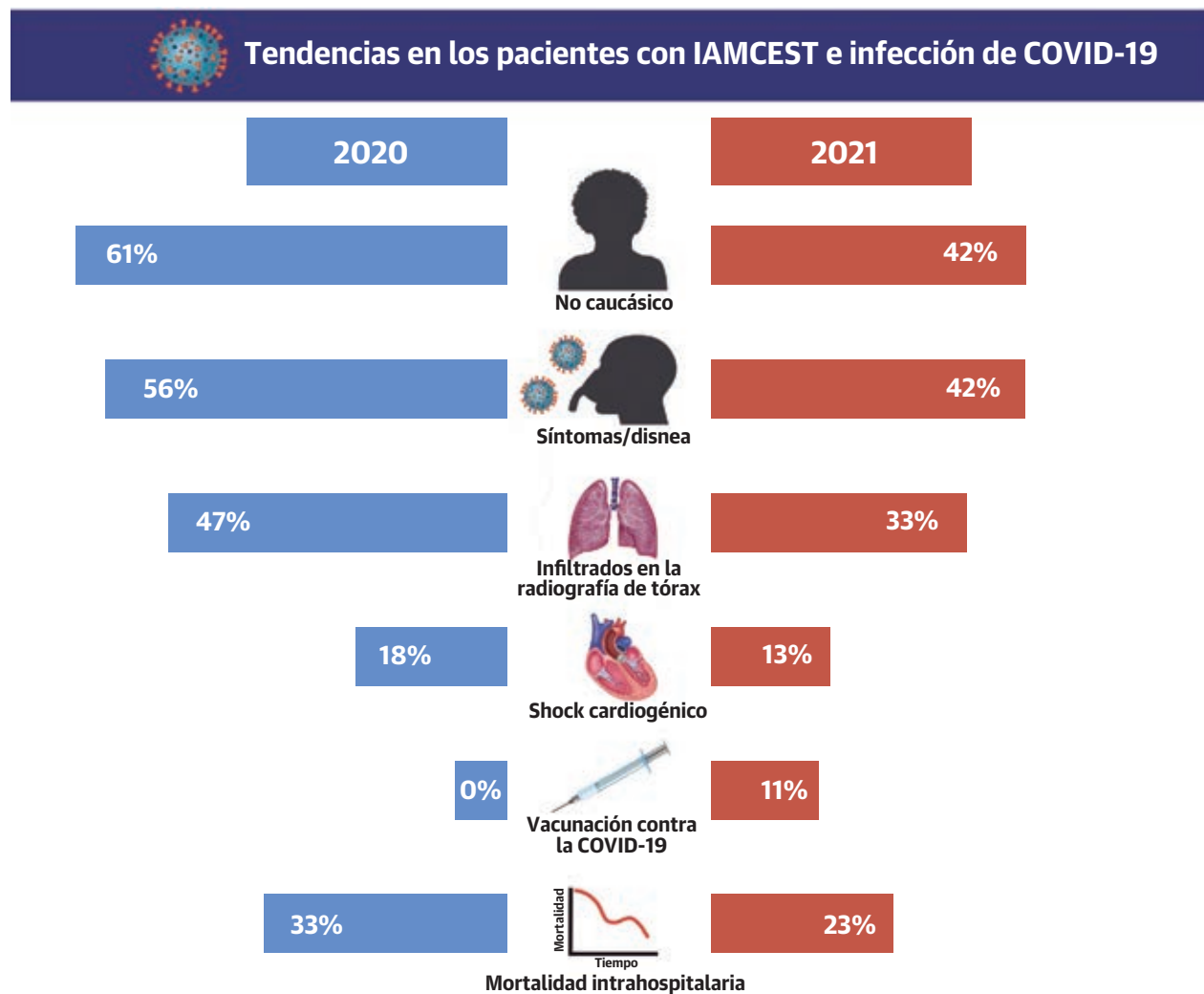
Los valores se expresan en forma de n (%) o mediana (percentil 25, percentil 75). ^a Sin ajuste por comparaciones múltiples.
ECV = enfermedad cardiovascular; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en la tabla 1.

PACIENTES NEGATIVOS PARA LA COVID-19. En la tabla 5 se presentan las tendencias en las características clínicas y los resultados clínicos de los pacientes en los que se sospechó la presencia de la COVID-19 pero que

TABLA 5. Tendencias en las características iniciales y los resultados clínicos en los pacientes negativos para la COVID-19 (personas en investigación)

	Año 2020 (n = 495)	Año 2021 (n = 298)	Valor de p ^a
Edad ≥ 66 años	200 (40,0)	137 (46,0)	0,124
Antecedentes de EC	127 (26,0)	80 (30,0)	0,275
No caucásicos	112 (24,0)	83 (29,0)	0,133
Dislipidemia	277 (59,0)	160 (59,0)	0,976
Diabetes mellitus	151 (32,0)	94 (33,0)	0,675
IMC, kg/m ²	29 (25, 33)	28 (25, 32)	0,480
Hipertensión	165 (74,0)	223 (65,0)	0,025
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	45 (9,4)	34 (13,0)	0,118
Ácido acetilsalicílico al ingreso	136 (27,0)	95 (32,0)	0,186
Estatina al ingreso	172 (35,0)	93 (31,0)	0,306
Resultados clínicos			
Variable de valoración principal	62 (14,0)	29 (11,0)	0,231
Mortalidad	54 (11,0)	28 (9,5)	0,501
Ictus	7 (1,6)	2 (0,8)	0,497
Reinfarto	5 (1,1)	2 (0,8)	> 0,099

Los valores se expresan en forma de n (%) o mediana (percentil 25, percentil 75). ^a Sin ajuste por comparaciones múltiples.
Abreviaturas como en la tabla 1.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resumen de los resultados clave de la comparación de 2020-2021 en el NACMI

Garcia S, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(22):2236-2244.

En comparación con el año 2020, la proporción de pacientes caucásicos fue superior, los pacientes presentaron inicialmente con más frecuencia síntomas isquémicos típicos y fue menos probable que hubiera un *shock* antes de la ICP o manifestaciones pulmonares de la infección de COVID-19. La mortalidad intrahospitalaria se redujo del 33% al 23%. Original elaborado con BioRender.com. NACMI = North American COVID-19 STEMI Registry; ICP = intervención coronaria percutánea.

luego dieron un resultado negativo (PEI). A diferencia de lo observado en los pacientes positivos para la COVID-19, no detectamos ninguna diferencia en las características iniciales ni en los resultados clínicos intrahospitalarios en los pacientes negativos para la COVID-19 (mortalidad del año 2020 11% frente al 9,5% del año 2021; $p = 0,231$).

DISCUSIÓN

Hemos llevado a cabo un análisis de las tendencias en las características clínicas, las estrategias de manejo y los resultados clínicos en pacientes con IAMCEST e infección de

COVID-19, con el empleo del registro NACMI, que es la base de datos prospectiva más grande existente en el mundo. Se han hecho varias observaciones importantes (**ilustración central**). En primer lugar, la mortalidad intrahospitalaria se redujo en un 25% (10 puntos absolutos) en el año 2021 en comparación con el año 2020. En segundo lugar, se han identificado posibles mediadores en esta reducción de la mortalidad como un perfil de menor riesgo de los pacientes que tienen una forma de presentación con síntomas isquémicos más típicos, un menor *shock* cardiogénico y menor afectación pulmonar. En tercer lugar, un análisis por subgrupos de los pacientes tratados en el año

2021 en función de que hubieran sido vacunados o no puso de manifiesto que los pacientes vacunados tienen una probabilidad significativamente menor de presentar complicaciones respiratorias y ninguno de ellos falleció en el hospital, mientras que se registró la muerte hospitalaria en el 22% de los pacientes no vacunados en el año 2021. Por último, a pesar de las dificultades logísticas impuestas por la pandemia, la ICP continúa siendo el método de revascularización predominante en Norteamérica, que se aplicó en más del 70% de los pacientes tratados, y en 2 de cada 3 se alcanzó el umbral de tiempo P-B ≤ 90 minutos. De hecho, observamos un aumento de la utilización de la coronariografía invasiva para la estratificación del riesgo y el manejo en el año 2021 en comparación con el año 2020. Consideradas en conjunto, nuestras observaciones sugieren que el perfil clínico, el manejo y los resultados clínicos en los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 están evolucionando para aproximarse a los de los pacientes con IAMCEST de antes de la pandemia, si bien la mortalidad continúa siendo elevada en los pacientes no vacunados.

Nuestro grupo y también otros autores hemos descrito anteriormente que los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 presentan una mortalidad intrahospitalaria muy elevada³⁻⁷. Los factores predictivos independientes para la mortalidad en los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 son diferentes de los que se dan en los pacientes sin COVID-19¹⁴. Los modelos de riesgo han identificado variables respiratorias, como la taquipnea, la hipoxemia, el uso de ventilación mecánica y los infiltrados en la radiografía de tórax, como factores predictivos significativos para la mortalidad en los pacientes con infección de COVID-19¹⁵. De hecho, las variables respiratorias explicaban $\geq 50\%$ de la puntuación de riesgo del NACMI¹⁵. La introducción de las vacunas ha reducido significativamente las hospitalizaciones y la mortalidad causadas por la infección de COVID-19^{12,13,16-18}. Nuestro análisis por subgrupos en función de que los pacientes hubieran sido vacunados o no en los pacientes con IAMCEST tratados en el año 2021 sugiere que la prevención de la enfermedad respiratoria grave es un mediador probable y respalda también el apoyo a las recomendaciones actuales de los *Centers for Disease Control and Prevention* de vacunar a las personas adultas¹⁹. Además de los infiltrados pulmonares, la edad ≥ 66 años y el *shock* cardiogénico previo a la ICP se asocian también con la mortalidad intrahospitalaria.

Durante la primera ola de la pandemia, describimos un predominio de minorías étnicas en los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19. Las condiciones de vida en hacinamiento, el empleo en trabajos en primera línea, las disparidades en salud y la mayor prevalencia de comorbilidades pueden explicar estas observaciones²⁰. El presente análisis pone de manifiesto que, a medida

que la pandemia ha evolucionado, las personas caucásicas han pasado a ser el grupo étnico predominante en el NACMI, lo cual concuerda con lo indicado por los registros de IAMCEST prepandémicos de Norteamérica²¹⁻²³.

El registro NACMI se diseñó como una colaboración de 3 sociedades norteamericanas (*Society for Cardiac Angiography and Interventions*, *Canadian Association of Interventional Cardiologists*, y el *American College of Cardiology Interventional Council*) en respuesta a una reducción sin precedentes de las activaciones del laboratorio de cateterismo cardíaco y a las llamadas a apartarse de la asistencia estándar durante la pandemia²⁴⁻²⁶. El registro NACMI contiene el conjunto de datos prospectivos más amplio de pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 tratados en el año 2021 y continúa mostrando que la ICP es viable durante la pandemia, de tal manera que la mayoría de los pacientes son tratados dentro de los intervalos de tiempo recomendados en las guías, a pesar de los retrasos esperados como consecuencia de las pruebas y otras dificultades logísticas planteadas por la pandemia. Los esfuerzos de educación sanitaria como los de la campaña de concienciación de los pacientes «Los segundos continúan contando» de la *Society for Cardiac Angiography and Intervention* están ayudando a revertir estas tendencias^{27,28}.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El registro NACMI es el registro multicéntrico prospectivo más amplio de pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 existente hasta la fecha. Sin embargo, es preciso reconocer varias limitaciones. Al igual que otros registros observacionales, el NACMI careció de una validación independiente de los eventos, de un análisis en un laboratorio central y de datos prehospitales relativos a los tiempos de isquemia total y de traslado para los pacientes que acudieron a un hospital que no disponía de ICP. Se está llevando a cabo actualmente un análisis centralizado de los datos angiográficos y electrocardiográficos. Los datos de vacunación incompletos, así como el número nulo de muertes en los pacientes vacunados, no permitieron realizar una estimación de la asociación de la vacunación con el riesgo de mortalidad ajustando al mismo tiempo para los factores de riesgo subyacentes. La baja proporción de pacientes vacunados en una cohorte hospitalizada como la del registro NACMI concuerda con los efectos protectores conocidos de las vacunas contra la COVID-19 frente a la hospitalización y otros eventos clínicos graves. Por último, nuestro estudio no recogió información relativa a las variantes de la COVID-19. La variante ómicron ha mostrado signos de ser menos virulenta que las variantes anteriores, pero ha provocado el número máximo de infecciones y una elevación de las muertes²⁹. La variante ómicron fue descrita por primera vez en los Estados Unidos el 1 de diciembre de 2021, que corresponde al final de nuestro período de estudio.

CONCLUSIONES

Se han producido cambios significativos en las características clínicas, las estrategias de manejo y los resultados clínicos de los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 durante el curso de la pandemia. Es de destacar que la mortalidad es un 25% inferior en los pacientes tratados en el año 2021 en comparación con los tratados en el año 2020, pero continúa siendo elevada en los pacientes no vacunados.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen al personal administrativo y científico de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, la *Minneapolis Heart Institute Foundation*, Kiahltone R. Thao y Logan Van Hon su contribución al registro NACMI.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo ha contado con el apoyo de la subvención de acreditación del *American College of Cardiology* y de la *Saskatchewan Health Research Foundation* (SHRF). El registro NACMI (*North American COVID-19 STEMI*) ha recibido apoyo económico de Medtronic y Abbott Vascular. El Dr. Garcia ha recibido subvenciones para su centro de Edwards Lifesciences, BSCI, Medtronic y Abbott Vascular; ha sido consultor del *American College of Cardiology*, Medtronic y BSCI; y ha sido mentor de Edwards Lifesciences. 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 Santiago Garcia, The Carl and Edyth Lindner Center for Research and Education, The Christ Hospital, 2139 Auburn Avenue, Cincinnati, Ohio 45219, Estados Unidos. Correo electrónico: santiagoogarcia@me.com. Twitter: @MHIF_Heart, @jaygirimd, @HenryTImothy, @SCAI_Prez.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Se han producido cambios significativos en las características clínicas, las estrategias de manejo y los resultados clínicos de los pacientes con IAMCEST e infección de COVID-19 durante el curso de la pandemia. La mortalidad ha disminuido en un 25% pero continúa siendo elevada en los pacientes no vacunados.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los esfuerzos de educación sanitaria del público sobre los efectos beneficiosos de las vacunas contra la COVID-19 deben continuar.

BIBLIOGRAFÍA

- Ho FK, Man KKC, Toshner M, et al. Thromboembolic risk in hospitalized and nonhospitalized COVID-19 patients: a self-controlled case series analysis of a nationwide cohort. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:2587-2597.
- De Luca G, Debel N, Cercek M, et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID 19 registry. *Atherosclerosis.* 2021;332:48-54.
- 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;77:2466-2476.
- Garcia S, Dehghani P, Grines C, et al. Initial findings from the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1994-2003.
- Saad M, Kennedy KF, Imran H, et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2021;326:1940-1952.
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation.* 2020;141:2113-2116.
- Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - a case series. *N Engl J Med.* 2020;382: 2478-2480.
- Navaratnam AV, Gray WK, Day J, Wendon J, Briggs TWR. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data. *Lancet Respir Med.* 2021;9:397-406.
- Madahar P, Wunsch H, Jha P, Slutsky AS, Brodie D. Trends in COVID-19-related in-hospital mortality: lessons learned from nationwide samples. *Lancet Respir Med.* 2021;9:322-324 in COVID-19 risk-adjusted mortality rates. *J Hosp Med.* 2021;16:90-92.
- Dehghani P, Davidson LJ, Grines CL, et al. North American COVID-19 ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (NACMI) registry: rationale, design, and implications. *Am Heart J.* 2020;227: 11-18.
- Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med.* 2021;385:1761-1773.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403-416.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation.* 2000; 102:2031-2037.
- Dehghani P, Schmidt C, Garberich R, et al. TCT-63 North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) risk score for prediction of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78: B26.
- Haas EJ, McLaughlin JM, Khan F, et al. Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(3):357-366. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00566-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00566-1)
- Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:2413-2420.
- Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;385:875-884.
- Rubin R. COVID-19 vaccines have been available in the US for more than a year—what's been learned and what's next? *JAMA.* 2022;327: 513-516.
- Simon P, Ho A, Shah MD, Shetgiri R. Trends in Mortality From COVID-19 and other leading causes of death among Latino vs White individuals in Los Angeles County, 2011-2020. *JAMA.* 2021;326: 973-974.
- Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116: 721-728.

22. Nallamothu BK, Bates ER, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:1189-1195.
23. Yildiz M, Sharkey S, Aguirre FV, et al. The Mid-west ST-Elevation Myocardial Infarction Consortium: design and rationale. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:86-90.
24. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2871-2872.
25. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of ST-segment-elevation myocardial infarction in the COVID-19 era: business as usual? *Circulation*. 2020;141: 1948-1950.
26. Xiang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and outcomes of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1318-1324.
27. Garcia S, Stanberry L, Schmidt C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on STEMI care: An expanded analysis from the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98: 217-222.
28. Mahmud E, Dauerman HL, FGP Welt, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1375-1384.
29. SARS-CoV-2 B. 1.1.529 (Omicron) Variant—United States, December 1-8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1731-1734. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7050e1>

PALABRAS CLAVE COVID-19, infarto de miocardio, resultados clínicos, IAMCEST

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Manejo de pacientes COVID-19 e infarto agudo de miocardio con supra desnivel del ST

Lo que la pandemia nos dejó y no se llevó



Norberto Bornancini

Norberto Bornancini, MD,^a Gastón Procopio, MD^b

La pandemia del COVID-19 sin duda marcó un antes y un después en el manejo de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Muchos fueron los desafíos que el equipo de salud tuvo que afrontar con la llegada de la pandemia.

En el reciente trabajo publicado en *Journal of the American College of Cardiology*, García y cols ¹ presentan una comparación entre el manejo de los pacientes COVID-19 positivos o con sospecha que fueron tratados por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) en el primer año (etapa temprana, enero 2020 a diciembre 2020) y segundo año (segunda etapa, enero 2021 a diciembre 2021) en Estados Unidos y Canadá. Los datos fueron extraídos del North American COVID-19 STEMI (NACMI) el cual realizó un registro prospectivo, multicéntrico, observacional de pacientes hospitalizados por IAMCESST con diagnóstico confirmado de COVID-19 o sospecha del mismo.

En la etapa temprana los pacientes COVID-19 positivos tenían un menor acceso a angioplastia primaria (ATC) lo cual repercutió claramente en un aumento de la mortalidad (13%) comparados con aquellos que, aun siendo positivos, fueron sometidos a ATC. En la segunda etapa los números son completamente distintos y los porcentajes de ATC fueron mayores; y es que para esta etapa una protagonista clave ingresó a la escena: la vacunación.

Al inicio de la pandemia se observaron fuertes retrasos en la reperusión debidos a los protocolos que las instituciones y personal de salud debieron implementar para la atención de los pacientes COVID-19 positivos o con sospecha del mismo que eran admitidos con IAMCESST ², además de la saturación que todos los servicios de salud a nivel mundial padecieron. A este retraso se sumaron los ya factores negativos o de aumento de la

mortalidad para al IAMCESST (edad, sexo, factores de riesgo cardiovasculares previos, presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, etc.) lo cual transformaba al escenario en aun peor. Otros grupos de trabajo mostraron que los tiempos puerta-balón durante la etapa temprana de la pandemia se incrementaron y proporcionalmente aumentó la mortalidad ³.

Para ese entonces los inconvenientes ya conformaban una lista que solo terminaba en un aumento cada vez mayor de la mortalidad: retraso en las consultas debido a los distintos sistemas de aislamiento impuestos por cada país, demora en la atención dada la saturación de los sistemas sanitarios, aumentos en los tiempos de reperusión y teníamos más: complicaciones cardiovasculares (CCV) en los pacientes COVID-19 positivos no admitidos por IAMCESST; observando hasta un 15% de CCV, de las cuales el 43.5% correspondió a insuficiencia cardíaca, 33.5% arrítmicas y 31.1% a daño miocárdico ⁴.

Retomando con lo presentado por García y cols ¹ las estrategias de reperusión fueron las ya conocidas en los IAMCESST ⁵. La implementación de ATC primaria se duplicó del 2020 al 2021 impactando directamente en el descenso de la mortalidad de los pacientes sometidos a este procedimiento. También se observó una disminución en el punto final primario de stroke, pero no así en re-infarto (quizás debida a la mayor carga trombótica en los pacientes COVID-19 positivos ⁶ y menor blush a nivel microvascular ⁷). Por su parte, la mortalidad de los pacientes se vio aumentada en aquellos pacientes con COVID-19 de mayor gravedad, independientemente del tipo de IAMCESST que presentaron o del tipo de angioplastia efectuada ⁸.

Mientras tanto en el grupo de pacientes COVID-19 negativos no hubo diferencias respecto a end point primarios entre 2020 y 2021.

^aJefe Unidad Coronaria. Centro Médico Talar. Buenos Aires. Argentina. Miembro adherente Sociedad Argentina de Cardiología. Comité Sociedad Interamericana de Cardiología — SIAC Comunidad; ^bSub-Jefe Unidad Coronaria Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina. Miembro Titular Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Comité Cardiología Clínica SAC.

Para diciembre de 2020 y enero de 2021 se encontraban las primeras vacunas contra el COVID-19. En los registros del NACMI se registraron 22 pacientes que estaban vacunados previamente (45% con BioNTech and Pfizer, 30% Moderna, 10% Johnson & Johnson y Janssen). El impacto de la vacunación fue un factor determinante; se observó un franco descenso en la mortalidad para el grupo vacunados versus no vacunados ($n=0$ vs. $N=22$, $P=0,009$). Lo mostrado para IAMCESST no escapa a lo observado para vacunación en COVID-19 donde los descensos en mortalidad, requerimiento de asistencia respi-

ratoria mecánica, estancia en unidad de cuidados críticos y estancia hospitalaria fueron menores en aquellos pacientes vacunados versus no vacunados^{9,10}.

Sin duda la pandemia nos dejó muchísimas enseñanzas, ensayos clínicos y grupos de trabajo alrededor del mundo, también nos dejó un dolor inmenso por los millones de vidas perdidas tanto de pacientes como de colegas y hasta familiares; pero la pandemia no se llevó nuestras ganas de luchar y buscar soluciones a nuevos conflictos. Definitivamente la pandemia nos dejó mucho pero no se llevó nuestras ganas de seguir dando pelea.

BIBLIOGRAFÍA

1. García S, Dehghani P, Stanberry L, et al. Trends in clinical presentation, management, and outcomes of STEMI in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2236-2244.
2. Task Force for the Management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Cardiovasc Res*. Published online December 2, 2021.
3. De Luca G, Algowhary M, Uguz B, et al, for the ISACS-STEMI COVID-19 Collaborators. COVID-19 pandemic, mechanical reperfusion and 30-day mortality in ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2022;108(6):458-466.
4. L. Kazelian - G. Zapata et al / *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021; 50(3): 8. RACCOVID-19: Primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19.
5. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan, 79 (2) e21-e129.
6. Raquel Lopez Reyes et al. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57: 55-64.
7. Fizzah A Choudry et.al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020 Sep 8;76(10):1168-1176.
8. 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;77:2466-2476.
9. Giulia Lorenzoni et. al. COVID-19 Vaccination Status Among Adults Admitted to Intensive Care Units in Veneto, Italy. *JAMA Netw Open*. 2022 May; 5(5): e2213553.
10. A. Gonzalez-Castro et al. Impact of vaccination on admissions to an intensive care unit for COVID-19 in a third-level hospital. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Jul; 46(7): 406-407.

SEMINARIO DE JACC: TEMAS DE INTERÉS EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

SEMINARIO DE JACC

Intervenciones cardíacas percutáneas en el recién nacido



Seminario de JACC

Oliver M. Barry, MD,^a Ismail Bouhout, MD,^b Mariel E. Turner, MD,^a Christopher J. Petit, MD,^a David M. Kalfa, MD^b

RESUMEN

En el tratamiento de los recién nacidos que presentan una cardiopatía congénita crítica que requiere intervención, los abordajes percutáneos de muchos trastornos se han establecido claramente a lo largo de las últimas décadas. Estas intervenciones pueden ser útiles para conseguir una estabilización o una paliación hasta los siguientes pasos quirúrgicos o pueden permitir un tratamiento primario eficaz del trastorno. Muchas intervenciones percutáneas tienen registros de eficacia y seguridad basados en la evidencia, y ello ha conducido a su aceptación generalizada como tratamientos de primera línea. Otras técnicas continúan ampliando sus límites de forma innovadora y cuestionan las estrategias óptimas actuales para los recién nacidos de alto riesgo con obstrucción del tracto de salida ventricular derecho o con un flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso. En esta revisión se describirán las intervenciones percutáneas neonatales realizadas con más frecuencia, con objeto de ilustrar el estado actual de este campo y resaltar las áreas de futuras oportunidades. (J Am Coll Cardiol 2022;79:2270–2283) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

En los niños que han nacido con una cardiopatía congénita (CC) crítica, la intervención es necesaria con frecuencia en el período neonatal. Estas intervenciones, realizadas quirúrgicamente o a través de un catéter percutáneo, se asocian con una considerable morbilidad y mortalidad^{1,2}. A lo largo de las 3-4 últimas décadas, se han producido enormes avances en las intervenciones percutáneas que han conducido a una preferencia creciente por el abordaje mediante catéter, cuando ello es posible, en vez de la cirugía o como adyuvante a la cirugía, con la esperanza de mejorar los resultados³⁻⁵. Entre las ventajas de las intervenciones percutáneas se encuentran el abordaje menos invasivo, la

recuperación más rápida, la repetibilidad, los beneficios para el neurodesarrollo (en comparación con el bypass cardiopulmonar) y los posibles beneficios anatómicos, todo lo cual tiene especial importancia en los recién nacidos en estado crítico. Las técnicas percutáneas proporcionan estrategias eficaces para tratar diversas lesiones o paliar otras que requieren un tratamiento quirúrgico. Los avances en la cardiología intervencionista continúan aportando estrategias innovadoras y el desarrollo de dispositivos. En esta revisión se explora el estado actual de las intervenciones percutáneas realizadas con frecuencia en recién nacidos con CC (**ilustración central**).



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

^a Division of Pediatric Cardiology, NewYork-Presbyterian–Morgan Stanley Children's Hospital, Columbia University Medical Center, Nueva York, Nueva York; y ^b Section of Pediatric and Congenital Cardiac Surgery, Division of Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery, NewYork-Presbyterian–Morgan Stanley Children's Hospital, Columbia University Medical Center, Nueva York, Nueva York, 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 4 de febrero de 2022; original revisado recibido el 21 de marzo de 2022, aceptado el 30 de marzo de 2022.

PUNTOS CLAVE

- Hay varias intervenciones percutáneas que se han establecido como tratamientos paliativos o curativos de primera línea para los recién nacidos con lesiones cardíacas congénitas críticas.
- Cada vez es mayor la evidencia que respalda el empleo de las intervenciones percutáneas para la obstrucción del TSVD y el conducto arterioso, como alternativas a las estrategias de tratamiento convencionales.
- Los estudios multicéntricos y multidisciplinarios actualmente en curso o planificados aportarán información sobre las estrategias óptimas para el tratamiento de los recién nacidos con CC.

TABIQUE AURICULAR

Para ciertas formas de CC, la supervivencia en el período neonatal depende de una comunicación auricular no restrictiva. La más frecuente de las anatomías de ese tipo es la de la transposición de grandes vasos (TGV) con malposición. En los recién nacidos con TGV y una comunicación auricular restrictiva, se establece una hipoxia con peligro para la vida a causa del *shunt* insuficiente y está indicada una septostomía auricular con balón (SAB)⁶. En casos más raros, las lesiones obstructivas graves en el corazón derecho o izquierdo pueden requerir una comunicación auricular para reducir la carga de presión y aumentar el gasto cardíaco. Existen varias técnicas para abrir el tabique auricular, en función de la anatomía y de los objetivos de la intervención.

SEPTOSTOMÍA AURICULAR CON BALÓN. La SAB fue descrita por primera vez por Rashkind y Miller⁷ en 1966, y continúa siendo hoy en día una intervención que salva la vida del paciente. La TGV es su indicación más frecuente, y hasta un 30% de los pacientes con TGV necesitarán una SAB⁸. Además, puede ser necesaria también en recién nacidos con atresia de la válvula tricúspide o atresia de la válvula pulmonar con tabique ventricular intacto (AVP/TVI) si hay una comunicación auricular restrictiva, así como en recién nacidos con un ventrículo derecho con doble salida y fisiología de transposición. Esta intervención se realiza habitualmente a la cabecera del paciente, bajo guía de ecocardiografía transtorácica. El objetivo es crear un flujo sin restricción mediante un desgarramiento producido de forma intencionada y segura en el tejido del tabique auricular delgado con la tracción retró-

grada de un balón no deformable. En circunstancias en las que el tejido del tabique es anormalmente grueso o es necesaria una comunicación más duradera, puede contemplarse la posibilidad de utilizar balones cortantes (Boston Scientific) conjuntamente con una dilatación con balón estático (**figura 1**)⁹.

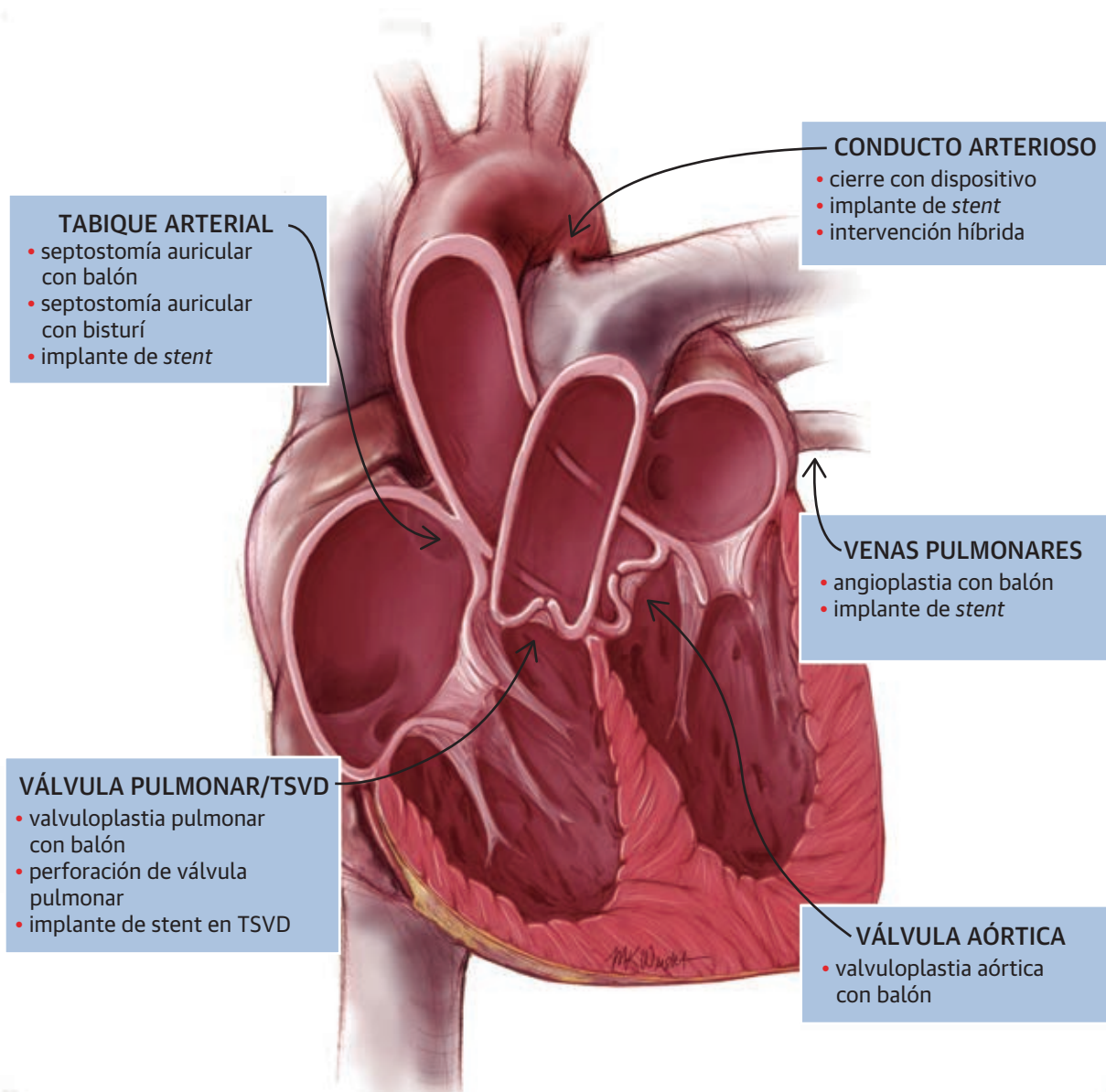
En la época actual, la SAB se considera una intervención eficaz y con un riesgo bajo de eventos adversos graves^{8,10}. Se ha observado una posible asociación entre la SAB y el ictus en el examen de las imágenes de resonancia magnética cerebral previas a la cirugía. Esta asociación es controvertida y es probable que la etiología de las áreas de isquemia identificadas sea multifactorial. Se han identificado lesiones en una parte importante de los niños pequeños con CC complejas, incluidos pacientes que no requieren una SAB. Las circunstancias neonatales, como la gravedad y duración de la hipoxemia intrauterina, y el momento de realización de la cirugía cardíaca, pueden desempeñar un papel importante, independiente de la SAB^{11,12}.

CREACIÓN DE UNA COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

E IMPLANTE DE STENT. Aun siendo raro, el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y tabique auricular restrictivo (SCIH-TAR) es una de las formas más graves de CC crítica. Los recién nacidos con un SCIH-TAR presentan una grave inestabilidad hemodinámica en el período posnatal inmediato a causa de la obstrucción de la salida de la aurícula izquierda, que da lugar a un aumento notable de la presión en las venas pulmonares, edema pulmonar, hipoxemia y finalmente colapso circulatorio. En los pacientes con SCIH-TAR el tabique auricular no suele ser apropiado para practicar una SAB tradicional, debido al grosor del tejido o a la mala alineación. Se han descrito diversas formas de abordar la descompresión de la aurícula izquierda, como la septectomía quirúrgica, la intervención de Norwood temprana y la septoplastia con balón fetal, pero todas ellas con malos resultados. Entre las técnicas percutáneas innovadoras se encuentra la perforación del tabique auricular mediante radiofrecuencia, seguida de una septoplastia con balón estático y/o el implante de un *stent*. Estos abordajes percutáneos son el tratamiento de primera línea en la mayor parte de los centros¹³⁻¹⁵. Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de embolización del *stent*, se describen técnicas para una constricción efectiva de la parte media del *stent* con expansión plena de los extremos^{16,17}. Lamentablemente, los resultados clínicos en esta población de pacientes continúan siendo en general malos, con una mortalidad neonatal considerable¹⁸.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- AVP/TVI** = atresia de la válvula pulmonar con tabique ventricular intacto
- CAP** = conducto arterioso permeable
- CC** = cardiopatía congénita
- DBTT** = derivación de Blalock-Taussig-Thomas
- FSP** = flujo sanguíneo pulmonar
- SAB** = septostomía auricular con balón
- SCIH-TAR** = síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y tabique auricular restrictivo
- TGV** = transposición de grandes vasos
- TSVD** = tracto de salida ventricular derecho
- VAB** = valvuloplastia aórtica con balón

ILUSTRACIÓN CENTRAL Áreas anatómicas para las intervenciones percutáneas neonatales

Barry OM, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(22):2270-2283.

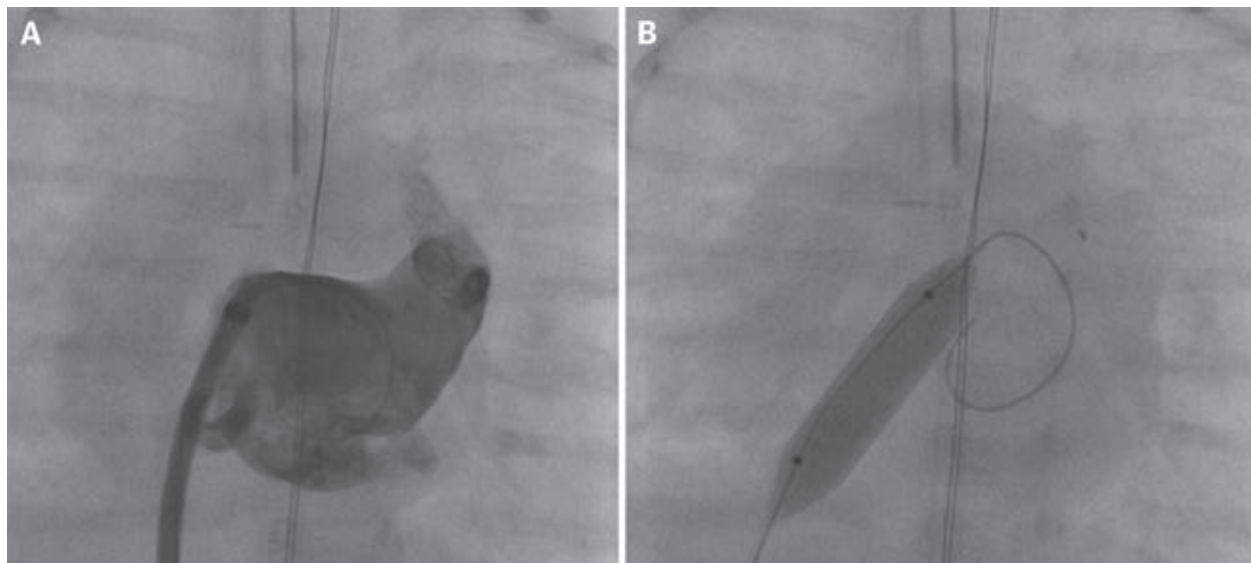
En este diagrama se indican las localizaciones anatómicas de las intervenciones percutáneas frecuentes en los recién nacidos. En esta revisión se resumen las consideraciones técnicas y los resultados. TSVD = tracto de salida ventricular derecho.

VÁLVULA PULMONAR

VALVULOPLASTIA PULMONAR CON BALÓN. La dilatación percutánea con balón de la válvula pulmonar fue descrita por primera vez en la década de 1950 y Kan *et al*^{19,20} describieron la dilatación con balón para la estenosis pulmonar congénita en 1982. Estudios posteriores han puesto de manifiesto la aplicación segura y suma-

mente eficaz de esa intervención a todas las edades²¹⁻²³. En el caso de los recién nacidos con una estenosis valvular pulmonar grave o crítica, la valvuloplastia percutánea con balón constituye el tratamiento estándar de referencia. Las indicaciones para la intervención se basan en la dependencia de un conducto arterioso permeable (CAP) o en el gradiente instantáneo máximo observado en la ecocardiografía (**tabla 1**)⁶. El fallo de la intervención, defi-

FIGURA 1. Septoplastia auricular con balón



En un recién nacido con un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico al que se practicó una paliación de fase I híbrida, el tejido del tabique auricular pasó a ser restrictivo unos días después. El paciente fue llevado al laboratorio de cateterismo en el que se observaron unas presiones auriculares izquierdas significativamente elevadas. La angiografía auricular izquierda (**A**) muestra una aurícula izquierda dilatada y se observa poco flujo hacia la aurícula derecha. Dado el engrosamiento del tejido del tabique auricular, se practicó con éxito una septoplastia con un balón cortante (**B**).

nido como un gradiente residual o una hipertensión ventricular derecha, se asocia a una válvula displásica engrosada, a una estenosis supra valvular coexistente y a síndromes genéticos como el síndrome de Noonan. Se produce una recidiva de la estenosis valvular en un 5%-20% de los casos, y ello puede requerir una nueva dilatación^{22,24}. Los datos obtenidos han orientado el cociente óptimo entre diámetro del balón y el anillo, pero la presencia de una regurgitación pulmonar importante puede requerir un futuro reemplazo valvular en un subgrupo de pacientes después de la valvuloplastia²⁴⁻²⁶.

PERFORACIÓN DE LA VÁLVULA PULMONAR. En los recién nacidos con una AVP/TVI, puede contemplarse la posibilidad de realizar una perforación percutánea de la válvula pulmonar atrésica membranosa, dependiendo del tamaño de la válvula tricúspide y el ventrículo derecho y de la presencia o ausencia de anomalías arteriales coronarias. Estos pacientes dependen de una CAP para mantener el flujo sanguíneo pulmonar (FSP). La intervención tiene como finalidad establecer una fuente estable de FSP, a la vez que aliviar la obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho y fomentar el crecimiento del ventrículo derecho. Es de destacar que los pacientes con una estenosis pulmonar crítica se comportan a menudo de manera similar a los que tienen una AVP/TVI por lo que respecta al FSP después de la valvuloplastia. Dependiendo de las variaciones anatómicas, algunos pacientes son capaces de alcanzar una circulación biventricular,

algunos son candidatos a una reparación de «1,5» ventrículos, mientras que en otros se opta por una paliación univentricular. En el contexto de una circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho, determinada por la atresia ostial coronaria o la presencia, gravedad y ubicación de las estenosis arteriales coronarias, la descompresión ventricular está contraindicada.

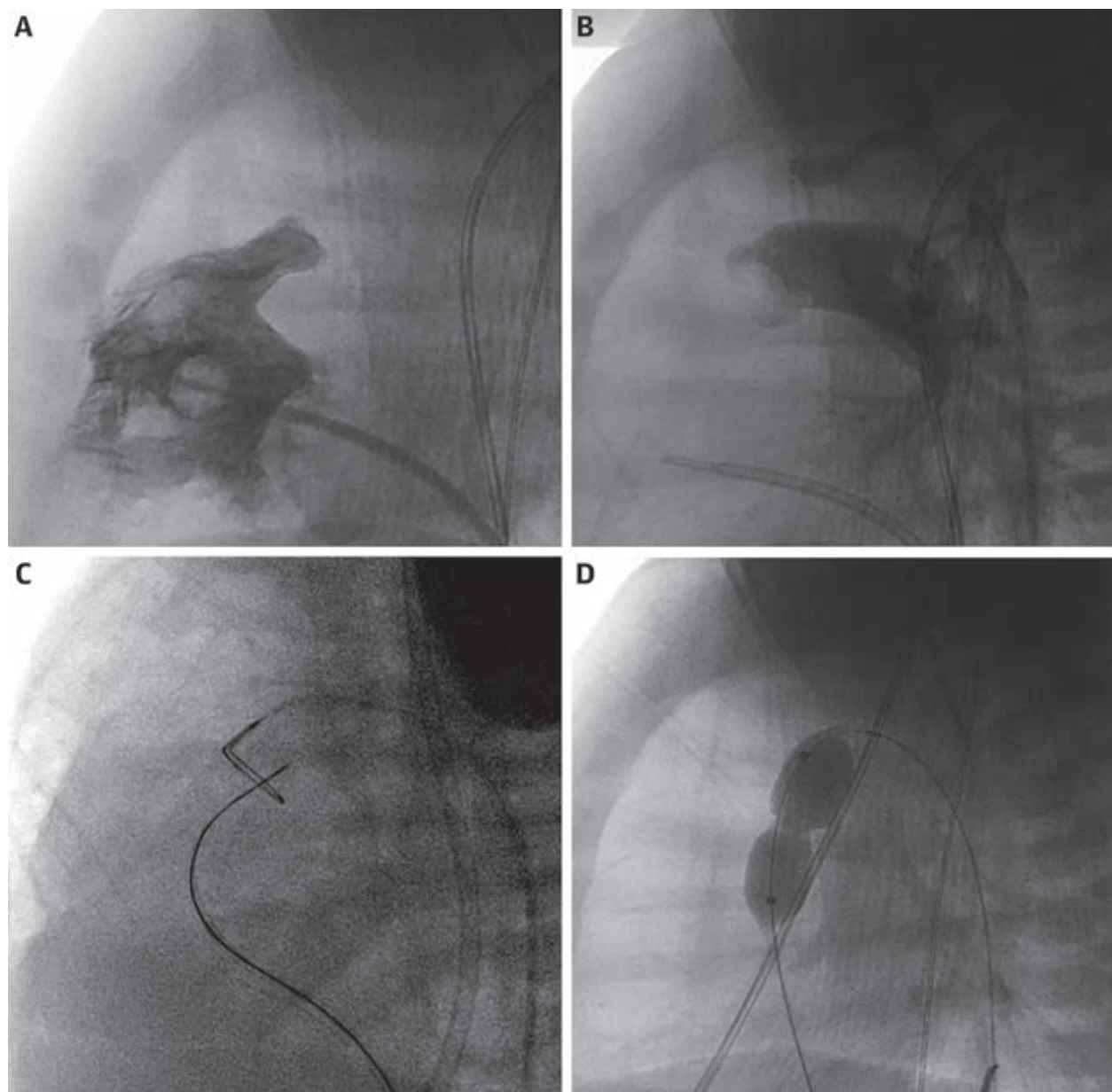
Las técnicas percutáneas iniciales para perforar la válvula pulmonar atrésica consistieron en el empleo de instrumentos afilados, como el extremo rígido de una guía

TABLA 1. Guías existentes para la valvuloplastia de válvula pulmonar con balón en recién nacidos

Indicación	Clase	Nivel de la evidencia
La valvuloplastia de la válvula pulmonar está indicada en recién nacidos con una EP crítica y un gradiente máximo > 40 mm Hg o con una EP clínicamente significativa en presencia de una disfunción del VD.	I	A
Es razonable practicar una valvuloplastia de la válvula pulmonar en un paciente con una EP, un gradiente máximo > 40 mm Hg y una válvula pulmonar displásica.	IIa	C
Es razonable realizar una valvuloplastia pulmonar en los recién nacidos con atresia de la válvula pulmonar y un tabique ventricular intacto que tengan una anatomía favorable.	IIa	C
La valvuloplastia de la válvula pulmonar puede considerarse como intervención paliativa en un paciente con una CC cianótica compleja, incluidos algunos casos raros de tetralogía de Fallot.	IIb	C

Adaptado de la American Heart Association⁶.

CC = cardiopatía congénita; EP = estenosis de la válvula pulmonar; VD = ventrículo derecho.

FIGURA 2. Perforación de una válvula pulmonar atrésica y valvuloplastia con balón para la AVP/TVI

Angiografía del ventrículo derecho (A) en una proyección lateral que muestra una atresia de la válvula pulmonar membranosa sin flujo anterógrado a las arterias pulmonares. Aortografía descendente retrógrada (B) que muestra un conducto arterioso permeable e identifica la posición y el tamaño del anillo valvular pulmonar y la arteria pulmonar principal. Con un asa colocada en la arteria pulmonar principal, se utiliza una guía de oclusión total crónica para perforar la válvula pulmonar (C). La guía se utiliza como asa en la arteria pulmonar principal y se tracciona de manera segura hacia la aorta descendente, y se realiza una valvuloplastia con balón a través de la válvula pulmonar (D). AVP/TVI = atresia de la válvula pulmonar con tabique ventricular intacto.

coronaria, y en la terapia láser mediante un cable de fibra óptica. Estos métodos comportan un riesgo elevado de complicaciones, por lo que han sido reemplazados más recientemente por el empleo de la perforación con radiofrecuencia²⁷, la mayor parte de las veces con el sistema coaxial de radiofrecuencia Baylis (Baylis Medical). Más re-

cientemente, se han utilizado también guías de oclusión total crónica, con resultados alentadores (figura 2)²⁸⁻³⁰.

La perforación percutánea de una válvula pulmonar atrésica comporta un riesgo relativamente alto de complicaciones de la intervención. Concretamente, hay un riesgo de perforación del ventrículo derecho o del tronco

TABLA 2. Criterios de alto riesgo para la reparación de la tetralogía de Fallot en una sola etapa

Prematuridad
Menor edad (< 3 meses de edad)
Bajo peso al nacer (< 2,5 kg)
Arterias pulmonares hipoplásicas (puntuación z < -2)
Episodios de hipercianosis
Trastorno extracardiaco (enterocolitis necrosante, sepsis, accidente cerebrovascular, compromiso pulmonar y trastornos que requieren cirugía neonatal)

de la arteria pulmonar. Un estudio multicéntrico de la *Congenital Catheterization Research Collaborative* puso de manifiesto un riesgo del 10% de perforación cardíaca³¹. Tras una descompresión satisfactoria del ventrículo derecho, las reintervenciones posteriores son frecuentes e incluyen una nueva valvuloplastia, una potenciación quirúrgica del tracto de salida ventricular derecho (TSVD) y/o la adición de una segunda fuente de FSP a través del implante de un *stent* en el conducto o una derivación aortopulmonar quirúrgica³². El implante de un *stent* en el conducto arterioso para los pacientes que realmente necesitan una segunda fuente de FSP puede realizarse al mismo tiempo que la perforación inicial de la válvula, o en una intervención aparte. La predicción de qué pacientes necesitarán una fuente adicional de FSP continúa siendo difícil. Los factores de riesgo asociados con la reintervención y/o la incapacidad de alcanzar una circulación biventricular incluyen los siguientes: gradiente valvular pulmonar residual después de la valvuloplastia inicial, hipoplasia de la válvula tricúspide, insuficiencia tricúspidea de grado leve o inferior y ventrículo derecho no tripartito³¹⁻³⁴.

IMPLANTE DE STENT EN EL TSVD. En los recién nacidos con una obstrucción grave del TSVD que requieren una intervención temprana, como ocurre en la tetralogía de Fallot o en el ventrículo de doble salida, las estrategias de manejo inicial son controvertidas. Las opciones de intervención neonatal dependen del centro y pueden incluir la paliación con una derivación aortopulmonar quirúrgica o el implante de un *stent* en el CAP, la potenciación quirúrgica del TSVD o una reparación primaria completa. Los factores de riesgo asociados a unos resultados clínicos peores tras la reparación quirúrgica primaria completa son la prematuridad, la menor edad en el momento de la intervención, el peso bajo y las arterias pulmonares hipoplásicas (tabla 2)^{35,36}. Estos resultados clínicos, y en particular el aumento de las tasas de reintervención, motivan el empleo de otras estrategias paliativas alternativas para los recién nacidos.

Gibbs et al³⁷ fueron los primeros en describir el uso del implante de *stent* paliativo en el TSVD en 1997. Los *stents* de perfil bajo y de pequeño diámetro diseñados para las arterias coronarias proporcionan una forma in-

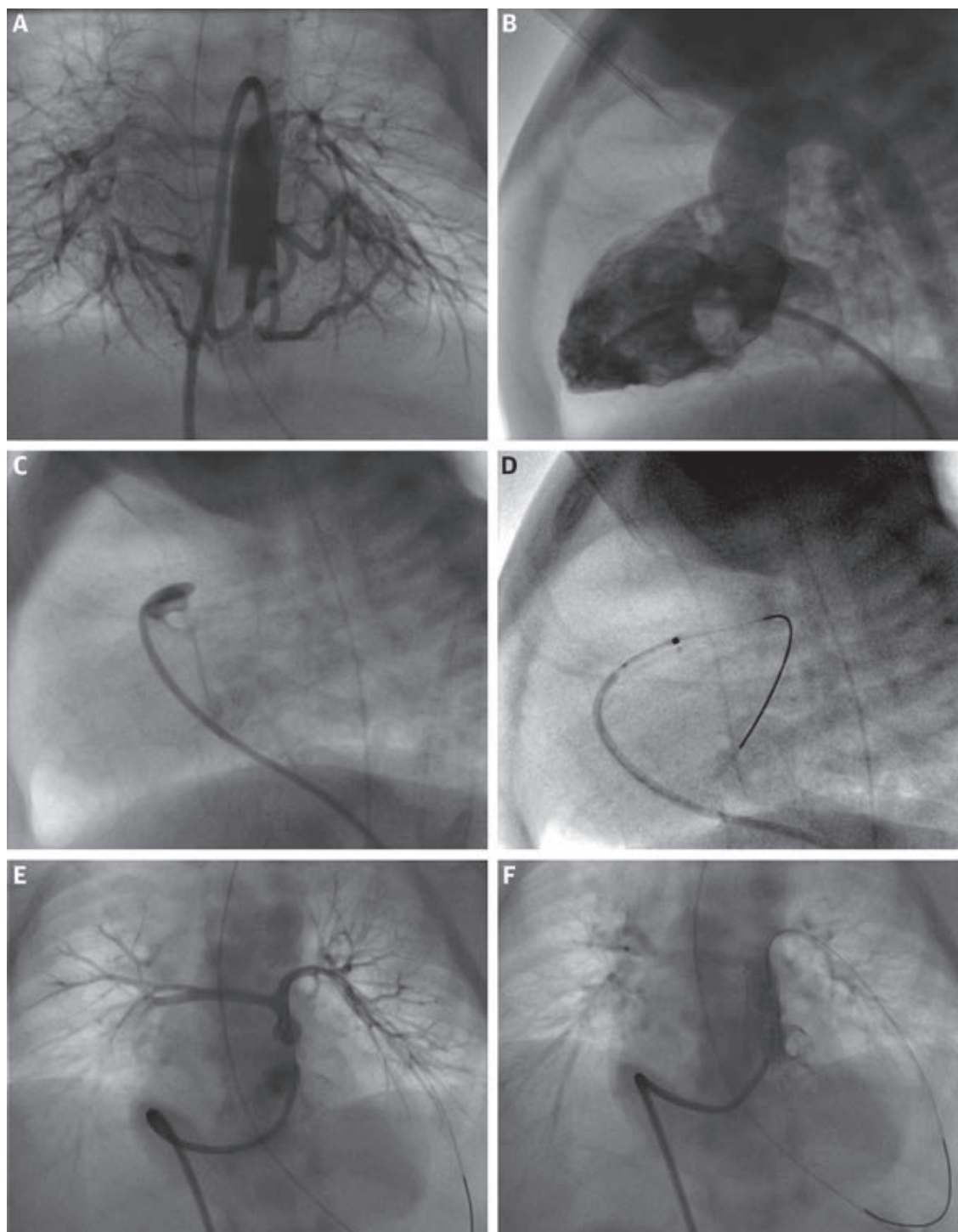
novadora y viable de trasladar esta experiencia a los recién nacidos de riesgo quirúrgico elevado (figura 3). Es importante señalar que la implantación de un *stent* en el TSVD afecta invariablemente al anillo de la válvula pulmonar y no debe contemplarse su uso en ningún recién nacido en el que haya posibles opciones quirúrgicas futuras con preservación de la válvula. Los datos recientes sugieren, ciertamente, que el implante de un *stent* en el TSVD como intervención inicial puede asociarse con una mejora del crecimiento pulmonar, la simetría y la supervivencia, en comparación con la derivación aortopulmonar^{35,36,38}. En comparación con la reparación quirúrgica primaria temprana, los lactantes a los que se implante inicialmente un *stent* en el TSVD tienen unos resultados clínicos similares^{35,36}. Las tasas de reintervención en los recién nacidos con una obstrucción grave del TSVD y unas arterias pulmonares hipoplásicas son importantes, sea cual sea la estrategia de manejo inicial, y serán necesarios nuevos estudios para comparar las opciones y orientar la decisión en cada paciente individual.

VÁLVULA AÓRTICA

En los recién nacidos con una estenosis valvular aórtica grave o crítica, la intervención inicial puede ser la cirugía o bien una técnica percutánea; la de valvuloplastia aórtica con balón (VAB) es la preferida por la mayor parte de los centros. Sin embargo, esta decisión debe evaluarse en el contexto de toda posible hipoplasia asociada de estructuras del corazón izquierdo o de la presencia de lesiones obstructivas múltiples. En presencia de lesiones asociadas, no todos los pacientes son candidatos aceptables para una circulación biventricular, y debe considerarse la posible conveniencia de una intervención de fase I (Norwood)^{39,40}.

VALVULOPLASTIA AÓRTICA CON BALÓN. La dilatación de la válvula aórtica con balón percutánea fue descrita por primera vez por Lababidi en 1984, y estas técnicas se adoptaron para tratar a niños con un éxito agudo y una seguridad razonables⁴¹⁻⁴³. En general, la VAB se considera una intervención paliativa y no curativa. Su finalidad es reducir, pero no eliminar, el gradiente valvular y hacer que la regurgitación valvular sea mínima. La VAB está contraindicada en los pacientes con una insuficiencia valvular preexistente significativa (tabla 3)⁶. Los datos han impulsado modificaciones en la técnica, especialmente en cuanto al cociente entre balón y anillo, con objeto de optimizar los resultados agudos⁴¹.

En los recién nacidos, la VAB puede realizarse a través de la arteria umbilical, femoral o carótida^{44,45}. Los datos recientes ponen de manifiesto una tasa de éxitos agudos de la intervención de un 63% en los casos de estenosis aórtica crítica⁴³. Hay una incidencia relativamente elevada de acontecimientos adversos totales (16%), que es

FIGURA 3. Perforación de válvula pulmonar atrésica con implante de stent en el TSVD para la TF/AP

En este recién nacido con TF/AP, la aortografía descendente (A) muestra múltiples arterias colaterales aortopulmonares importantes, con opacificación de los segmentos centrales de la AP. Angiografía ventricular derecha (B) que muestra una ausencia de flujo anterógrado por la válvula pulmonar atrésica. Se obtiene la posición del catéter en el TSVD (C) y se perfora la válvula pulmonar con una guía de oclusión total crónica (D). Angiografía obtenida en el TSVD (E) con una angulación craneal que muestra las arterias pulmonares centrales gravemente hipoplásicas pero confluentes. Se coloca un stent en el TSVD con una buena posición (F). AP = atresia de la válvula pulmonar; TSVD = tracto de salida ventricular derecho; TF = tetralogía de Fallot.

más alta (30%) en los pacientes con una estenosis aórtica crítica⁴³. Se produce una insuficiencia aórtica (moderada o grave) de forma aguda en alrededor de un 15% de los casos⁴⁶.

En los resultados a largo plazo destacan las tasas elevadas de reintervención por recurrencia de la estenosis, la insuficiencia valvular que puede progresar a lo largo del tiempo, así como la disfunción diastólica. En los pacientes con una estenosis aórtica crítica, la tasa de reintervenciones en 5 años es de aproximadamente un 50%-60%^{39,46-48}. Por lo que respecta a la comparación de la VAB percutánea con la valvulotomía quirúrgica en los recién nacidos con una estenosis aórtica crítica, los datos son diversos⁴⁹⁻⁵¹. Un estudio reciente ha indicado que un valor menor de la puntuación z del anillo valvular aórtico y los antecedentes de valvuloplastia aórtica fetal mostraron una asociación significativa con la cirugía valvular aórtica después de la VAB⁴⁸. Las decisiones sobre el tratamiento inicial de estos recién nacidos deben continuar siendo específicas para cada centro y para cada paciente.

CONDUCTO ARTERIOSO

Las intervenciones percutáneas neonatales sobre el conducto arterioso son una de las áreas más destacadas de innovación y avance en el campo de la cardiología inter-

TABLA 3. Guías existentes para la valvuloplastia de la válvula aórtica con balón en los recién nacidos

Indicación	Clase	Nivel de la evidencia
La valvuloplastia de la válvula aórtica está indicada en los recién nacidos con una EA valvular crítica aislada que tienen una dependencia del conducto arterioso permeable o en los niños mayores con una EA valvular aislada que presentan una reducción de la función sistólica VI.	I	B
La valvuloplastia de la válvula aórtica está indicada en los niños con una EA valvular aislada que presentan un gradiente valvular sistólico máximo en reposo de ≥ 50 mm Hg.	I	B

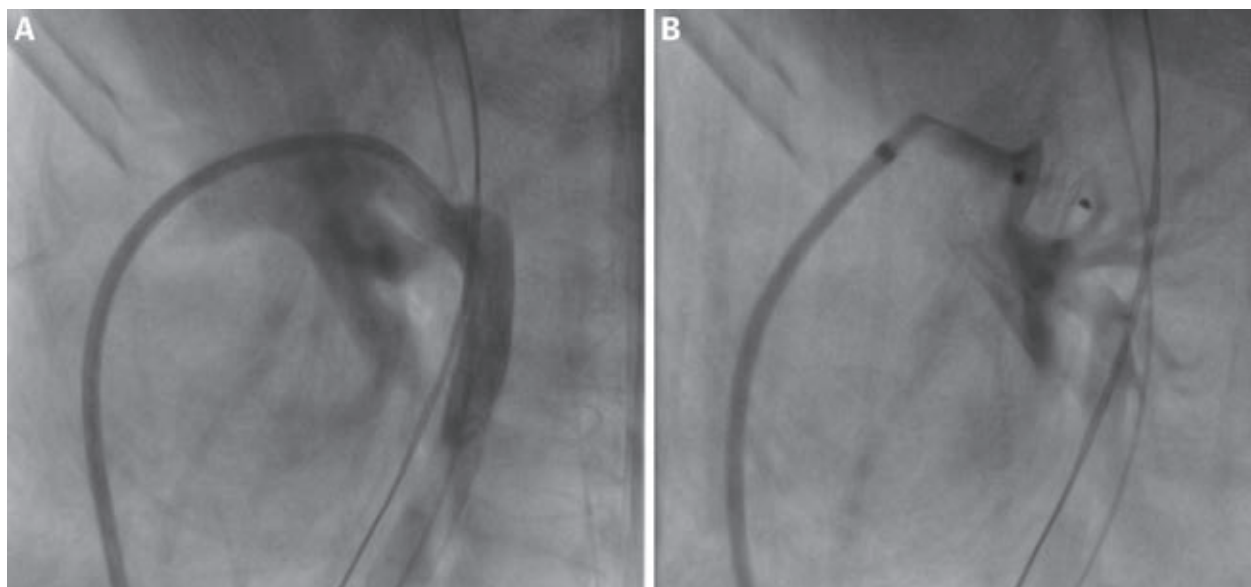
Adaptado de la American Heart Association⁶.

EA = estenosis de la válvula aórtica; VI = ventrículo izquierdo.

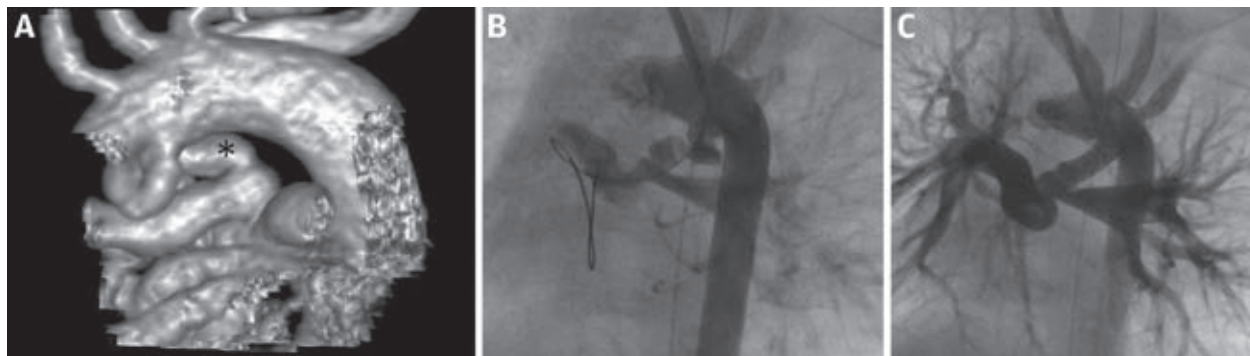
vencionista pediátrica. Tanto el cierre del CAP como el implante de un *stent* en el conducto son intervenciones en las que ha habido recientemente avances técnicos y un uso creciente.

CIERRE DEL CAP. El cierre percutáneo del CAP en los lactantes mayores y niños de mayor edad es una técnica segura, eficaz y bien establecida⁵². La oclusión del CAP con un dispositivo en recién nacidos prematuros es un campo en el que ha habido recientemente un notable crecimiento. Las indicaciones del cierre del CAP se basan en la importancia hemodinámica que tenga el CAP, en la evaluación clínica y ecocardiográfica. Se han venido identificando de manera creciente las asociaciones entre un CAP hemodinámicamente importante y la aparición de una

FIGURA 4. Cierre de CAP con dispositivo en un recién nacido pretérmino



Recién nacido con parto a las 23 semanas, con un CAP hemodinámicamente importante al que se practicó un cierre del CAP con un dispositivo Amplatzer Piccolo Occluder. Angiografía inicial (A) obtenida con el catéter a través del conducto desde el lado de la arteria pulmonar (acceso venoso) y que muestra un gran CAP de un diámetro aproximadamente igual al de la aorta descendente. Nueva angiografía con el dispositivo colocado (B) que muestra una ausencia de obstrucción arterial pulmonar y el dispositivo en una posición adecuada. CAP = conducto arterioso permeable.

FIGURA 5. Implante de *stent* en el conducto para el flujo sanguíneo pulmonar

A un recién nacido con un ventrículo derecho de doble salida, una estenosis de válvula pulmonar grave y múltiples comorbilidades complejas se le implantó un *stent* en el conducto para el flujo sanguíneo pulmonar. La tomografía computarizada realizada antes del cateterismo (A) mostró un conducto tortuoso (*) desde la cara inferior del arco transverso. El implante del *stent* en el conducto se realizó a través de la arteria carótida. La angiografía muestra el conducto arterioso permeable antes del implante del *stent* en el conducto (B) y después del implante de un *stent* coronario farmacológico (C).

displasia broncopulmonar, el aumento de la necesidad de ventilación mecánica y la mayor mortalidad^{53,54}. El momento óptimo para el cierre del CAP continúa sin estar claro y es una cuestión controvertida. Sin embargo, a medida que se acumulan datos y experiencia, algunos centros recomiendan una intervención temprana para evitar los efectos nocivos de una ventilación mecánica prolongada y del aporte adicional de oxígeno.

El método óptimo para el cierre del CAP —intervención percutánea frente a ligadura quirúrgica— es actualmente un tema de debate y estudio. Se han descrito las ventajas del cierre percutáneo del CAP, entre las que se encuentra una recuperación más rápida del estado respiratorio^{55,56}. Los resultados alentadores de la oclusión percutánea del CAP en recién nacidos prematuros han impulsado el desarrollo de nuevos dispositivos y un uso cada vez más amplio. Dos importantes series de casos publicadas por Zahn *et al*⁵⁷ en 2016 y por Sathanandam *et al*⁵⁸ en 2017 de recién nacidos prematuros tratados con un cierre percutáneo del CAP mediante un dispositivo mostraron el implante satisfactorio del dispositivo en aproximadamente un 90% de los pacientes y una ausencia de acontecimientos adversos graves, utilizando 2 dispositivos diferentes. Muy recientemente, en 2020, un estudio prospectivo multicéntrico ha descrito la experiencia en 200 pacientes de 9 centros con el empleo del Amplatzer Piccolo Occluder (Abbott)⁵⁹. Los pacientes eran de un peso bajo de hasta 700 g, y la mitad pesaban ≤ 2 kg en el momento de la intervención. El porcentaje de éxitos fue $> 95\%$, y la tasa de complicaciones mayores fue del 2%. A la vista de los datos de este estudio, el dispositivo Amplatzer Piccolo Occluder fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos para la oclusión del CAP en recién nacidos prematuros, y el uso de

este u otros dispositivos se está expandiendo rápidamente (figura 4).

IMPLANTE DE *STENT* EN EL CONDUCTO. En los recién nacidos con una CC y un FSP dependiente del conducto, la derivación de Blalock-Taussig-Thomas (DBTT) se ha utilizado de manera eficaz para mantener el FSP durante décadas. Aunque la DBTT es una solución eficaz, la tasa de mortalidad es $>10\%$ ⁶⁰. El implante de un *stent* en el conducto fue descrito por primera vez como alternativa por Gibbs *et al*⁶¹ en 1992. Los *stents* disponibles en ese momento eran rígidos y voluminosos, y requerían vainas de un perfil mayor, lo cual hacía que la intervención resultara difícil en el lactante de pequeño tamaño. Con el avance tecnológico, el uso de *stents* coronarios prearmados ha hecho que el implante de un *stent* en el conducto sea una alternativa más viable a la DBTT⁶² (figura 5).

El implante de un *stent* percutáneo puede llevarse a cabo a través de diversas vías de acceso vascular arteriales o venosas. La determinación del enfoque óptimo para superar el conducto puede ser la parte más importante de la intervención, y deben considerarse todas las posibles vías de acceso en función del origen y la morfología del conducto⁶³. Concretamente, las vías de acceso de la arteria carótida y la arteria axilar han sido bien descritas en la literatura reciente y pueden utilizarse de forma segura por vía percutánea o mediante una disección de vena quirúrgica^{44,64}. Estas opciones permiten un implante efectivo del *stent* en muchos recién nacidos en los que esto no habría sido posible antes.

Múltiples estudios recientes han comparado los resultados de los pacientes tratados con una DBTT con los de los tratados con un *stent* en el conducto en pacientes con un FSP dependiente del conducto, y han valorado resultados como la mortalidad, los acontecimientos adversos y

TABLA 4. Estudios recientes que han comparado la derivación quirúrgica con el implante de un stent en el CAP

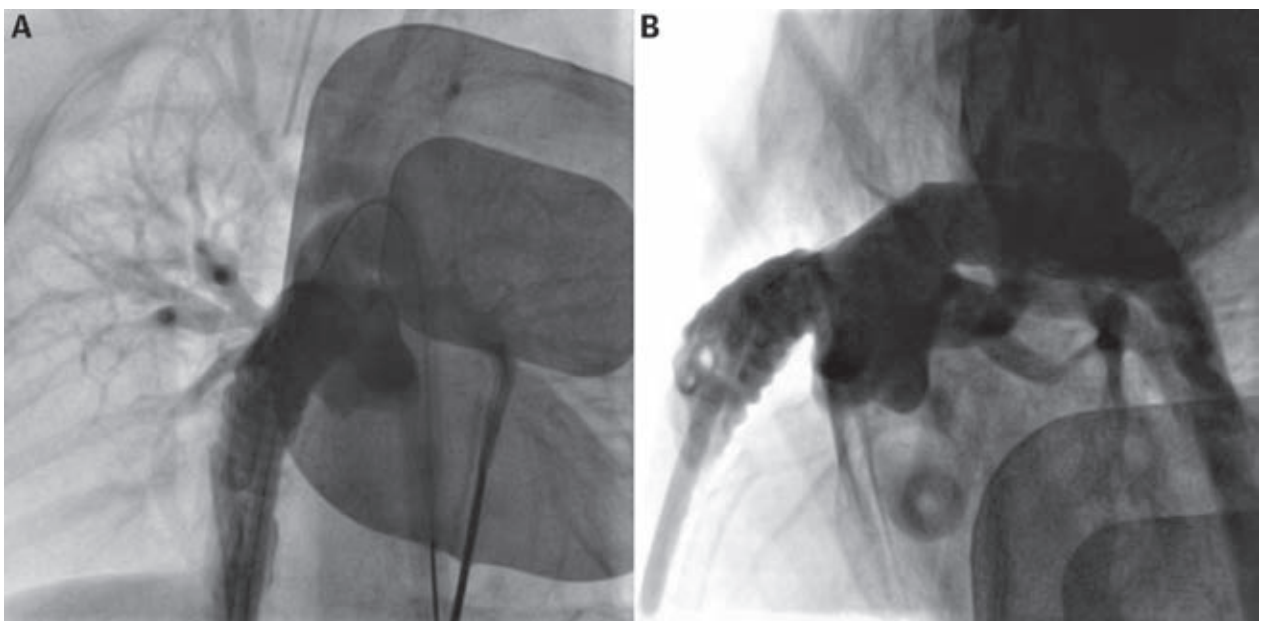
Primer autor	Año	Diseño	DTTsm (n)	SC (n)	Resultados principales
Santoro et al ⁶⁵	2009	- Retrospectivo - Unicéntrico	14	13	- Ambos grupos tenían un aumento significativo del tamaño de las AP - Peor cociente API/APD en el grupo de DTTsm
Amoozgar et al ⁸⁰	2012	- Retrospectivo - Multicéntrico	20	18	- La mortalidad temprana fue similar - El tamaño de las AP no mostró diferencias entre los grupos - APD más grande en el grupo de SC
McMullan et al ⁸¹	2014	- Retrospectivo - Unicéntrico	42	13	Supervivencia similar y reintervención quirúrgica o percutánea en el seguimiento a medio plazo
Bentham et al ⁶⁶	2018	- Prospectivo - Multicéntrico - Puntuación de análisis de propensión	171	83	- Mayor mortalidad temprana en el grupo de DTTsm - Mayor supervivencia hasta la reparación en el grupo de SC
Glatz et al ⁸²	2017	- Retrospectivo - Multicéntrico - Puntuación de análisis de propensión	251	106	- Ausencia de diferencias en la mortalidad y en la reintervención no programada por cianosis - Reintervención más frecuente en el grupo de SC - SC asociado a menor duración de la estancia en la UCI y menos complicaciones de la intervención - AP más grandes y más simétricas en el grupo de SC en el último seguimiento

SC = stent en el conducto; UCI = unidad de cuidados intensivos; API = arteria pulmonar izquierda; DTTsm = derivación de Blalock-Taussig-Thomas modificada; AP = arterias pulmonares; APD = arteria pulmonar derecha.

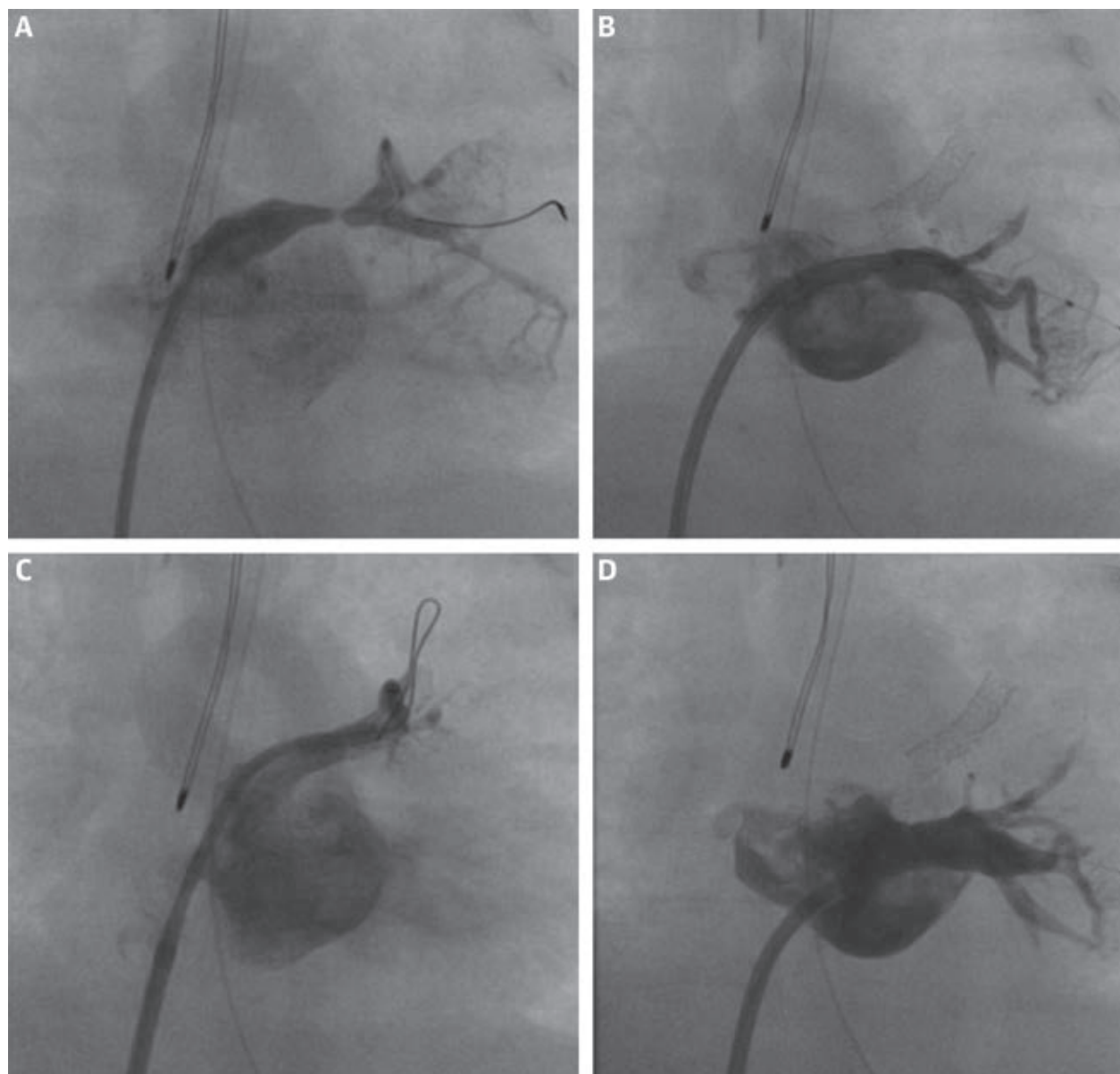
el crecimiento arterial pulmonar (tabla 4). Globalmente, el implante de un stent en el conducto da lugar a un crecimiento mayor y más simétrico de las arterias pulmonares, y a una supervivencia similar, si no mejor^{35,65,66}. Se ha observado un resultado reproducible de aumento de las tasas de reintervención en los pacientes a los que se

practica un implante de un stent en el conducto, en comparación con los pacientes a los que se ha practicado una DBTT, pero hay circunstancias individuales en las que se prefiere una redilatación programada del stent para fomentar un mayor crecimiento somático y arterial pulmonar, con objeto de optimizar los resultados a largo

FIGURA 6. Implante de stent en el conducto en una paliación de fase I híbrida



(A) A un recién nacido de 2,4 kg con un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico se le practicó una paliación de fase I híbrida inicialmente con colocación quirúrgica de bandas arteriales pulmonares bilaterales, y luego se le implantó un stent del conducto en el laboratorio de cateterismo. (B) Se implantó un stent en el conducto arterioso permeable a través de un injerto quirúrgico colocado en la arteria pulmonar principal.

FIGURA 7. Implante de stent de vena pulmonar

En un recién nacido prematuro de un 2,5 kg de peso se observó una estenosis grave de la vena pulmonar superior izquierda (A) y de la inferior izquierda (B). Se le practicó una dilatación con balón y se le implantaron stents en las dos venas afectadas, con buenos resultados agudos y sin estenosis residual (C y D).

plazo⁶⁶. Se han planificado nuevos estudios multicéntricos para evaluar los resultados de estas diversas estrategias, con el objetivo de informar la toma de decisiones.

PALIACIÓN DE FASE I HÍBRIDA. En los recién nacidos con una CC univentricular, la paliación de fase I híbrida se ha diseñado como alternativa a la intervención de fase I quirúrgica. El principio rector consiste en realizar una paliación inicial de menor riesgo mediante una combinación de técnicas percutáneas y quirúrgicas y retrasar la

intervención quirúrgica más compleja y asociada a un *bypass* cardiopulmonar hasta algo más tarde en el lactante. La selección de los pacientes y la técnica muestran considerables diferencias en los distintos centros, pero las características distintivas de la intervención son las siguientes: restricción del flujo por las arterias pulmonares, implante de un *stent* en el conducto y creación de una comunicación interauricular no restrictiva. Los pioneros del método híbrido de paliación en los recién nacidos con

una CC univentricular fueron Akintuerk *et al*⁶⁷ en Alemania, y su técnica fue modificada luego por Galantowicz *et al*⁶⁸ en los Estados Unidos. Recientemente, Schranz *et al*⁶⁹ han aplicado con éxito en Alemania un método de paliación «híbrido» totalmente percutáneo, lo cual constituye un logro remarkable.

El implante del *stent* del conducto puede realizarse con una colocación quirúrgica de una vaina de aplicación en la arteria pulmonar principal o con un método percutáneo^{70,71} (figura 6). Se requiere una reintervención a causa del flujo restrictivo a través del tabique auricular o de una obstrucción retrógrada del arco aórtico en aproximadamente un 20%-30% de los pacientes^{13,72}. En los centros especializados con un uso ordinario de la paliación de fase I híbrida, los resultados clínicos muestran unas tasas de mortalidad a corto plazo, entre las etapas y a medio plazo comparables a los resultados multicéntricos descritos después de intervenciones quirúrgicas convencionales de fase I^{70,73} con unos datos de neurodesarrollo alentadores⁷⁴. Sin embargo, estos datos se ven afectados por el factor de confusión de un sesgo de selección significativo dadas las diferencias en la selección de los pacientes entre los distintos centros.

VENAS PULMONARES

La estenosis de venas pulmonares es un trastorno raro y grave, que se asocia a prematuridad y CC. Esta enfermedad es con frecuencia progresiva y grave, y comporta un riesgo elevado de mortalidad, en especial para los pacientes diagnosticados a una edad más temprana y con una afectación de múltiples vasos⁷⁵. Aunque los datos relativos a la intervención neonatal percutánea son limitados, la angioplastia con balón y el implante de *stents* son los elementos centrales del tratamiento en los recién nacidos con estenosis de venas pulmonares. Se ha evaluado el uso de una angioplastia con balón cortante, y no se ha observado que aporte una ventaja respecto a los balones convencionales⁷⁶. El uso de *stents* parece ser más eficaz en la prevención de la atresia venosa, y un diámetro del *stent* > 7 mm se asocia a una mayor ausencia de la necesidad de reintervención⁷⁷ (figura 7). Además, los *stents* farmacoactivos parecen apor-

tar una cierta ventaja respecto a los metálicos no recubiertos^{78,79}. Sea cual sea el enfoque de intervención aplicado, una estrategia de tratamiento multidisciplinario y multimodal con una política agresiva de seguimiento y reintervención se asocia a una mejora de los resultados.

CONCLUSIONES Y OPORTUNIDADES FUTURAS

En los recién nacidos con una CC crítica que requieren una intervención temprana, muchas técnicas percutáneas se han establecido como tratamientos de primera línea. Estas intervenciones pueden aportar una estabilización o paliación temporal hasta el momento de la intervención quirúrgica, mientras que otras pueden considerarse curativas. Los ámbitos de especial interés en cuanto a innovación y oportunidades futuras son el cierre del CAP y el implante de *stent* en el conducto. Los catéteres de menor tamaño, los balones y *stents* de perfil más bajo y las técnicas de acceso vascular creativas han hecho posibles intervenciones percutáneas en recién nacidos de tamaño muy pequeño en los que el riesgo quirúrgico puede ser alto. Los métodos percutáneos se han desarrollado en paralelo con la investigación multicéntrica que aporta grandes mejoras en todo este campo.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Kalfa ha recibido apoyo de los National Institutes of Health (R01-155381). 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 Christopher J. Petit, Morgan Stanley Children's Hospital, 3959 Broadway, CHN-253, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: cjp2196@cumc.columbia.edu. Twitter: @PedsHrtCUIMC. O BIEN Dr David M. Kalfa, Morgan Stanley Children's Hospital, 3959 Broadway, CHN-253, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: dk2757@cumc.columbia.edu. Twitter: @DavidKalfaMD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, et al. Critical heart disease in the neonate: Presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:193-202.
2. Pruetz JD, Carroll C, Trento LU, et al. Outcomes of critical congenital heart disease requiring emergent neonatal cardiac intervention. *Prenat Diagn*. 2014;34(12):1127-1132. <https://doi.org/10.1002/pd.4438>
3. Mullins CE, Latson LA, Neches WH, Colvin EV, Kan J. Balloon dilation of miscellaneous lesions: results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol*. 1990;65:802-803.
4. Sholler GF, Keane JF, Perry SB, Sanders SP, Lock JE. Balloon dilation of congenital aortic valve stenosis. Results and influence of technical and morphological features on outcome. *Circulation*. 1988;78(2):351-360. <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.2.351>
5. Lock JE, Bass JL, Castaneda-Zuniga W, Fuhrman BP, Rashkind WJ, Lucas RV Jr. Dilation angioplasty of congenital or operative narrowings of venous channels. *Circulation*. 1984;70:457-464.
6. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2607-2652.
7. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966;196(11):991-992.

8. Hamzah M, Othman HF, Peluso AM, Sammour I, Aly H. Prevalence and outcomes of balloon atrial septostomy in neonates with transposition of great arteries. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(4):324-331. <https://doi.org/10.1097/PCC.00000000000002191>
9. Pedra CAC, Neves JR, Pedra SRF, et al. New transcatheter techniques for creation or enlargement of atrial septal defects in infants with complex congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(5):731-739. <https://doi.org/10.1002/ccd.21260>
10. Savorgnan F, Zaban NB, Elhoff JJ, Ross MM, Breinholt JP. No difference found in safety or efficacy of balloon atrial septostomy performed at the bedside versus the catheterisation laboratory. *Cardiol Young*. 2018;28:1421-1425.
11. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*. 2009;119(5):709-716. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760819>
12. Beca J, Gunn J, Coleman L, et al. Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1807-1811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.061>
13. Holzer RJ, Wood A, Chisolm JL, et al. Atrial septal interventions in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:696-704.
14. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, Van Der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: Outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation*. 2004;109(19):2326-2330. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128690.35860.C5>
15. Gordon BM, Levi DS, Shannon KM. Electrosurgical energy in combination with a transseptal needle: A novel method for the creation of an atrial communication in hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(1):113-116. <https://doi.org/10.1002/ccd.21754>
16. Stümper O, Gewillig M, Vettukattil J, et al. Modified technique of stent fenestration of the atrial septum. *Heart*. 2003;89:1227-1230.
17. Aldoss O, Divekar A. Modified technique to create diabolito stent configuration. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:728-733.
18. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):581-585. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.017>
19. Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J. [Intracardiac valvulotomy by means of a catheter]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1953;23:183-192.
20. Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med*. 1982;307:540-542.
21. Stanger P, Cassidy SC, Girod DA, Kan JS, Lababidi Z, Shapiro SR. Balloon pulmonary valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):775-783. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91387-l](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91387-l)
22. Jarrar M, Betbout F, Farhat MB, et al. Long-term invasive and noninvasive results of percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty in children, adolescents, and adults. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 1):950-954. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70022-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70022-0)
23. Holzer RJ, Gauvreau K, Kreutzer J, et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary valvuloplasty: a multicenter experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:663-672.
24. Devanagondi R, Peck D, Sagi J, et al. Long-term outcomes of balloon valvuloplasty for isolated pulmonary valve stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(2):247-254. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1506-4>
25. Radtke W, Keane JF, Fellows KE, Lang P, Lock JE. Percutaneous balloon valvotomy of congenital pulmonary stenosis using oversized balloons. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(4):909-915. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80434-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80434-x)
26. McCrindle BW. Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. *Circulation*. 1994;89:1751-1759.
27. Alwi M, Geetha K, Bilkis AA, et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum percutaneous radiofrequency-assisted valvotomy and balloon dilation versus surgical valvotomy and Blalock Taussig shunt. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):468-476. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00549-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00549-5)
28. Patil NC, Saxena A, Gupta SK, et al. Perforating the atretic pulmonary valve with CTO hardware: technical aspects. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(5):E145-E150. <https://doi.org/10.1002/ccd.25760>
29. Bakhru S, Marathe S, Saxena M, et al. Transcatheter pulmonary valve perforation using chronic total occlusion wire in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Ann Pediatr Cardiol*. 2017;10(1):5-10. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.197065>
30. Lefort B, Saint-Etienne C, Soule N, Ma I, Dion F, Chantepie A. Perforation of the atretic pulmonary valve using chronic total occlusion (CTO) wire and coronary microcatheter. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(5):814-818. <https://doi.org/10.1111/chd.12812>
31. Petit CJ, Qureshi AM, Glatz AC, et al. Technical factors are associated with complications and repeat intervention in neonates undergoing transcatheter right ventricular decompression for pulmonary atresia and intact ventricular septum: results from the congenital catheterisation research coll. *Cardiol Young*. 2018;28(8):1042-1049. <https://doi.org/10.1017/S104795118000756>
32. Petit CJ, Glatz AC, Qureshi AM, et al. Outcomes after decompression of the right ventricle in infants with pulmonary atresia with intact ventricular septum are associated with degree of tricuspid regurgitation: results from the Congenital Catheterization Research Collaborative. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(5):e004428. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004428>
33. Drighil A, Aljufan M, Slimi A, Yamani S, Mathewson J, AlFady F. Echocardiographic determinants of successful balloon dilation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):172-175. <https://doi.org/10.1093/ije/hocad/jep193>
34. Hasan BS, Bautista-Hernandez V, McElhinney DB, et al. Outcomes of transcatheter approach for initial treatment of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(1):111-118. <https://doi.org/10.1002/ccd.24288>
35. Wilder TJ, Van Arsdell GS, Benson L, et al. Young infants with severe tetralogy of Fallot: Early primary surgery versus transcatheter palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:1692-1700.e2.
36. Sandoval JP, Chaturvedi RR, Benson L, et al. Right ventricular outflow tract stenting in tetralogy of Fallot infants with risk factors for early primary repair. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(12):e003979. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003979>
37. Gibbs JL, Uzun O, Blackburn ME, Parsons JM, Dickinson DF. Right ventricular outflow stent implantation: an alternative to palliative surgical relief of infundibular pulmonary stenosis. *Heart*. 1997;77:176-179.
38. Quandt D, Ramchandani B, Stickley J, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract promotes better pulmonary arterial growth compared with Modified Blalock-Taussig Shunt Palliation in Tetralogy of Fallot-type lesions. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2017;10:1774-1784.
39. Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, et al. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:10-27.
40. Rhodes LA, Colan SD, Perry SB, Jonas RA, Sanders SP. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation*. 1991;84:2325-2335.
41. Porras D, Brown DW, Rathod R, et al. Acute outcomes after introduction of a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP) for balloon aortic valvuloplasty in congenital aortic stenosis. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:316-325.
42. Torres A, Vincent JA, Everett A, et al. Balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis: Multi-center safety and efficacy outcome assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:808-820.
43. Boe BA, Zampi JD, Kennedy KF, et al. Acute success of balloon aortic valvuloplasty in the current era: a National Cardiovascular Data Registry Study. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2017;10:1717-1726.
44. Justino H, Petit CJ. Percutaneous common carotid artery access for pediatric interventional cardiac catheterization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003003.
45. Choudhry S, Balzer D, Murphy J, Nicolas R, Shahnavaz S. Percutaneous carotid artery access in infants < 3 months of age. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:757-761.
46. McElhinney DB, Lock JE, Keane JF, Moran AM, Colan SD. Left heart growth, function, and reintervention after balloon aortic valvuloplasty for neonatal aortic stenosis. *Circulation*. 2005;111:451-458.

47. Han RK, Gurofsky RC, Lee KJ, et al. Outcome and growth potential of left heart structures after neonatal intervention for aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2406-2414.
48. Kido T, Guariento A, Doulamis IP, et al. Aortic Valve Surgery after Neonatal Balloon Aortic Valvuloplasty in Congenital Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;57:573-581.
49. McCrindle BW, Blackstone EH, Williams WG, et al. Are outcomes of surgical versus transcatheter balloon valvotomy equivalent in neonatal critical aortic stenosis? *Circulation*. 2001;104.
50. Pijic SM, Vukomanovic VA, Stajevic MS, et al. Balloon dilation and surgical valvotomy comparison in non-critical congenital aortic valve stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:616-624.
51. Vergnat M, Asfour B, Arenz C, et al. Aortic stenosis of the neonate: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1): 318-326.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.089>
52. El-Said HG, Bratinscak A, Foerster SR, et al. Safety of percutaneous patent ductus arteriosus closure: an unselected multicenter population experience. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6): e000424. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000424>
53. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208707>
54. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1488-1492. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.012>
55. Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):526-533. <https://doi.org/10.1002/ccd.25032>
56. Sathanandam S, Baldur K, Chilakala S, et al. Role of Transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(1):89-96. <https://doi.org/10.1002/ccd.27808>
57. Zahn EM, Peck D, Phillips A, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns: early results and midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9(23):2429-2437. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.019>
58. Sathanandam S, Justino H, Waller BR, Radtke W, Qureshi AM. Initial clinical experience with the Medtronic Micro Vascular PlugTM in transcatheter occlusion of PDAs in extremely premature infants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(6):1051-1058. <https://doi.org/10.1002/ccd.26878>
59. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(6):1266-1276. <https://doi.org/10.1002/ccd.28973>
60. Sasikumar N, Hermuzi A, Fan CS, et al. Outcomes of Blalock-Taussig shunts in current era: a single center experience. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:808-814.
61. Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE. Stenting of the arterial duct: A new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J*. 1992;67:240-245.
62. Aggarwal V, Petit CJ, Glatz AC, Goldstein BH, Qureshi AM. Stenting of the ductus arteriosus for ductal-dependent pulmonary blood flow—current techniques and procedural considerations. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:110-115.
63. Qureshi AM, Goldstein BH, Glatz AC, et al. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:933-943.
64. Ligon RA, Kim DW, Vincent RN, Bauser-Heaton HD, Ooi YK, Petit CJ. Angiographic follow-up of infants and children undergoing percutaneous carotid artery interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91:1301-1306.
65. Santoro G, Capozzi G, Caianello G, et al. Pulmonary artery growth after palliation of congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation arterial duct stenting versus surgical shunt. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2180-2186.
66. Benthall JR, Zava NK, Harrison WJ, et al. Duct stenting versus modified blalock-taussig shunt in neonates with duct-dependent pulmonary blood flow: associations with clinical outcomes in a multicenter national study. *Circulation*. 2018;137:581-588.
67. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: Basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation*. 2002;105:1099-1103.
68. Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, et al. Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:2063-2071.
69. Schranz D, Esmaeili A, Schrewe R, Kerst G, Akintuerk H. Hypoplastic left heart stage i: no Norwood, no hybrid. *Circulation*. 2020;140:1402-1404.
70. Schranz D, Bauer A, Reich B, et al. Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:365-373.
71. Holzer RJ, Chisolm JL, Hill SL, et al. "Hybrid" stent delivery in the pulmonary circulation. *J Invasive Cardiol*. 2008;20:592-598.
72. Egan MJ, Hill SL, Boettner BL, et al. Predictors of retrograde aortic arch obstruction after hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:67-75.
73. Simsic JM, Phelps C, Kirchner K, et al. Interstage outcomes in single ventricle patients undergoing hybrid stage 1 palliation. *Congenit Heart Dis*. 2018;13:757-763.
74. Reich B, Heye KN, Wetterling K, et al. Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome after hybrid procedure. *Transl Pediatr*. 2019;8:94-106.
75. DiLorenzo MP, Santo A, Rome JJ, et al. Pulmonary vein stenosis: outcomes in children with congenital heart disease and prematurity. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31:266-273.
76. Peng LF, Lock JE, Nugent AW, Jenkins KJ, McElhinney DB. Comparison of conventional and cutting balloon angioplasty for congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in infants and young children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:1084-1090.
77. Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al. Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:109-117.
78. Khan A, Qureshi AM, Justino H. Comparison of drug eluting versus bare metal stents for pulmonary vein stenosis in childhood. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:233-242.
79. Cory MJ, Ooi YK, Kelleman MS, Vincent RN, Kim DW, Petit CJ. Reintervention is associated with improved survival in pediatric patients with pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:1788-1798.
80. Amoozgar H, Cheriki S, Borzooee M, et al. Short-term result of ductus arteriosus stent implantation compared with surgically created shunts. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:1288-1294. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0304-x>
81. McMullan DM, Permut LC, Jones TK, Johnston TA, Rubio AE. Modified Blalock-Taussig shunt versus ductal stenting for palliation of cardiac lesions with inadequate pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147: 397-403. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.07.052>
82. Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, et al. Comparison between patent ductus arteriosus stent and Modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow: insights from the Congenital Catheterization Research Collaborative. *Circulation*. 2018;137:589-601.

PALABRAS CLAVE estenosis aórtica, cardiopatía congénita, cardiología intervencionista, conducto arterioso permeable, estenosis de válvula pulmonar

COMENTARIO EDITORIAL

Cateterismo intervencionista en el neonato: peculiaridades y retos futuros



Fernando Rueda-Núñez

Fernando Rueda-Núñez, MD^a, Rodrigo Estévez-Loureiro, MD PhD^b

La terapia intervencionista transcatóter en el ámbito de las cardiopatías congénitas se inició hace más de 50 años^{1,2}. A lo largo de estas décadas hemos pasado del tratamiento con catéteres balón (septostomía, valvuloplastias y angioplastias), al implante de *stents*, ocluidores y, finalmente, prótesis valvulares³⁻⁸. Gran parte del conocimiento adquirido en el tratamiento de las cardiopatías congénitas se ha utilizado en el desarrollo del intervencionismo cardíaco estructural y, recíprocamente, los avances tecnológicos de este último (así como del intervencionismo coronario) han facilitado el perfeccionamiento y desarrollo del tratamiento en las cardiopatías congénitas. La primera intervención descrita en neonatos fue la atrioseptostomía con balón en 1966⁹, que tuvo una especial relevancia en la supervivencia de cardiopatías congénitas como la transposición de grandes vasos. A pesar de este inicio tan precoz, el desarrollo del tratamiento percutáneo en neonatos ha sido especialmente lento. Esto se debe fundamentalmente a la falta de tecnología apropiada y las características propias de este paciente, que por sus peculiaridades (comorbilidad, inmadurez, fragilidad, tamaño y gravedad de su cardiopatía), hacen que su manejo suponga un reto importante en sí mismo¹⁰.

En un reciente artículo publicado en el *Journal of American College of Cardiology*, Barry y colaboradores hacen una excelente descripción de los distintos procedimientos intervencionistas que se utilizan actualmente en el neonato portador de una cardiopatía congénita¹¹. Los autores hacen una exposición por apartados diferenciando cinco segmentos anatómicos: septo interauricular; válvula pulmonar/tracto de salida de ventrículo derecho (TSVD), válvula aórtica, ductus y venas pulmonares. Así, en el septo interauricular se hace referencia a la atrioseptostomía con balón y a la apertura e implante de *stent* en el septo restrictivo de la hipoplasia de cavidades izquier-

das; en el apartado de la válvula pulmonar/TSVD se analiza la valvuloplastia pulmonar con balón, con o sin perforación, y el implante de *stent* en el TSVD; en la válvula aórtica se repasa la situación actual de la valvuloplastia aórtica con balón; en el ductus arterioso se describen los procedimientos de cierre percutáneo, y el mantenimiento del mismo mediante implante de *stents*, tanto como alternativa para mantener un flujo pulmonar adecuado, como en la estrategia híbrida para el estadio I en la paliación de la hipoplasia del ventrículo izquierdo hipoplásico; por último, en las venas pulmonares se examinan las indicaciones y estrategias en el implante de *stent* en la estenosis de las venas pulmonares. En cada uno de ellos se repasa la base histórica, las indicaciones, aspectos técnicos, resultados y puntos de controversia. En los procedimientos más novedosos o con mayor proyección de futuro, como son el cierre de ductus en prematuros, el implante de *stent* en el TSVD y el implante de *stent* en el ductus, los autores hacen un análisis más exhaustivo, incluyendo comparativas entre los resultados y el correspondiente procedimiento quirúrgico¹¹.

Poniendo el foco en estos puntos de mayor proyección, en el cierre de ductus en prematuros tres son las cuestiones más importantes por dilucidar: el tipo de dispositivo, la indicación, el procedimiento y las ventajas frente a la cirugía. En el trabajo de Barry y cols. se citan tres series grandes de cierre percutáneo de ductus en el prematuro, con distintos dispositivos y buenos resultados¹¹⁻¹⁴. Destacan especialmente los resultados del dispositivo Amplatzer Piccolo Occluder (Abbott Vascular®, Menlo Park, CA) con >95% de éxito y un 2% de complicaciones mayores¹⁴. Es evidente que la aparición de dicho dispositivo va a suponer un antes y un después en el cierre percutáneo del ductus en este escenario, al aumentar de forma significativa la seguridad y eficacia del procedimiento. En cuanto a la indicación, algunos centros son

^a Unidad de Cardiopatías Congénitas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España. ^b Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo, España

más proclives a un cierre precoz, favorecido por los buenos resultados del cierre percutáneo¹¹, que ha demostrado mejores resultados frente a la cirugía abierta en cuanto a tiempo de mejoría pulmonar, incidencia de sepsis y necesidad y duración del soporte con inotrópicos¹⁵. El principal inconveniente de esta estrategia menos invasiva es la necesidad del traslado del paciente a la sala de hemodinámica, alejada en ocasiones de las unidades de cuidados intensivos neonatales, hecho que puede marcar diferencias en la estrategia entre centros.

En los últimos años el implante de *stent* en el TSVD o en el ductus arterioso se ha planteado como una alternativa a la realización de una fístula sistémico-pulmonar en las cardiopatías con obstrucción a la circulación pulmonar nativa. En el caso del implante de *stent* en el ductus, y al igual que reflejan Barry et al en su artículo, existen varios estudios multicéntricos e unicéntricos que, comparando este abordaje con el implante de fístula quirúrgica, demuestran similares o mejores resultados en el crecimiento de ramas pulmonares, menor número de complicaciones, menor estancia media o utilización de diuréticos y mayor supervivencia^{11,16}. Por el contrario, la realización de la fístula quirúrgica se asocia a menor número de reintervenciones. Un estudio multicéntrico del *Congenital Catheterization Research Collaborative* propone una clasificación basada en la anatomía ductal que permite seleccionar el abordaje vascular más idóneo y que se relaciona con el riesgo de enjaulamiento de las arterias pulmonares por el *stent*¹⁷. Respecto al implante de *stents* en el TSVD, la experiencia publicada es menor¹⁸. Aun así, puede ser una alternativa muy interesante en el paciente de alto riesgo quirúrgico que le permita beneficiarse de la tecnología diseñada para el implante de *stents* coronarios.

A pesar de la variedad actual de procedimientos descritos por Barry et al. existen retos en el futuro que no se pueden obviar y que se pueden resumir en los siguientes apartados:

En el intervencionismo moderno es innegable la necesidad de disponer de una tecnología lo más específica y apropiada a cada tipo de intervención y a las características del paciente. Gran parte de los avances en los procedimientos descritos se basan en fungibles pensados para otros menesteres como intervencionismo coronario o vascular periférico. Más aún, hay que resaltar la retirada de algunos de los pocos catéteres específicos para este tipo de intervenciones sin una clara alternativa. Sirva de ejemplo el caso en el 2019 de la retirada del catéter Miller para atrioseptostomía (Edwards Lifesciences®), que obliga al traslado a sala de hemodinámica o uso off-label de otros catéteres con control ecográfico. En la estrategia del tratamiento de las cardiopatías congénitas la rentabilidad comercial no debería ser el único argumento de decisión de la industria, ni el uso compasivo o la

utilización off-label la única opción de los hemodinamistas¹⁹⁻²⁰. La aparición de dispositivos específicos como el Amplatzer Piccolo Occluder, previamente mencionado, podría ser el inicio de un cambio en esta tendencia, pero es prioritario que se acompañen del desarrollo de material específico para un correcto acceso vascular en este rango de edad, incluyendo agujas e introductores adecuados.

Es también innegable que en la medicina moderna la curva de aprendizaje en cualquier técnica debería ser lo más pequeña y corta posible. Esta máxima, con mayor motivo, debe aplicarse en el ámbito de las intervenciones neonatales, donde a la dificultad técnica del procedimiento se añade la escasa prevalencia de las enfermedades. Es por tanto responsabilidad de los médicos y de la industria el desarrollo de simuladores que sirvan para modelos de aprendizaje y entrenamiento^{21,22}.

Por último, es importante el desarrollo de estudios multicéntricos y registros que ayuden a optimizar y validar las técnicas, además de monitorizar los resultados de las nuevas intervenciones. De esta manera se facilitará la elaboración de documentos o guías de consenso, muy poco frecuentes en este tipo de pacientes y patologías. Sirva como ejemplo que en el artículo de Barry et al. se cita como referencia para el criterio de la indicación de valvuloplastia pulmonar neonatal el documento de consenso sobre procedimientos intervencionistas publicado por la *American Heart Association* en 2011^{11,23}. Afortunadamente, en los últimos años existe un cambio de tendencia hacia la colaboración multicéntrica. El desarrollo de registros y estudios posteriores puede aportar un gran valor a la hora de conocer la evidencia y los resultados de las distintas estrategias de tratamiento en estas patologías²⁴⁻²⁷.

Para concluir, el artículo de Barry y cols. constituye un acertado resumen de la situación actual del intervencionismo neonatal, tanto en los procedimientos curativos como en los paliativos, es decir, dirigidos a evitar cirugías en pacientes de alto riesgo para lograr una estabilización y poder realizar una intervención en un estadio posterior. Tal y como se indica en el artículo existen áreas de particular innovación y futuro, que deberían complementarse con un desarrollo en paralelo de la tecnología necesaria, y el análisis con la mayor evidencia posible para la mejor optimización de los procedimientos.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Rodrigo Estévez-Loureiro MD PhD. Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. c/ Clara Campoamor 341, 36213 Vigo, España. Correo electrónico: roiestevezh@hotmail.com; Rodrigo.estevez.loureiro@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J. Valvulotomias intracardíacas por medio de un catéter [Intracardiac valvulotomy by means of a catheter]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1953;23:183-192.
2. Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med*. 1982;307:540-542. doi:10.1056/NEJM198208263070907
3. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 1):751-752. doi:10.1016/0002-8703(83)90097-2
4. Lababidi Z. Neonatal transluminal balloon coarctation angioplasty. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 1):752-753. doi:10.1016/0002-8703(83)90098-4
5. Suárez de Lezo J, Fernandez R, Sancho M, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for aortic isthmus coarctation in infancy. *Am J Cardiol*. 1984;54:1147-1149. doi:10.1016/s0002-9149(84)80169-1
6. Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience. *Catheter Cardiovasc Diagn*. 1997;42:388-393. doi:10.1002/(sici)1097-0304(199712)42:4<388::aid-ccd7>3.0.co;2-7
7. Masura J, Gavora P, Podnar T. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a new angled Amplatzer duct occluder: initial clinical experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:261-267. doi:10.1002/ccd.10413
8. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1664-1669. doi:10.1016/s0735-1097(02)01822-3
9. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966 Jun 13;196:991-2. PMID: 4160716.
10. Valencia-Arango LM, Fajardo-Escobar AP, Segura-Salguero JC, et al. Anesthetic management of neonates undergoing diagnostic and therapeutic cardiac catheterization: a systematic literature review. *Braz J Anesthesiol*. 2020 May-Jun;70:278-287. doi:10.1016/j.bjan.2020.03.011.
11. Barry OM, Bouhout I, Turner ME, Petit CJ, Kalfa DM. Transcatheter Cardiac Interventions in the Newborn: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2270-2283. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.374
12. Zahn EM, Peck D, Phillips A, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2429-2437. doi:10.1016/j.jcin.2016.09.019
13. Sathanandam S, Justino H, Waller BR 3rd, Radtke W, Qureshi AM. Initial clinical experience with the Medtronic Micro Vascular Plug™ in transcatheter occlusion of PDAs in extremely premature infants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:1051-1058. doi:10.1002/ccd.26878
14. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96:1266-1276. doi:10.1002/ccd.28973
15. Rodríguez Ogando A, Planelles Asensio I, de la Blanca ARS, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach?. *Pediatr Cardiol*. 2018;39:398-410. doi:10.1007/s00246-017-1768-5
16. Tseng SY, Truong VT, Peck D, et al. Patent Ductus Arteriosus Stent Versus Surgical Aortopulmonary Shunt for Initial Palliation of Cyanotic Congenital Heart Disease with Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024721. doi:10.1161/JAHA.121.024721
17. Qureshi AM, Goldstein BH, Glatz AC, et al. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:933-943. doi:10.1002/ccd.28125
18. Quandt D, Ramchandani B, Penford G, et al. Right ventricular outflow tract stent versus BT shunt palliation in Tetralogy of Fallot. *Heart*. 2017;103:1985-1991. doi:10.1136/heartjnl-2016-310620
19. Pan M, Ojeda S. Interventional cardiology in the neonate: Still a magic procedure?. *Int J Cardiol*. 2020;319:57-58. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.040
20. Mullins CE. Off-Label Use of Percutaneous Pulmonary Valved Stents in the Right Ventricular Outflow Tract: Time to Rewrite the Label? Catheterization and Cardiovascular Interventions 2013;8:996987-995
21. Valverde I. Three-dimensional Printed Cardiac Models: Applications in the Field of Medical Education, Cardiovascular Surgery, and Structural Heart Interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:282-291. doi:10.1016/j.rec.2017.01.012
22. Ferrari E, Gallo M, Wang C, et al. Three-dimensional printing in adult cardiovascular medicine for surgical and transcatheter procedural planning, teaching and technological innovation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30:203-214. doi:10.1093/icvts/ivz250
23. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2607-2652. doi:10.1161/CIR.0b013e31821b1f10
24. Martin GR, Anderson JB, Vincent RN. IMPACT Registry and National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative: Contributions to Quality in Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019;10:72-80. doi:10.1177/2150135118815059
25. Ballesteros Tejerizo F, Coserria Sánchez F, Romaguera R, et al. Spanish Cardiac Catheterization in Congenital Heart Diseases Registry. First Official Report from ACI-SEC and GTH-SECPC (2020). *REC Interv Cardiol*. 2022;4:173-180. https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000257
26. Bauser-Heaton H, Qureshi AM, Goldstein BH, et al. Comparison of Patent Ductus Arteriosus Stent and Blalock-Taussig Shunt as Palliation for Neonates with Sole Source Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: Results from the Congenital Catheterization Research Collaborative. *Pediatr Cardiol*. 2022;43:121-131. doi:10.1007/s00246-021-02699-7
27. Giordano M, Santoro G, Agnoletti G, et al. Interventional cardiac catheterization in neonatal age: results in a multicentre Italian experience. *Int J Cardiol*. 2020;314:36-42. doi:10.1016/j.ijcard.2020.04.013

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Fibrilación auricular preoperatoria y resultados cardiovasculares tras la cirugía no cardíaca



Sameer Prasada, MD,^a Milind Y. Desai, MD, MBA,^a Marwan Saad, MD, PhD,^b Nathaniel R. Smilowitz, MD, MS,^c Michael Faulx, MD,^a Venu Menon, MD,^a Rohit Moudgil, MD, PhD,^a Pulkit Chaudhury, MD, MS,^a Ayman A. Hussein, MD,^a Tyler Taigen, MD,^a Shady Nakhla, MD,^a Amgad Mentias, MD, MS^a

RESUMEN

ANTECEDENTES La repercusión de la fibrilación auricular (FA) preexistente en los resultados clínicos tras la cirugía no cardíaca no está clara.

OBJETIVOS El objetivo del estudio fue analizar la repercusión de la FA en el riesgo de resultados adversos tras la cirugía no cardíaca en una cohorte de ámbito nacional.

MÉTODOS Identificamos a los beneficiarios de Medicare ingresados para cirugía no cardíaca entre 2015 y 2019 y dividimos la cohorte de estudio en 2 grupos: con o sin FA previa. La cirugía no cardíaca se clasificó en las categorías de vascular, torácica, general, genitourinaria, ginecológica, traumatológica/ortopédica y neurocirugía, mamaria, otorrinolaringológica, y trasplante. Utilizamos un emparejamiento por puntuación de propensión para los parámetros exactos de edad, sexo, raza, urgencia y tipo de cirugía, puntuación del *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) y puntuación de CHA₂DS₂-VASC, y para un margen estrecho en las demás comorbilidades. Los resultados evaluados en el estudio fueron la mortalidad, el ictus, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca a 30 días. Examinamos la utilidad pronóstica adicional de la FA, además del RCRI, para predecir los eventos adversos después de la cirugía no cardíaca.

RESULTADOS La cohorte del estudio la formaron 8.635.758 pacientes a los que se practicaron intervenciones quirúrgicas no cardíacas (un 16,4% de ellos con FA). Los pacientes con FA eran de mayor edad, tenían una mayor probabilidad de ser varones y presentaban una mayor prevalencia de comorbilidades. Después del emparejamiento mediante puntuación de propensión, la FA se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (OR: 1,31; IC del 95%: 1,30-1,32), insuficiencia cardíaca (OR: 1,31; IC del 95%: 1,30-1,33) e ictus (OR: 1,40; IC del 95%: 1,37-1,43) y a un menor riesgo de infarto de miocardio (OR: 0,81; IC del 95%: 0,79-0,82). Los resultados fueron uniformes en el análisis de subgrupos definidos según el sexo, la raza, el tipo de cirugía y todos los estratos del RCRI y de la puntuación CHA₂DS₂-VASC. La FA mejoró la capacidad de discriminación del RCRI (índice C 0,73 a 0,76).

CONCLUSIÓN La FA preexistente se asocia de manera independiente a unos resultados adversos posoperatorios después de la cirugía no cardíaca. (J Am Coll Cardiol 2022;79:2471-2485) © 2022 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

^a Heart, Thoracic and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; ^b Cardiovascular Institute, The Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island, Estados Unidos; y ^c The Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Health, NYU School of Medicine, Nueva York, Nueva York, 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 31 de enero de 2022; original revisado recibido el 30 de marzo de 2022, aceptado el 1 de abril de 2022.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CIE** = Clasificación Internacional de Enfermedades**FA** = fibrilación auricular**IC** = insuficiencia cardíaca**IM** = infarto de miocardio**MACE** = eventos cardiovasculares adversos mayores**MDI** = mejora de discriminación integrada**PP** = puntuación de propensión**RCRI** = *Revised Cardiac Risk Index***sHR** = HR de subdistribución

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca frecuente asociada a morbilidad y mortalidad cardiovasculares y cerebrovasculares, y las proyecciones realizadas indican que la prevalencia de la FA aumentará en las próximas décadas debido a un envejecimiento de la población y a una mayor prevalencia de los factores de riesgo¹. En los Estados Unidos se llevan a cabo cada año aproximadamente 50 millones de intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas, y la cirugía no cardíaca se asocia también a la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)^{2,3}. Hay factores perioperatorios, como el estrés hemodinámico, el dolor y la hipovolemia, que aumentan la estimulación simpática y el impulso adrenérgico, lo cual complica el tratamiento de la FA⁴. Anteriormente se han publicado estrategias destinadas a mejorar la estratificación del riesgo en pacientes en los que se ha programado una intervención de cirugía no cardíaca^{5,6}. La FA se incluyó en la puntuación de riesgo preoperatorio de Goldman; sin embargo, en la actualidad no se incluye como factor de riesgo para las complicaciones cardíacas perioperatorias importantes en ninguna de las puntuaciones de riesgo más comúnmente utilizadas para la cirugía no cardíaca: *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) y *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator*⁷⁻⁹.

En estudios previos se ha calculado el efecto de la FA sobre el riesgo perioperatorio de eventos adversos tras las intervenciones de cirugía no cardíaca en una pequeña cohorte unicéntrica de pacientes de Corea¹⁰, como análisis secundario de un estudio prospectivo, multicéntrico, internacional de la cirugía no cardíaca (VISION [*Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study*])¹¹, así como en un estudio observacional multicéntrico de pacientes quirúrgicos de una sola provincia de Canadá¹². Estos estudios pusieron de manifiesto un aumento de la combinación de riesgos de eventos cardiovasculares después de las intervenciones de cirugía no cardíaca en pacientes con FA. Sin embargo, algunas de las limitaciones observadas en algunos de estos estudios fueron la falta de un emparejamiento robusto entre los grupos de estudio, el análisis de subgrupos importantes estratificado mediante puntuaciones de estratificación del riesgo y el estudio del efecto de la FA en una sola variable de valoración «dura». El objetivo del presente trabajo fue estudiar la asociación entre la presencia de una FA preexistente y el riesgo de complicaciones cardiovasculares tempranas después de la cirugía no cardíaca, utilizando para ello una cohorte actual de ámbito nacional de Estados Unidos.

MÉTODOS

COHORTE DEL ESTUDIO. Identificamos a beneficiarios de Medicare a los que se practicaron intervenciones de cirugía no cardíaca en el archivo de análisis y examen de los prestadores de asistencia de Medicare (*Medicare Provider Analysis and Review File*) entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de octubre de 2019, utilizando los códigos de intervenciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Se identificaron las siguientes categorías de intervenciones quirúrgicas: cirugía vascular, torácica, otorrinolaringológica, general, genitourinaria, traumatológica/ortopédica y neurocirugía, ginecológicas, mamaria y trasplante no cardíaco. En el apartado de Métodos del suplemento se detallan los subtipos de intervenciones quirúrgicas. Si a un paciente se le había practicado más de 1 intervención quirúrgica durante el período del estudio, se incluyó en el análisis tan solo la primera operación. El grado de urgencia de la intervención quirúrgica se determinó a partir de una variable que clasifica el ingreso hospitalario del paciente como «electivo», «urgencia» o «emergencia». Los pacientes de menos de 40 años de edad, los pacientes con menos de 3 años de cobertura de Medicare con pago por servicio antes de la intervención de cirugía no cardíaca y los pacientes con antecedentes de estenosis mitral fueron excluidos para la FA valvular. Se definió que los pacientes tenían una FA preexistente si habían tenido un ingreso hospitalario con el código de la CIE-9 427.31 o con los códigos de la CIE-10 I48.0, I48.1, I48.2 o I48.91 en cualquier posición de codificación en los 3 años previos a la cirugía no cardíaca. Los pacientes con los códigos de la CIE-9 o la CIE-10 correspondientes a la FA durante la hospitalización índice para la cirugía no cardíaca fueron incluidos también si se había marcado como existente la «presencia previa al ingreso». Se utilizó un período de examen retrospectivo de 3 años para determinar las comorbilidades del paciente aplicando el método de Elixhauser¹³. En cada paciente, se calculó la puntuación CHA₂DS₂-VASC (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años o superior, diabetes mellitus, ictus/AIT previo, enfermedad vascular, edad de 65–74 años, categoría de sexo) y el RCRI. El RCRI se calculó añadiendo 1 punto por cada una de las siguientes características: antecedentes de ictus, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus insulinodependiente, enfermedad renal crónica en estadio $\geq$ III y cirugía de riesgo alto (vascular, intraperitoneal o intratorácica). Los parámetros demográficos de los pacientes, como edad, sexo, raza y origen étnico, y las fechas de inclusión de cada paciente se extrajeron de los archivos de resumen de los beneficiarios de Medicare (*Medicare Beneficiary Summary Files*).

TABLA 1. Características iniciales de la cohorte de estudio antes y después del emparejamiento mediante puntuación de propensión

	Antes del emparejamiento por PP				Después del emparejamiento por PP		
	Global	Sin FA preexistente (n = 7.223.803)	Con FA preexistente (n = 1.411.955)	Valor de p	Sin FA preexistente (n = 1.923.438)	Con FA preexistente (n = 1.131.383)	DME
Edad, años	73,9 ± 9,3	73,1 ± 9,2	77,9 ± 9,0	< 0,001	77,56 (8,58)	77,56 (8,58)	0
Varones	45,0	43,2	54,1	< 0,001	0,53 (0,50)	0,53 (0,50)	0
Raza y origen étnico							
Blancos	79,8	78,8	85,1	< 0,001	0,88 (0,32)	0,88 (0,32)	
Negros	9,4	9,9	7,1		0,06 (0,24)	0,06 (0,24)	0
Asiáticos	1,8	1,8	1,5		0,01 (0,09)	0,01 (0,09)	
Hispanos	6,9	7,4	4,7		0,04 (0,19)	0,04 (0,19)	
Nativos estadounidenses	0,5	0,5	0,4		0,00 (0,04)	0,00 (0,04)	
Cualquier diabetes mellitus	30,9	29,5	38,3	< 0,001	0,35 (0,48)	0,35 (0,48)	0
Diabetes insulino dependiente	4,0	3,3	7,5	< 0,001	0,06 (0,23)	0,06 (0,23)	-0,01
Diabetes con complicaciones	15,4	13,9	23,5	< 0,001	0,20 (0,40)	0,21 (0,40)	0
Hipertensión	77,1	74,6	90,0	< 0,001	0,89 (0,32)	0,89 (0,31)	-0,02
Insuficiencia cardíaca	14,3	9,1	40,8	< 0,0001	0,31 (0,46)	0,30 (0,46)	0,02
Valvulopatía	8,7	5,8	23,3	< 0,001	0,17 (0,37)	0,17 (0,37)	0,01
Enfermedad circulatoria pulmonar	2,5	1,7	6,5	< 0,001	0,04 (0,20)	0,04 (0,20)	0,01
Enfermedad vascular periférica	12,5	10,7	21,8	< 0,001	0,19 (0,39)	0,19 (0,39)	0,01
Parálisis	4,6	3,8	9,0	< 0,001	0,07 (0,25)	0,07 (0,26)	-0,02
Enfermedad pulmonar crónica	23,9	22,1	33,1	< 0,001	0,30 (0,46)	0,30 (0,46)	0
Enfermedad renal crónica	11,8	9,6	22,6	< 0,001	0,18 (0,38)	0,18 (0,39)	-0,01
Enfermedad ulcerosa péptica	1,6	1,4	2,8	< 0,001	0,02 (0,15)	0,02 (0,15)	0
Linfoma	1,0	0,9	1,5	< 0,001	0,01 (0,12)	0,01 (0,11)	0
Tumor metastásico	4,0	4,0	4,1	0,05	0,04 (0,20)	0,04 (0,20)	0
Tumor sin metástasis	10,2	10,1	10,7	< 0,001	0,10 (0,31)	0,10 (0,31)	0
Artritis reumatoide/enfermedad del tejido conjuntivo	5,2	5,1	5,7	< 0,001	0,05 (0,23)	0,05 (0,23)	0,01
Obesidad	20,8	20,0	24,8	< 0,001	0,23 (0,42)	0,24 (0,42)	-0,01
Anemia	20,4	17,7	34,3	< 0,001	0,29 (0,45)	0,29 (0,45)	0,01
Abuso de alcohol	3,0	2,8	4,0	< 0,001	0,04 (0,19)	0,04 (0,19)	0
Abuso de sustancias	2,0	2,0	2,0	0,9	0,02 (0,13)	0,02 (0,13)	0
Demencia y psicosis	4,1	4,1	4,2	< 0,001	0,04 (0,19)	0,04 (0,19)	0
Depresión	17,4	16,9	19,7	< 0,001	0,18 (0,39)	0,18 (0,39)	0
Hipotiroidismo	19,6	18,7	24,1	< 0,001	0,23 (0,42)	0,23 (0,42)	0
Hepatopatía	4,0	3,8	5,0	< 0,001	0,04 (0,20)	0,04 (0,20)	0
Trastornos hidroelectrolíticos	26,6	23,0	45,3	< 0,001	0,39 (0,49)	0,40 (0,49)	-0,01

Continúa en la página siguiente

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. El criterio de valoración principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa a 30 días. Los criterios de valoración secundarios del estudio fueron los resultados a 30 días del ictus isquémico, el infarto de miocardio (IM), la hospitalización por la insuficiencia cardíaca (IC), la hemorragia mayor y la duración de la hospitalización. En la tabla 1 del suplemento se enumeran los códigos de la CIE utilizados para definir los criterios de valoración del estudio. Los resultados del estudio se calcularon a partir de la

fecha de la intervención quirúrgica. En todos los pacientes se dispuso de los datos de seguimiento para los 30 días siguientes a la fecha de la intervención quirúrgica índice. El comité de ética de investigación interno de la Cleveland Clinic aprobó el estudio, con exención del requisito de consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes y se compararon con la prueba de χ^2 , y las variables numéricas se presentan en forma de media ± DE o mediana (RIC) y se compararon

TABLA 1. Continuación

	Antes del emparejamiento por PP				Después del emparejamiento por PP		
	Global	Sin FA preexistente (n = 7.223.803)	Con FA preexistente (n = 1.411.955)	Valor de p	Sin FA preexistente (n = 1.923.438)	Con FA preexistente (n = 1.131.383)	DME
Apnea del sueño	13,6	12,4	19,6	< 0,001	0,18 (0,38)	0,18 (0,39)	-0,02
Hemorragia GI previa	5,3	4,1	11,1	< 0,001	0,09 (0,28)	0,08 (0,28)	0,01
Hemorragia intracerebral previa	0,9	0,7	1,9	< 0,001	0,01 (0,12)	0,01 (0,12)	0
EC previa	26,5	21,9	49,8	< 0,001	0,45 (0,50)	0,44 (0,50)	-0,01
Tabaquismo	9,2	8,4	13,3	< 0,001	0,12 (0,32)	0,11 (0,32)	0,01
Revascularización previa	5,0	3,5	13,1	< 0,001	0,10 (0,30)	0,09 (0,29)	0,02
Marcapasos previo	2,0	0,8	8,4	< 0,001	0,04 (0,19)	0,03 (0,17)	0,05
DAI previo	0,9	0,4	3,7	< 0,001	0,02 (0,13)	0,01 (0,11)	0,03
Ictus previo	7,5	6,2	13,8	< 0,001	0,11 (0,31)	0,11 (0,31)	0
RCRI	0,93±1,1	0,78±1,0	1,71±1,32	< 0,001	1,44 (1,20)	1,44 (1,20)	0
0	46,2	51,1	21,0		0,26 (0,44)	0,26 (0,44)	0
1	29,5	29,9	27,1		0,31 (0,46)	0,31 (0,46)	0
2	13,9	11,9	24,6		0,24 (0,43)	0,24 (0,43)	0
3	7,0	5,1	17,2		0,14 (0,34)	0,14 (0,34)	0
4	2,6	1,6	7,8		0,05 (0,21)	0,05 (0,21)	0
5	0,6	0,4	2,1		0,01 (0,09)	0,01 (0,09)	0
6	0,1	0,1	0,3		0,00 (0,03)	0,00 (0,03)	0
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC, mediana (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-6)	< 0,001	4 (3-5)	4 (3-5)	0
0	1,1	1,2	0,6		0,00 (0,04)	0,00 (0,04)	0
1	6,7	7,7	1,6		0,02 (0,14)	0,02 (0,14)	0
2	17,8	19,9	7,1		0,09 (0,28)	0,09 (0,28)	0
3	26,2	28,0	17		0,20 (0,40)	0,20 (0,40)	0
4	24,6	24,5	25,1		0,28 (0,45)	0,28 (0,45)	0
5	13,4	11,5	23,1		0,22 (0,42)	0,22 (0,42)	0
6	6,5	4,8	15,2		0,13 (0,33)	0,13 (0,33)	0
7-9	3,7	2,4	10,4		0,06 (0,24)	0,06 (0,24)	0
Tipo de cirugía							
General	25,5	24,2	31,9	< 0,001	0,31 (0,46)	0,31 (0,46)	0
Torácica	1,9	1,9	2,0	0,02	0,02 (0,13)	0,02 (0,13)	0
Traumatología/ortopedia y neuro	54,8	56,7	45,4	< 0,001	0,49 (0,50)	0,49 (0,50)	0
Trasplantes	0,5	0,5	0,3	< 0,001	0,00 (0,05)	0,00 (0,05)	0
Mamaria	0,6	0,6	0,4	< 0,001	0,00 (0,05)	0,00 (0,05)	0
Genitourinaria	8,3	8,1	9,3	< 0,001	0,09 (0,28)	0,09 (0,28)	0
Ginecológica	1,3	1,4	0,6	< 0,001	0,01 (0,07)	0,01 (0,07)	0
Otorrinolaringológica	2,6	2,4	4,1	< 0,001	0,03 (0,16)	0,03 (0,16)	0
Vascular	5,9	5,5	8,2	< 0,001	0,07 (0,26)	0,07 (0,26)	0

Continúa en la página siguiente

con la prueba de t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, respectivamente. Se elaboraron modelos de regresión logística multivariable jerarquizados con las características del paciente y las características quirúrgicas como efectos fijos y el hospital como intersección aleatoria, para definir las variables independientes asociadas a los resultados del estudio.

Los pacientes con una FA preexistente se emparejaron de forma exacta según la edad, el sexo, la raza y origen

étnico y el grado de urgencia de la cirugía, el tipo de cirugía, la puntuación CHA₂DS₂-VASC y el índice RCRI, en una relación 1:2 con los pacientes sin una FA preexistente. Se utilizó un emparejamiento por puntuación de propensión (PP) para emparejar los 2 grupos respecto a todas las demás comorbilidades y respecto a los subtipos de cirugía, utilizando un enfoque «avaro» (*greedy*) con un margen estrecho de 0,1. Se examinó la robustez del proceso de emparejamiento mediante el cálculo de las dife-

TABLA 1. Continuación

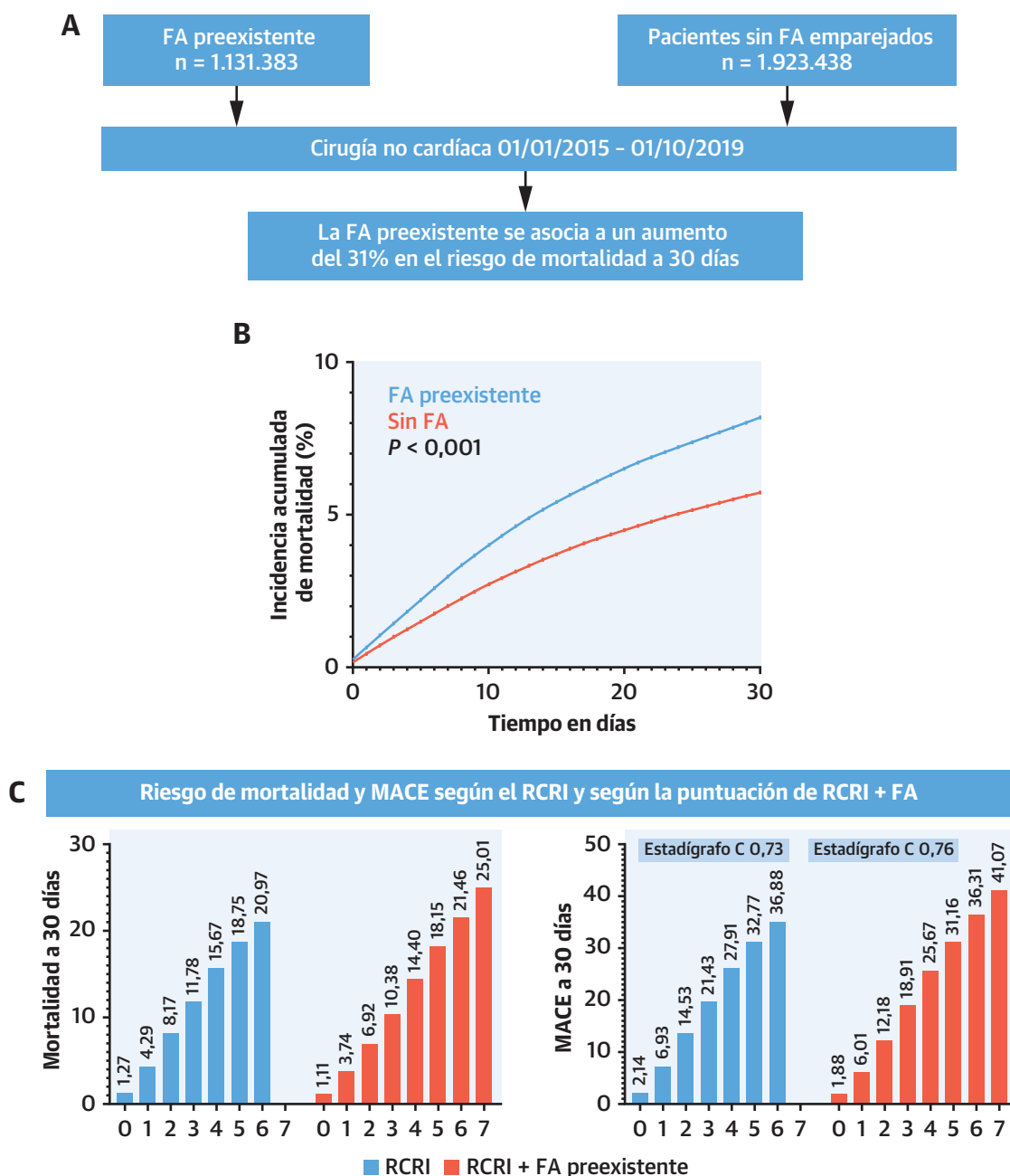
	Antes del emparejamiento por PP				Después del emparejamiento por PP		
	Global	Sin FA preexistente (n = 7.223.803)	Con FA preexistente (n = 1.411.955)	Valor de p	Sin FA preexistente (n = 1.923.438)	Con FA preexistente (n = 1.131.383)	DME
Grado de urgencia de la cirugía							
Electiva	60,0	63,5	42,5	< 0,001	0,47 (0,50)	0,47 (0,50)	0
Urgencia	12,1	8,7	12,1		0,10 (0,30)	0,10 (0,30)	0
Emergencia	43,9	26,9	43,9		0,42 (0,49)	0,42 (0,49)	0
Subtipos de intervenciones quirúrgicas							
Endarterectomía	3,4	3,1	4,8	< 0,001	0,04 (0,20)	0,04 (0,20)	0
Bypass vascular quirúrgico	2,5	2,4	3,3	< 0,001	0,03 (0,16)	0,03 (0,16)	0
Tiroidectomía, mastoidectomía, miringotomía, cirugía plástica nasal, timpanoplastia	1,0	1,0	0,9	< 0,001	0,01 (0,09)	0,01 (0,08)	-0,01
Traqueostomía	1,7	1,4	3,2	< 0,001	0,02 (0,14)	0,02 (0,14)	0
Esplenectomía	0,4	0,4	0,4	0,7	0,00 (0,06)	0,00 (0,06)	0
Gastrostomía	3,8	3,1	7,2	< 0,001	0,07 (0,26)	0,08 (0,26)	0,02
Resección intestinal	6,3	6,1	7,0	< 0,001	0,08 (0,27)	0,08 (0,26)	0
Extirpación de masa del colon	0,6	0,6	0,6	< 0,001	0,01 (0,12)	0,01 (0,12)	0
Gastrectomía	1,2	1,2	1,0	< 0,001	0,01 (0,11)	0,01 (0,11)	0
Apendicectomía	1,2	1,3	1,0	< 0,001	0,01 (0,12)	0,01 (0,12)	-0,01
Colecistectomía	5,4	5,2	6,3	< 0,001	0,07 (0,26)	0,07 (0,25)	-0,01
Herniorrafia	2,1	2,0	2,4	< 0,001	0,03 (0,16)	0,03 (0,17)	0,01
Otras intervenciones GI bajas	1,9	1,8	2,4	< 0,001	0,04 (0,20)	0,04 (0,21)	0,01
Intervenciones GI laparoscópicas	0,1	0,1	0,1	< 0,001	0,01 (0,10)	0,01 (0,09)	0
Laparotomía exploratoria y liberación de adherencias	1,5	1,5	1,6	< 0,001	0,05 (0,22)	0,05 (0,21)	-0,01
Nefrostomía y eliminación de obstrucción urinaria	2,3	2,1	3,4	< 0,001	0,03 (0,17)	0,03 (0,17)	0,01
Nefrectomía	1,1	1,2	0,9	< 0,001	0,01 (0,10)	0,01 (0,10)	0
Intervenciones de vejiga urinaria y uretra	3,7	3,6	4,1	< 0,001	0,05 (0,23)	0,05 (0,22)	0
Prostatectomía transuretral	0,6	0,5	0,7	< 0,001	0,01 (0,11)	0,01 (0,11)	0
Prostatectomía quirúrgica	0,6	0,7	0,3	< 0,001	0,01 (0,08)	0,01 (0,08)	-0,01
Histerectomía, ooforectomía e intervenciones sobre las trompas de Falopio	1,1	1,2	0,5	< 0,001	0,01 (0,07)	0,01 (0,07)	0
Laminectomía	5,5	6,1	2,6	< 0,001	0,04 (0,20)	0,03 (0,17)	-0,05
Extirpación ósea	2,8	2,7	3,1	< 0,001	0,03 (0,18)	0,03 (0,18)	0
Artroplastia de rodilla	18,6	20,0	11,7	< 0,001	0,13 (0,34)	0,14 (0,35)	0,02
Artroplastia de cadera	15,3	15,5	14,4	< 0,001	0,15 (0,36)	0,16 (0,36)	0,01
Otras artroplastias	3,0	3,2	2,1	< 0,001	0,03 (0,17)	0,03 (0,17)	-0,01
Artrodesis vertebral	3,2	3,4	1,9	< 0,001	0,06 (0,24)	0,05 (0,21)	-0,06
Amputaciones de extremidad inferior	2,7	2,4	4,5	< 0,001	0,04 (0,20)	0,04 (0,21)	0,02
Fijación quirúrgica del fémur	3,1	2,8	4,6	< 0,001	0,05 (0,22)	0,05 (0,22)	0
Craneotomía y lobulectomía cerebral	0,7	0,7	0,6	< 0,001	0,01 (0,08)	0,01 (0,08)	-0,01
Lobulectomía pulmonar y neumectomía	1,7	1,7	1,6	< 0,001	0,02 (0,12)	0,02 (0,12)	0
Otras intervenciones torácicas y pleurales	0,2	0,2	0,4	< 0,001	0,00 (0,05)	0,00 (0,05)	0,01

Los valores corresponden a media ± DE, %, mediana (RIC) o diferencias medias estandarizadas.

FA = fibrilación auricular; EC = enfermedad coronaria; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años o superior, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio previo, enfermedad vascular, edad de 65-74 años, categoría de sexo; GI = gastrointestinal; DAI = desfibrilador automático implantable; PP = puntuación de propensión; RCRI = Revised Cardiac Risk Index; DME = diferencias medias estandarizadas.

rencias estandarizadas entre los 2 grupos después del emparejamiento, y se determinó que las diferencias < 0,1 eran insignificantes. Para tener en cuenta el diseño de emparejamiento, se evaluó la asociación de la FA preexistente con los resultados del estudio utilizando una regre-

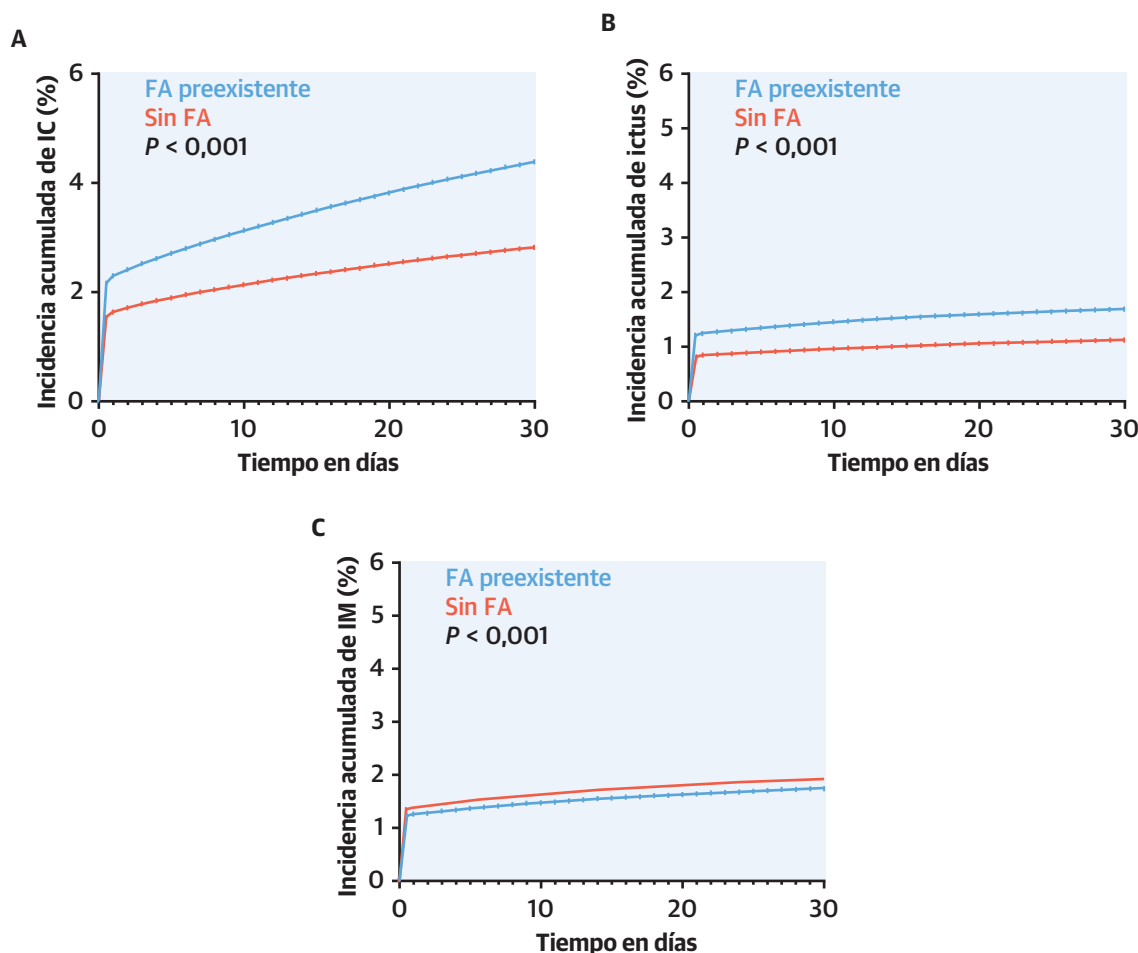
sión logística condicional, con estratos de ID de emparejamiento y se calcularon los valores de OR asintóticos. Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad y de subgrupos, para examinar la asociación de la FA con los resultados del estudio en diferentes subgrupos, in-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resultados principales del estudio: Riesgos después de la cirugía no cardíaca en pacientes con fibrilación auricular

Prasada S, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(25):2471-2485.

(A) Diagrama de flujo del estudio para los pacientes de Medicare con y sin FA a los que se practicó una intervención de CNC, emparejados mediante puntuación de propensión. (B) El criterio de valoración principal de la mortalidad por cualquier causa aumentó en los pacientes con FA. (C) La capacidad de discriminación del RCRI para los MACE y la mortalidad a 30 días mejoró tras la adición de la FA a la puntuación. FA = fibrilación auricular; MACE = evento cardiovascular adverso mayor; CNC = cirugía no cardíaca; RCRI = Revised Cardiac Risk Index.

FIGURA 1. Incidencia acumulada de los parámetros de valoración del estudio



Incidenia acumulada de (A) IC, (B) ictus isquémico y (C) IM después de la cirugía no cardíaca en pacientes con y sin FA preoperatoria. Las estimaciones del riesgo y los valores de p se basan en un modelo de regresión logística condicional. FA = fibrilación auricular; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio.

cluida una estratificación según los parámetros de sexo, raza y origen étnico, grado de urgencia de la cirugía, tipo de intervención, intervenciones realizadas en los 2 primeros días de ingreso, estratos de la puntuación CHA₂DS₂-VASc e índice RCRI. Para incluir la muerte como riesgo competidor, se elaboró también un modelo de regresión de Cox con un análisis de tiempo hasta el evento, con los estratos de ID de emparejamiento y el método de desempate de Breslow.

Se examinó la utilidad incremental de la FA preexistente, añadida al RCRI, para predecir los eventos adversos después de la cirugía no cardíaca (definidos como la combinación de los eventos a 30 días de mortalidad, IM, ictus e IC) en la cohorte global, mediante el cálculo del estadígrafo de concordancia (estadígrafo C) de los modelos de regresión logística (modelo 1: RCRI, modelo 2: RCRI + FA) con los eventos adversos cardiovasculares

(combinación de los eventos a 30 días de mortalidad, IC, ictus e IM)¹⁴. El estadígrafo C se comparó con la prueba de DeLong. Calculamos también la mejora de reclasificación neta para medir la mejora global en la predicción del riesgo con el nuevo modelo¹⁵. Se calculó también la mejora de discriminación integrada (MDI). La MDI cuantifica la mejor capacidad del nuevo modelo de diferenciar a los pacientes con y sin un evento adverso y se calcula mediante el cambio medio de la probabilidad predicha de un evento adverso con la adición de la FA preexistente al RCRI en los pacientes con eventos adversos menos el cambio medio en los pacientes sin eventos adversos. La MDI es también igual a la diferencia en las pendientes de discriminación de Yates entre los 2 modelos^{16,17}. Se calculó asimismo la MDI relativa, que se define como el aumento de las pendientes de discriminación divididas por la pendiente del primer modelo¹⁸.

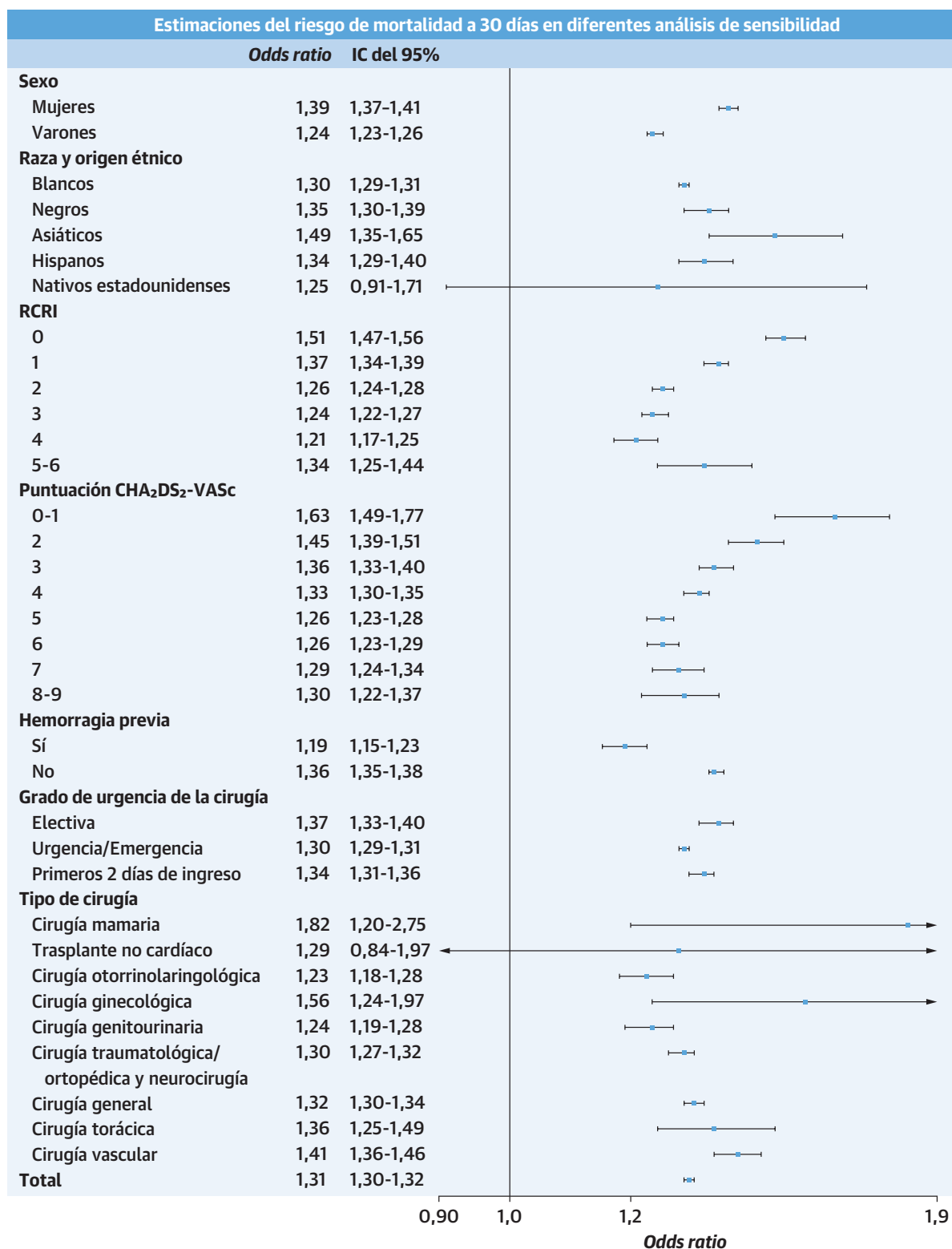
FIGURA 2. Gráfico de bosque del riesgo de mortalidad

Gráfico de bosque de las estimaciones del riesgo de mortalidad a 30 días con fibrilación auricular en diferentes análisis de subgrupos. CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años o superior, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio previo, enfermedad vascular, edad de 65-74 años, categoría de sexo; RCRI = Revised Cardiac Risk Index.

El análisis se llevó a cabo con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc) y el programa R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

La cohorte de estudio final la formaron 8.635.758 pacientes a los que se practicaron intervenciones de cirugía no cardíaca durante el período de estudio, de los cuales 1.411.955 tenían una FA preexistente (16,4%). En la **figura 1 del suplemento** se muestra el diagrama de flujo de la cohorte del estudio. En la cohorte total, la media de edad fue de 73,9 años $\pm$ 9,3 y el 55% de los pacientes fueron mujeres. Los pacientes con una FA preexistente eran de mayor edad (media de edad 77,9 $\pm$ 9,0 frente a 73,1 $\pm$ 9,2 años; $p < 0,001$), tenían una mayor probabilidad de ser varones y blancos, y tenían una mayor prevalencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, IC, enfermedad arterial periférica, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica. En la **tabla 1** se presentan las características de los 2 grupos del estudio en la situación inicial, antes del emparejamiento.

Tras el emparejamiento mediante PP, se incluyó a un total de 3.054.821 pacientes (FA preexistente $n = 1.131.383$, sin FA preexistente $n = 1.923.438$). Según el diseño del estudio, los 2 grupos estaban igualados de forma exacta en cuanto a la edad, sexo, raza y origen étnico, porcentaje de intervenciones de urgencia, tipo de cirugía, puntuación CHA₂DS₂-VASC e índice RCRI. Los 2 grupos estaban bien equilibrados respecto al resto de las variables, incluidas las del subtipo de cirugía (por ejemplo, artroplastia de cadera, artroplastia de rodilla, *bypass* periférico, resección intestinal, neumectomía), tal como muestran las diferencias estandarizadas que se presentan en la **tabla 1**.

CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE MORTALIDAD A 30 DÍAS. En el modelo de regresión logística jerarquizado, tras el ajuste respecto a las características de la intervención quirúrgica, las variables del paciente que mostraron una asociación independiente con una mayor mortalidad a 30 días fueron las siguientes: mayor edad; sexo masculino; categoría de raza u origen étnico de negros, nativos estadounidenses e hispanos; mayor puntuación del RCRI; insuficiencia cardíaca congestiva; diabetes con complicaciones; enfermedades pulmonares y hepáticas; enfermedad renal terminal en diálisis; anemia; parálisis; cáncer metastásico; y demencia (**tabla 2 del suplemento**). Tras el emparejamiento según la PP, la FA preexistente mostró una asociación independiente con un mayor riesgo de mortalidad a 30 días (8,3% frente a 5,8%; OR: 1,31; IC del 95%: 1,30-1,32; $p < 0,001$) (**ilustración central**) en comparación con los pacientes sin FA preexistente.

CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS. Tras el emparejamiento mediante PP, la FA preexistente mostró una asociación con un riesgo superior de IC a 30 días (4,44% frente a 2,85%; OR: 1,31; IC del 95%: 1,30-1,33; $p < 0,001$), un mayor riesgo de ictus a 30 días (1,70% frente a 1,13%; OR: 1,40; IC del 95%: 1,37-1,43; $p < 0,001$), un mayor riesgo de embolia sistémica a 30 días (0,07% frente a 0,04%; OR: 1,59; IC del 95%: 1,43-1,75; $p < 0,001$), y un mayor riesgo de hemorragia mayor a 30 días (3,76% frente a 3,14%; OR: 1,14; IC del 95%: 1,13-1,16; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes sin FA preexistente (**figura 1A y 1B**). Sin embargo, la FA preexistente se asoció a un menor riesgo de IM a 30 días (1,75% frente a 1,93%; OR: 0,81; IC del 95%: 0,79-0,82; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes sin FA preexistente (**figura 1C**). La mediana de duración de la hospitalización en los pacientes con FA preexistente fue mayor que la de los pacientes sin FA (mediana 5 días (RIC: 3-9 días) frente a 4 días (RIC: 2-8 días); $p < 0,001$).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En el modelo de regresión de Cox con análisis de tiempo hasta el evento y con la muerte como riesgo competidor, la FA preexistente continuó mostrando una asociación con un mayor riesgo de IC (HR de subdistribución [sHR] 1,50; IC del 95%: 1,49-1,52; $p < 0,001$), un mayor riesgo de ictus (sHR 1,38; IC del 95%: 1,36-1,41; $p < 0,001$) y un menor riesgo de IM (sHR 0,85; IC del 95%: 0,84-0,87; $p < 0,001$). Al estratificar a los pacientes según la puntuación CHA₂DS₂-VASC, la FA preexistente mostró una asociación con un mayor riesgo a 30 días de mortalidad, IC e ictus en cada uno de los estratos de la puntuación CHA₂DS₂-VASC (**figura 2 y tabla 2**). Sin embargo, por lo que respecta al IM a 30 días, la FA preexistente estaba asociada con un mayor riesgo de IM tan solo en los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASC de 0-1, y con un menor riesgo de IM a 30 días en cada uno de los estratos de la puntuación CHA₂DS₂-VASC superior a 2 (**tabla 2**). De igual modo, por lo que respecta al RCRI, la FA preexistente mostró una asociación con un mayor riesgo a 30 días de mortalidad, IC e ictus, y con un menor riesgo de IM en cada uno de los estratos del RCRI, excepto en los pacientes con una puntuación de RCRI de 0, en los que se asoció a un mayor riesgo de IM. La asociación de la FA preexistente con un mayor riesgo de mortalidad, ictus e IC y con un menor riesgo de IM se evidenció también en el análisis de subgrupos en los varones, las mujeres, los pacientes de raza blanca, los tratados con cirugía de urgencia/emergencia, los tratados con cirugía electiva, la cirugía vascular, la cirugía general, la traumatología y ortopedia/neurocirugía y la cirugía genitourinaria (**figura 2 y tabla 2**).

UTILIDAD INCREMENTAL DE LA FA EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO. La adición de la FA preexistente al RCRI mejoró la capacidad de discriminación del índice de

TABLA 2. Estimaciones del riesgo para los resultados del estudio en diferentes análisis de subgrupos de la cohorte emparejada por puntuación de propensión

Estrato	Resultado clínico	Sin FA previa	Con FA previa	OR (IC del 95%)	Valor de p
RCRI 0	n	567.614	288.949		
	Mortalidad a 30 días	2,04	3,08	1,51 (1,47-1,56)	< 0,001
	IM a 30 días	0,56	0,69	1,21 (1,15-1,28)	< 0,001
	IC a 30 días	0,55	1,30	2,35 (2,24-2,47)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,39	0,65	1,63 (1,53-1,73)	< 0,001
RCRI 1	n	641.500	350.793		
	Mortalidad a 30 días	4,85	6,64	1,37 (1,34-1,39)	< 0,001
	IM a 30 días	1,59	1,45	0,88 (0,85-0,91)	< 0,001
	IC a 30 días	1,84	3,06	1,53 (1,49-1,57)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,75	1,10	1,44 (1,38-1,50)	< 0,001
RCRI 2	n	426.310	273.642		
	Mortalidad a 30 días	8,25	10,63	1,26 (1,24-1,28)	< 0,001
	IM a 30 días	2,81	2,22	0,75 (0,73-0,78)	< 0,001
	IC a 30 días	4,26	5,82	1,23 (1,21-1,26)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,72	2,42	1,44 (1,39-1,49)	< 0,001
RCRI 3	n	208.364	154.074		
	Mortalidad a 30 días	11,05	14,11	1,24 (1,22-1,27)	< 0,001
	IM a 30 días	3,87	2,89	0,72 (0,69-0,75)	< 0,001
	IC a 30 días	6,82	8,47	1,16 (1,13-1,19)	< 0,001
	Ictus a 30 días	2,36	2,91	1,29 (1,23-1,34)	< 0,001
RCRI 4	n	66.145	52.830		
	Mortalidad a 30 días	13,74	16,87	1,21 (1,17-1,25)	< 0,001
	IM a 30 días	4,52	3,26	0,71 (0,66-0,75)	< 0,001
	IC a 30 días	9,19	10,33	1,09 (1,05-1,14)	< 0,001
	Ictus a 30 días	2,89	3,56	1,24 (1,16-1,33)	< 0,001
RCRI 5-6	n	13.505	11.095		
	Mortalidad a 30 días	15,57	20,04	1,34 (1,25-1,44)	< 0,001
	IM a 30 días	5,08	3,75	0,73 (0,64-0,82)	< 0,001
	IC a 30 días	10,22	11,52	1,13 (1,04-1,22)	0,005
	Ictus a 30 días	4,01	4,92	1,26 (1,11-1,42)	0,0004
CHA ₂ DS ₂ -VASC 0-1	n	46299	23625		
	Mortalidad a 30 días	2,90	4,55	1,63 (1,49-1,77)	< 0,001
	IM a 30 días	0,51	0,70	1,33 (1,09-1,63)	0,005
	IC a 30 días	0,52	1,33	2,60 (2,19-3,09)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,45	0,61	1,35 (1,09-1,67)	0,002
CHA ₂ DS ₂ -VASC 2	n	189.321	97.033		
	Mortalidad a 30 días	3,25	4,65	1,45 (1,39-1,51)	< 0,001
	IM a 30 días	0,71	0,79	1,08 (0,99-1,18)	0,08
	IC a 30 días	0,71	1,56	2,13 (1,98-2,30)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,50	0,73	1,42 (1,28-1,56)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC 3	n	426.950	224.260		
	Mortalidad a 30 días	4,10	5,66	1,36 (1,33-1,40)	< 0,001
	IM a 30 días	1,12	1,12	0,96 (0,91-1,00)	0,07
	IC a 30 días	1,19	2,18	1,74 (1,67-1,81)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,63	0,92	1,41 (1,33-1,50)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC 4	n	572.670	318.851		
	Mortalidad a 30 días	5,15	7,17	1,33 (1,30-1,35)	< 0,001
	IM a 30 días	1,71	1,59	0,86 (0,83-0,89)	< 0,001
	IC a 30 días	2,11	3,43	1,45 (1,41-1,49)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,85	1,25	1,42 (1,36-1,48)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

TABLA 2. Continuación

Estrato	Resultado clínico	Sin FA previa	Con FA previa	OR (IC del 95%)	Valor de p
CHA ₂ DS ₂ -VASC 5	n	392.748	252.033		
	Mortalidad a 30 días	7,37	10,00	1,26 (1,23-1,28)	< 0,001
	IM a 30 días	2,68	2,19	0,75 (0,73-0,78)	< 0,001
	IC a 30 días	4,38	6,13	1,22 (1,20-1,25)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,34	1,82	1,36 (1,31-1,42)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC 6	n	199.700	143.577		
	Mortalidad a 30 días	9,27	12,31	1,26 (1,23-1,29)	< 0,001
	IM a 30 días	3,37	2,48	0,69 (0,66-0,72)	< 0,001
	IC a 30 días	6,10	7,82	1,17 (1,14-1,20)	< 0,001
	Ictus a 30 días	2,22	3,03	1,42 (1,36-1,48)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC 7	n	71.890	53.241		
	Mortalidad a 30 días	10,02	13,48	1,29 (1,24-1,34)	< 0,001
	IM a 30 días	3,60	2,95	0,79 (0,74-0,84)	< 0,001
	IC a 30 días	6,52	7,79	1,11 (1,06-1,16)	< 0,001
	Ictus a 30 días	3,20	4,40	1,40 (1,32-1,49)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC 8-9	n	23.860	18.763		
	Mortalidad a 30 días	12,14	15,95	1,30 (1,22-1,37)	< 0,001
	IM a 30 días	4,54	3,13	0,68 (0,61-0,75)	< 0,001
	IC a 30 días	8,09	9,11	1,09 (1,02-1,17)	0,02
	Ictus a 30 días	4,22	5,78	1,36 (1,24-1,49)	< 0,001
Varones	n	1.012.754	603.760		
	Mortalidad a 30 días	6,16	8,41	1,24 (1,23-1,26)	< 0,001
	IM a 30 días	2,14	1,86	0,77 (0,76-0,79)	< 0,001
	IC a 30 días	2,75	4,36	1,32 (1,29-1,34)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,13	1,59	1,32 (1,28-1,35)	< 0,001
Mujeres	n	910.684	527.623		
	Mortalidad a 30 días	5,45	8,22	1,39 (1,37-1,41)	< 0,001
	IM a 30 días	1,69	1,61	0,85 (0,83-0,88)	< 0,001
	IC a 30 días	2,95	4,52	1,31 (1,29-1,34)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,13	1,84	1,49 (1,45-1,54)	< 0,001
Pacientes blancos	n	1.700.515	999.894		
	Mortalidad a 30 días	5,58	8,01	1,30 (1,29-1,31)	< 0,001
	IM a 30 días	1,93	1,70	0,78 (0,77-0,80)	< 0,001
	IC a 30 días	2,84	4,47	1,32 (1,30-1,33)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,07	1,60	1,39 (1,36-1,42)	< 0,001
Pacientes negros	n	113.999	67.499		
	Mortalidad a 30 días	8,69	11,90	1,35 (1,30-1,39)	< 0,001
	IM a 30 días	2,02	2,13	0,99 (0,92-1,06)	0,7
	IC a 30 días	3,49	4,80	1,26 (1,20-1,32)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,97	2,71	1,31 (1,23-1,40)	< 0,001
Pacientes asiáticos	n	16.216	9832		
	Mortalidad a 30 días	6,17	9,63	1,49 (1,35-1,65)	< 0,001
	IM a 30 días	2,08	2,07	0,89 (0,75-1,07)	0,3
	IC a 30 días	2,41	3,40	1,21 (1,04-1,41)	0,01
	Ictus a 30 días	1,53	3,03	1,83 (1,53-2,18)	< 0,001
Pacientes hispanos	n	73.516	43.068		
	Mortalidad a 30 días	7,74	10,78	1,34 (1,29-1,40)	< 0,001
	IM a 30 días	1,97	2,13	0,99 (0,91-1,08)	0,9
	IC a 30 días	2,50	3,85	1,40 (1,30-1,50)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,29	2,31	1,66 (1,51-1,82)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

TABLA 2. Continuación					
Estrato	Resultado clínico	Sin FA previa	Con FA previa	OR (IC del 95%)	Valor de p
Pacientes nativos estadounidenses	n	2295	1477		
	Mortalidad a 30 días	4,53	6,50	1,25 (0,91-1,71)	0,1
	IM a 30 días	1,09	1,59	1,28 (0,72-2,27)	0,2
	IC a 30 días	1,66	3,25	1,57 (1,00-2,46)	0,05
	Ictus a 30 días	0,61	0,88	1,20 (0,56-2,57)	0,6
Emergencia/urgencia	n	953.288	593.746		
	Mortalidad a 30 días	9,99	13,48	1,30 (1,29-1,31)	< 0,001
	IM a 30 días	2,50	2,20	0,80 (0,78-0,82)	< 0,001
	IC a 30 días	3,93	5,78	1,28 (1,26-1,30)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,70	2,51	1,42 (1,38-1,45)	< 0,001
Electiva	n	951.738	526.215		
	Mortalidad a 30 días	1,57	2,41	1,37 (1,33-1,40)	< 0,001
	IM a 30 días	1,34	1,22	0,82 (0,79-0,84)	< 0,001
	IC a 30 días	1,76	2,92	1,40 (1,37-1,43)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,55	0,80	1,36 (1,31-1,42)	< 0,001
Vascular	n	129.263	79.661		
	Mortalidad a 30 días	5,99	9,12	1,41 (1,36-1,46)	< 0,001
	IM a 30 días	3,20	2,54	0,74 (0,70-0,78)	< 0,001
	IC a 30 días	3,65	4,86	1,18 (1,13-1,24)	< 0,001
	Ictus a 30 días	4,18	6,92	1,62 (1,56-1,69)	< 0,001
Torácica	n	34.059	19.184		
	Mortalidad a 30 días	3,41	5,04	1,36 (1,25-1,49)	< 0,001
	IM a 30 días	1,19	1,12	0,87 (0,74-1,03)	0,1
	IC a 30 días	1,76	2,92	1,42 (1,26-1,60)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,70	0,90	1,23 (1,00-1,50)	0,04
General	n	548.665	333.021		
	Mortalidad a 30 días	10,29	14,18	1,32 (1,30-1,34)	< 0,001
	IM a 30 días	2,26	2,05	0,83 (0,80-0,85)	< 0,001
	IC a 30 días	3,62	5,59	1,33 (1,30-1,36)	< 0,001
	Ictus a 30 días	1,28	1,96	1,44 (1,39-1,49)	< 0,001
Traumatología/ortopedia y neuro	n	979.987	558.436		
	Mortalidad a 30 días	3,09	4,53	1,30 (1,27-1,32)	< 0,001
	IM a 30 días	1,49	1,36	0,80 (0,78-0,82)	< 0,001
	IC a 30 días	2,18	3,55	1,35 (1,32-1,38)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,59	0,81	1,30 (1,25-1,35)	< 0,001
Genitourinaria	n	164.963	99.228		
	Mortalidad a 30 días	5,06	6,82	1,24 (1,19-1,28)	< 0,001
	IM a 30 días	2,04	1,81	0,80 (0,76-0,85)	< 0,001
	IC a 30 días	3,16	5,12	1,36 (1,31-1,42)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,62	1,01	1,53 (1,40-1,68)	< 0,001
Ginecológica	n	10.685	5915		
	Mortalidad a 30 días	1,48	2,43	1,56 (1,24-1,97)	< 0,001
	IM a 30 días	1,24	1,13	0,84 (0,62-1,13)	0,3
	IC a 30 días	1,77	3,52	1,72 (1,40-2,11)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,37	0,61	1,51 (0,96-2,39)	0,07
Otorrinolaringológica	n	46.288	30.366		
	Mortalidad a 30 días	16,99	21,20	1,23 (1,18-1,28)	< 0,001
	IM a 30 días	4,07	3,56	0,83 (0,76-0,89)	< 0,001
	IC a 30 días	5,61	6,18	1,00 (0,94-1,07)	0,9
	Ictus a 30 días	4,77	4,88	0,98 (0,91-1,05)	0,6

Continúa en la página siguiente

TABLA 2. Continuación

Estrato	Resultado clínico	Sin FA previa	Con FA previa	OR (IC del 95%)	Valor de p
Trasplante no cardíaco	n	4487	2653		
	Mortalidad a 30 días	1,11	1,51	1,29 (0,84-1,97)	0,2
	IM a 30 días	3,39	3,51	0,98 (0,75-1,28)	0,9
	IC a 30 días	2,09	2,49	1,17 (0,85-1,61)	0,3
	Ictus a 30 días	0,69	0,72	1,02 (0,56-1,84)	0,9
Mamaria	n	5041	2919		
	Mortalidad a 30 días	0,93	1,78	1,82 (1,20-2,75)	0,005
	IM a 30 días	0,89	0,79	0,78 (0,46-1,31)	0,3
	IC a 30 días	1,96	2,50	1,03 (0,75-1,41)	0,9
	Ictus a 30 días	0,30	0,96	3,31 (1,73-6,35)	< 0,001
Intervenciones en los 2 primeros días de hospitalización	n	1.360.261	737.109		
	Mortalidad a 30 días	3,35	4,83	1,34 (1,31-1,36)	< 0,001
	IM a 30 días	1,54	1,39	0,84 (0,81-0,86)	< 0,001
	IC a 30 días	1,94	3,14	1,42 (1,39-1,46)	< 0,001
	Ictus a 30 días	0,73	1,21	1,40 (1,35-1,45)	< 0,001

Los valores corresponden a % salvo que se indique lo contrario. Cada análisis se llevó a cabo con una regresión logística condicional con estratos de ID de emparejamiento para tener en cuenta el diseño emparejado y se calcularon las OR asintóticas.

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

riesgo (el estadígrafo C pasó de 0,73 a 0,76; $p < 0,001$) en la predicción de los eventos adversos cardiovasculares a 30 días. La FA preexistente produjo también una mejora de reclasificación neta de 0,441; IC del 95%: 0,438-0,443; $p < 0,001$, en comparación con el RCRI solo. La MDI fue del 1,0%, y la MDI relativa fue del 12%. En el apartado de Resultados del suplemento se presenta una explicación detallada del significado de estas mejoras en los parámetros de discriminación. Los riesgos a 30 días de mortalidad y de MACE, estratificados según un índice de riesgo basado en el RCRI más un punto adicional para la FA preexistente, se muestran en la **ilustración central**. Se incluyen también los resultados asociados a los subgrupos definidos por el RCRI convencional, con fines comparativos (**ilustración central**).

DISCUSIÓN

El presente estudio de la práctica clínica real examina la repercusión de la FA preexistente en los resultados cardiovasculares posoperatorios en más de 8 millones de pacientes a los que se practicaron intervenciones de cirugía no cardíaca y aporta algunas observaciones importantes. En primer lugar, la FA preexistente se asocia de manera independiente a los resultados a 30 días de mortalidad, hospitalización por IC e ictus tras la cirugía no cardíaca. Esta asociación fue uniforme, con independencia del sexo, la raza u origen étnico, el tipo de cirugía y el carácter electivo o urgente de la intervención quirúrgica. En segundo lugar, la FA preexistente mostró una asociación con un menor riesgo de IM a 30 días tras la cirugía

no cardíaca, que se debía principalmente a los pacientes con una puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ y un $\text{RCRI} \geq 1$. En tercer lugar, la adición de la FA al RCRI aportó una mejora significativa y trascendente de la predicción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares a 30 días después de la cirugía no cardíaca (**ilustración central**).

La FA es una arritmia cardíaca frecuente y las proyecciones indican que afectará a más de 12 millones de adultos de los Estados Unidos en 2030¹⁹. La FA de nueva aparición después de la cirugía cardíaca y no cardíaca se asocia a unos resultados cardiovasculares adversos posoperatorios²⁰⁻²³. Los datos existentes sobre la repercusión de la FA preexistente en los resultados cardiovasculares posoperatorios con la cirugía no cardíaca son escasos¹⁰⁻¹². En el presente estudio, a pesar del empleo de un algoritmo de emparejamiento mediante PP robusto que aseguraba unas características idénticas de edad, sexo, raza, tipo y grado de urgencia de la cirugía, puntuación del RCRI y puntuación de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, así como un margen estrecho para todas las demás comorbilidades y subtipos de cirugía entre los dos grupos del estudio, la FA preexistente se asoció a un aumento del 31% en la mortalidad posoperatoria a 30 días, un aumento del 31% en la hospitalización por IC a 30 días y un aumento del 40% en el riesgo de ictus a 30 días. Es probable que los mecanismos que subyacen en estas asociaciones sean multifactoriales. Los pacientes con FA presentan una mayor prevalencia de comorbilidades, en comparación con los pacientes de control de la misma edad y sexo^{24,25} y > 75% reciben tratamiento de polifarmacia^{26,27}. Además, los pacientes con FA son propensos

al tromboembolismo causado por coágulos de la aurícula izquierda, en especial en los pacientes en los que se interrumpe la anticoagulación para la intervención quirúrgica²⁸⁻³⁰. La fibrosis auricular, la pérdida de distensibilidad auricular y ventricular, y la propensión a la taquicardia aumentan el riesgo de sobrecarga de líquidos y de insuficiencia cardíaca y respiratoria³¹⁻³³. En un estudio previo de Cho *et al*¹⁰, la FA preoperatoria mostró una asociación independiente con los eventos adversos cardíacos (combinación de muerte, IM e ictus isquémico) a 30 días, pero no se observó una repercusión de la FA en el ictus posoperatorio en los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc baja. Nuestros resultados ponen de manifiesto que el riesgo de mortalidad, IC e ictus en el presente estudio es uniforme en todos los grupos de puntuación CHA₂DS₂-VASc. La pequeña cohorte (n = 209) de pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc global baja de su estudio puede explicar esa discrepancia. El presente estudio es el más grande llevado a cabo hasta la fecha para examinar esta asociación, con la inclusión de más de 3 millones de pacientes en el análisis final con puntuación de propensión, y muestra un aumento del 35% y del 57% en el riesgo de ictus posoperatorio después de la cirugía no cardíaca en los pacientes con FA preexistente con una puntuación de CHA₂DS₂-VASc de 0 y un RCRI de 0.

La observación de un menor riesgo de IM a 30 días tras la cirugía no cardíaca en los pacientes con una FA preexistente es novedosa y difícil de explicar con los datos disponibles en el presente estudio. El uso de anticoagulación, ya sea oral o parenteral (como tratamiento puente en el período perioperatorio) es una explicación plausible de la posible protección frente al IM perioperatorio. La anticoagulación se asocia a una repercusión favorable en el IM en los pacientes con FA^{34,35}. Observamos que el menor riesgo de IM se daba tan solo en los pacientes con una indicación para la anticoagulación basada en una puntuación de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , pero no en cambio en los pacientes con una puntuación de CHA₂DS₂-VASc inferior, de entre 0 y 1 punto. Además, el menor riesgo de IM con la FA en nuestro estudio no se observó en los pacientes no blancos (es decir, pacientes negros, hispanos y asiáticos), y ello podría deberse a la disparidad en la prescripción de anticoagulación en esos pacientes^{36,37}. La ausencia de esa misma repercusión en el ictus isquémico resulta algo desconcertante, aunque los pacientes con FA presentan un aumento del riesgo de ictus isquémico a pesar de la anticoagulación terapéutica.

Anteriormente se ha observado que la puntuación de RCRI de amplio uso tiene una capacidad de discriminación modesta por lo que respecta a los eventos cardíacos después de la cirugía no cardíaca³⁸. En el estudio de Cho *et al*¹⁰, el RCRI proporcionó una capacidad de dis-

criminación modesta en la predicción de los eventos adversos cardíacos (estadígrafo C 0,667). En nuestro estudio, el RCRI tuvo un estadígrafo C de 0,73 para la variable de valoración combinada de eventos adversos cardíacos a 30 días y fue similar al observado en una revisión sistemática y metanálisis de 24 estudios (0,75)³⁸. Observamos una mejora significativa del área bajo la curva, la mejora de clasificación neta y la MDI tras la adición de la FA al RCRI. Nuestros resultados exigen la incorporación de la FA como factor de riesgo en las puntuaciones de riesgo perioperatorio de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Se recomienda la realización de futuros ensayos aleatorizados para confirmar nuestros resultados.

Los futuros estudios deberán centrarse en la identificación de puntuaciones pronósticas incrementales que permiten identificar a los pacientes con una FA preexistente que tienen un mayor riesgo de resultados adversos posoperatorios, así como en examinar diferentes estrategias centradas en el paciente para mitigar esos riesgos, como son el posible papel del control de la frecuencia en comparación con el control del ritmo en la IC y el ictus perioperatorios.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, este fue un estudio retrospectivo observacional con las limitaciones inherentes de posibles factores de confusión no medidos y también de la falta de validación («adjudicación») de los eventos. En segundo lugar, no dispusimos de información sobre medicaciones importantes, como la prescripción de antiarrítmicos en los pacientes durante la hospitalización. Así pues, la evaluación del efecto de las diferentes estrategias de control de ritmo o de frecuencia en los períodos perioperatorios y posoperatorios en los resultados no fue posible en nuestro estudio. En tercer lugar, no dispusimos de información importante derivada de los métodos de diagnóstico por la imagen, como la fracción de eyección o el volumen auricular izquierdo. En cuarto lugar, no examinamos las diferencias de riesgo con los diversos subtipos de FA (paroxística, persistente y permanente). Y por último, no obtuvimos información sobre el seguimiento ambulatorio, por lo que un evento de IC no se detectaría si se diagnosticara posoperatoriamente en el contexto ambulatorio.

CONCLUSIONES

La FA preexistente se asocia de manera independiente con la mortalidad posoperatoria, las hospitalizaciones por IC y el ictus en un plazo de 30 días tras las intervenciones de cirugía no cardíaca. La adición de la FA preexistente al RCRI puede mejorar la predicción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares después de la cirugía no cardíaca.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La presente investigación fue financiada en parte por donaciones filantrópicas de la familia Haslam, la familia Bailey y la familia Khouri a la Cleveland Clinic para la investigación del Dr. Milind Desai. El Dr. Desai es consultor de Medtronic y de Bristol Myers Squibb; y forma parte del comité directivo ejecutivo de un ensayo patrocinado por Bristol Myers Squibb. 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 Amgad Mentias, Section of Clinical Cardiology, Heart and Vascular Institute, 9500 Euclid Avenue, J2-4, Cleveland, Ohio 44195, Estados Unidos. Correo electrónico: mentiaa@ccf.org. Twitter: @AmgadMentias.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE

APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La FA preoperatoria se asocia a unas tasas de ictus, IC y mortalidad a 30 días superiores tras una amplia variedad de intervenciones de cirugía no cardíaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: En futuros estudios deberán evaluarse los tratamientos y las vías a seguir para mitigar el riesgo posoperatorio de eventos cardiovasculares en los pacientes con FA a los que se practican intervenciones de cirugía no cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34:255-268.
- Hall MJ, Schwartzman A, Zhang J, Liu X. Ambulatory surgery data from hospitals and ambulatory surgery centers: United States, 2010. *Natl Health Stat Report*. 2017;102:1-15.
- Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017;2:181-187.
- Karamchandani K, Khanna AK, Bose S, Fernando RJ, Walkey AJ. Atrial fibrillation: current evidence and management strategies during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2020;130:2-13.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-1049.
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011;124:381-387.
- Tateosian VS, Richman DC. Preoperative cardiac evaluation for noncardiac surgery. *Anesthesiol Clin*. 2018;36:509-521.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-850.
- Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. *JAMA*. 2020;324:279-290.
- Cho MS, Lee CH, Kim J, et al. Clinical implications of preoperative nonvalvular atrial fibrillation with respect to postoperative cardiovascular outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Korean Circ J*. 2020;50:148-159.
- McAlister FA, Jacka M, Graham M, et al. The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION substudy. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1768-1775.
- van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011;124:289-296.
- Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36:8-27.
- Baker SG, Schuit E, Steyerberg EW, et al. How to interpret a small increase in AUC with an additional risk prediction marker: decision analysis comes through. *Stat Med*. 2014;33:3946-3959.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1703-1711.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-172. discussion 207-212.
- Yates JF. External correspondence: decompositions of the mean probability score. *Organizational Behavior and Human Performance*. 1982;30:132-156.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Comments on 'Integrated discrimination and net reclassification improvements—Practical advice. *Stat Med*. 2008;27: 207-212.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.
- Alturki A, Marafi M, Proietti R, et al. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e007437.
- Mentias A, Saad M, Girotra S, et al. Impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12:2119-2129.
- Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019;50:1364-1371.
- Saad M, Elgendy IY, Mentias A, et al. Incidence, predictors, and outcomes of early atrial arrhythmias after lung transplant: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2017;3: 718-726.
- Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ, et al. Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: a population-based study. *Am Heart J*. 2017;185:74-84.
- Mentias A, Shantha G, Chaudhury P, Vaughan Sarrazin MS. Assessment of outcomes of treatment with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and multiple chronic conditions: a comparative effectiveness analysis. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e182870.
- Mentias A, Heller E, Vaughan Sarrazin M. Comparative effectiveness of rivaroxaban, apixaban, and warfarin in atrial fibrillation patients with polypharmacy. *Stroke*. 2020;51:2076-2086.
- Shaikh F, Pasch LB, Newton PJ, Bajorek BV, Ferguson C. Addressing multimorbidity and polypharmacy in individuals with atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:32.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2263-2270.
- O'Neal WT, Soliman EZ, Howard G, et al. Inflammation and hemostasis in atrial fibrillation and coronary heart disease: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Atherosclerosis*. 2015;243:192-197.
- Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Significant effects of atrioventricular node ablation and

pacemaker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92:33-37.

32. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1570-1573.

33. Wasmund SL, Li JM, Page RL, et al. Effect of atrial fibrillation and an irregular ventricular response on sympathetic nerve activity in human subjects. *Circulation.* 2003;107:2011-2015.

34. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biond-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of

myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis.* 2013;24:628-635.

35. Lee HY, Yang PS, Kim TH, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep.* 2017;7: 12716.

36. Essien UR, Holmes DN, Jackson LR 2nd, et al. Association of race/ethnicity with oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II. *JAMA Cardiol.* 2018;3:1174-1182.

37. Essien UR, Kim N, Hausmann LRM, et al. Disparities in anticoagulant therapy initiation for

incident atrial fibrillation by race/ethnicity among patients in the Veterans Health Administration System. *JAMA Netw Open.* 2021;4: e2114234.

38. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med.* 2010;152:26-35.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, resultados cardiovasculares, mortalidad, cirugía no cardíaca

APÉNDICE Pueden consultarse suplementos relativos a los métodos y resultados, así como tablas y una figura complementarias en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Fibrilación auricular preexistente y desenlaces en cirugía no cardíaca ¿resurgimiento de un antiguo factor de riesgo?



Ana Cecilia Berni Betancourt

Ana Cecilia Berni Betancourt, MD,^a Gerardo Rodríguez-Diez, MD,^b

La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad multifactorial, crónica y progresiva que incrementa el riesgo de tromboembolismo sistémico, muerte y hospitalización por falla cardíaca¹; a pesar de ser la taquiarritmia más frecuente en la edad adulta, no es del todo claro si la FA es un marcador de riesgo por sí misma, o es otro factor más asociado a diversas comorbilidades. La FA es también la arritmia más frecuente en el postoperatorio, puede ocurrir en el 30 al 50% de los casos en las primeras 96 horas posteriores a la cirugía cardíaca y se ha descrito hasta en el 10 a 30% de pacientes con cirugía no cardíaca^{2,3}. Inicialmente se asumía como una arritmia autolimitada con escaso impacto a mediano plazo, sin embargo, la creciente evidencia actual demuestra una clara asociación entre FA postquirúrgica y el incremento en el riesgo de hemorragia, tromboembolismo, hospitalización prolongada y muerte, tanto en cirugía cardíaca como no cardíaca^{4,5}. Las escalas de valoración de riesgo perioperatorio utilizadas desde 1999 en la práctica clínica (*Revised Cardiac Risk Index*/RCRI y la calculadora de riesgo del *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*)^{6,7} no incluyen a la fibrilación auricular como factor de riesgo para potenciales complicaciones postquirúrgicas. Por otro lado, en pacientes con FA preexistente, un proceso quirúrgico supone en sí mismo mecanismos de inflamación, actividad simpática, estrés oxidativo y desequilibrio electrolítico, en un tejido auricular con sustrato electrofisiológico y mecánico ya bien establecido, lo cual podría contribuir a desenlaces car-

diovasculares adversos. El mal control de la frecuencia ventricular y la pérdida de la contracción auricular, pueden generar bajo gasto cardíaco con los consecuentes efectos deletéreos en el postoperatorio. La evidencia que demuestra el efecto de la FA preexistente en el riesgo perioperatorio y complicaciones cardiovasculares en cirugía no cardíaca es aún escasa y adolece de un sustento estadístico robusto.

En un reciente número de *Journal of American College of Cardiology*, Prasada y colaboradores⁸ analizaron el impacto de la FA preexistente en los desenlaces cardiovasculares postquirúrgicos en cirugía no cardíaca. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de una numerosa cohorte de pacientes beneficiarios de Medicare (8,635,758) programados para cirugía no cardíaca de enero 2015 a octubre 2019. Se excluyeron sujetos menores de 40 años y con antecedente de estenosis mitral. Aquellos pacientes con FA preexistente (cualquier evento en los 3 años previos a la cirugía) se emparejaron por puntaje de propensión con pacientes sin fibrilación auricular de acuerdo con edad, sexo, etnia, raza, tipo de cirugía (urológica, ortopédica, ginecológica etc.), urgente vs electiva, puntuación CHA₂DS₂-VASc e índice de riesgo cardíaco revisado (RCRI).⁸ Este último otorga un punto por cada variable: historia de EVC, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus-insulinodependiente, enfermedad renal crónica > estadio III y cirugía de alto riesgo (vascular, intraperitoneal, intratorácica)⁶. El desenlace primario fue mortalidad a 30 días; los puntos secundarios fueron infarto del

^a Médico Internista. Cardióloga y Electrofisióloga. Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México. Directora del Comité Científico de la Sociedad Mexicana de Cardiología 2022-2024. Extesorera de la Sociedad Mexicana de Cardiología (2020-2022). Miembro fundador de Latinamerican Heart Rhythm Society (LAHRS). Miembro honorario de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Miembro titular de la Sociedad Mexicana de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca (SOMEEC); ^b Cardiólogo Electrofisiólogo. Jefe de la Unidad de arritmias y marcapasos. Centro Médico Nacional 20 de noviembre. Ciudad de México, México. Profesor titular del curso de Electrofisiología. Centro Médico Nacional 20 de noviembre, CDMX. Presidente electo de la Sociedad Mexicana de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca SOMEEC.

miocardio, EVC (evento vascular cerebral), hospitalización por falla cardíaca, hemorragia mayor y días de estancia hospitalaria. El grupo de pacientes con FA preexistente (16.4%, 1,411,955) fue de mayor edad (77.9 ± 9.0 vs 73.1 ± 9.2 años), predominantemente hombres (54 vs 43%) y con mayor prevalencia de comorbilidades. Después del pareamiento por puntaje de propensión con pacientes sin fibrilación auricular (1,923,438), se observaron los siguientes desenlaces clínicos en individuos con FA preexistente: mayor mortalidad a 30 días (8.3 vs 5.8 %; OR: 1.31; 95% IC: 1.30-1.32); mayor riesgo de falla cardíaca (4.44 vs 2.85%; OR 1.31; 95% IC: 1.30-1.33); mayor riesgo de embolismo sistémico (0.07 vs 0.04%; OR: 1.59; 95% IC: 1.43-1.75); incremento en riesgo de hemorragia (3.76 vs 3.14%; OR: 1.14; 95% IC: 1.13-1.16) y mayor tiempo de estancia hospitalaria (mediana 5 días, OR: 3-9 días)⁸. De manera paradójica, la FA preexistente se asoció con menor riesgo de infarto del miocardio a 30 días (1.75 vs 1.93%; OR: 0.81; IC 95%: 0.79-0.822). En el análisis de subgrupos de acuerdo con la escala CHA₂DS₂-VAsC, se observó un menor riesgo de infarto del miocardio en pacientes con FA preexistente y puntaje CHA₂DS₂-VAsC > 2, mientras que, los pacientes con puntaje 0-1 de la escala, tuvieron mayor riesgo de infarto a 30 días. La incorporación de la variable "FA preexistente" al índice de riesgo cardíaco revisado, mejora su capacidad predictiva de eventos cardiovasculares a 30 días. (C-estadística de 0.73 a 0.76; P< 0.001)⁸. El riguroso análisis de los autores, realizado en una extensa muestra de pacientes, concluye que la FA preexistente es un factor independiente de mortalidad, hospitalización por falla cardíaca y EVC a 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca. La inclusión de FA preexistente al índice de riesgo cardíaco mejora la predicción de eventos cardiovasculares postquirúrgicos.

La relevancia del estudio es la numerosa muestra de pacientes del mundo real y un estricto método estadístico que da soporte a los resultados presentados. El incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares en pacientes con FA preexistente fue independiente del tipo de cirugía (torácica, ginecológica, urológica, ortopédica, electiva, urgente, etc.) y de las características demográficas de la población⁸. La fibrilación auricular es una enfermedad progresiva que puede cursar con distintos grados de severidad y extensión de remodelado auricular, alteraciones celulares y moleculares en canales iónicos, fibrosis y trastornos de conducción que intervienen directamente en el pronóstico de la enfermedad^{9,10}. Sin embargo, tal como se menciona por los propios autores, se desconoce el tiempo de evolución de la FA en la muestra de estudio, su presentación clínica (paroxística vs no paroxística) y medicación durante la hospitalización; todos ellos son factores que ciertamente pueden influir en el pronóstico trans y postoperatorio. El trata-

miento específico de la FA (antiarrítmicos, ablación, anticoagulantes orales) tiene un papel relevante en los desenlaces clínicos; es bien sabido que el control temprano del ritmo y el tratamiento estricto de comorbilidades mejora los desenlaces clínicos y retrasa la progresión de la enfermedad^{11,12}. Es por ello necesario realizar estudios prospectivos que analicen el impacto del manejo prequirúrgico de la FA, en las complicaciones cardiovasculares de pacientes programados a cirugía no cardíaca. Por otro lado, es interesante el hallazgo obtenido por los autores de menor riesgo de infarto del miocardio en pacientes con FA preexistente posterior a cirugía no cardíaca.⁸ Tal como se describe en el estudio, este fenómeno se observa únicamente en pacientes con puntaje CHA₂DS₂-VAsC mayor a 2 y un índice de riesgo cardíaco revisado de al menos 1 punto. La explicación de este hallazgo puede ser multifactorial y difícil de determinar, sin embargo, los autores sugieren que el uso de anticoagulantes orales en pacientes de alto riesgo de tromboembolismo pudiera tener un efecto protector contra el infarto del miocardio perioperatorio. Otra consideración por investigar es el papel de los medicamentos cardiovasculares contemporáneos utilizados frecuentemente en el paciente con FA, como son beta bloqueadores de última generación, terapias hipolipemiantes y fármacos innovadores para el manejo de falla cardíaca. Finalmente, un aspecto muy relevante del estudio es que la incorporación de la fibrilación auricular como factor de riesgo a la escala de riesgo prequirúrgico, incrementa la habilidad discriminadora de eventos adversos postoperatorios⁸. Es evidente que el objetivo de la valoración preoperatoria consiste en la detección oportuna de condiciones cardiovasculares (isquemia coronaria, enfermedad valvular, falla cardíaca, arritmias) que supongan un riesgo incrementado en el postoperatorio. La utilización de escalas predictoras de riesgo es una herramienta útil en la práctica clínica. En la escala original de Goldman publicada 1977, se incluía a las taquicardias supraventriculares como factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares¹³, sin embargo, estudios posteriores consideraron a las arritmias como bajo riesgo de complicaciones y la variable fue eliminada de escalas posteriores como RCRI. Las guías de evaluación y manejo cardiovascular perioperatorio para cirugía no cardíaca del *American College of Cardiology*, recomiendan utilizar el índice de riesgo cardíaco revisado (RCRI) y/o la calculadora de riesgo del *American College of Surgeons*^{6,7,14}, además de dar un riesgo específico por la localización anatómica y tipo de cirugía, sin embargo, ninguna de estas escalas contempla a la fibrilación auricular como factor independiente de complicaciones postquirúrgicas.

En conclusión, la evidencia sustenta el "resurgimiento" de la fibrilación auricular como factor de riesgo en

cirugía no cardíaca. Los resultados de este estudio hacen un llamado para una profunda actualización de las escalas de riesgo, con mejores sistemas de predicción y considerando el impacto de los tratamientos contemporáneos de la FA en pacientes programados para cirugía no cardíaca.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Camino a Santa Teresa 1055. Hospital Angeles Pedregal. Torre Angeles. Consultorio 930. Col. Héroes de Padierna. Alcaldía Magdalena Contreras. CP 10700, CDMX, México. Correo electrónico: dra.anaberni@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120:1501-1517.
2. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard B, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(7): 417-436.
3. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, Berreklouw E, Martens EJ, Maessen JG. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 443-449.
4. Butt JH, Olsen B, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason G, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(17): 2027-2036.
5. Alturki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, et al. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020; 13e007437.
6. H.Lee T, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas JE, Polanczyk CA, Cook F, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100: 1043-1049.
7. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011; 124: 381-387.
8. Prasada S, Desai MY, Saad M, et al. Preoperative atrial fibrillation, and cardiovascular outcomes after noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79 (25): 2471-2485.
9. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014; 114: 1483-1499.
10. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8e012554.
11. Gunawardene M, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace*. 2022 24, ii22-ii28.
12. Hindricks 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). *Eur Heart J* 2020; 42: 373-498.
13. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Eng J Med*. 1977; 297: 845-850.
14. Fleisher Lee A, Fleischmann K, Auerbach A, Barnason S, Beckman J, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e278-e333.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Análisis de los eventos de descompensación de la insuficiencia cardíaca en un sistema de asistencia sanitaria integrado



Andrew P. Ambrosy, MD,^{a,b,c} Rishi V. Parikh, MPH,^b Sue Hee Sung, MPH,^b Thida C. Tan, MPH,^b Anand Narayanan, MD,^d Rajeev Masson, MD,^d Phuong-Quang Lam, MD,^d Kevin Kheder, MD,^a Alan Iwahashi, MD,^d Alexander B. Hardwick, MD,^a Jesse K. Fitzpatrick, MD,^a Harshith R. Avula, MD, MPH,^e Van N. Selby, MD,^a Ivy A. Ku, MD,^a Xian Shen, PhD,^f Navneet Sanghera, MPharm,^f Joaquim Cristino, MSc,^f Alan S. Go, MD^{b,c,g,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Existe un interés creciente por desvincular la descompensación de la insuficiencia cardíaca (DIC) del lugar de asistencia sanitaria y dejar de utilizar la hospitalización como indicador indirecto de la agudización.

OBJETIVOS El objetivo del presente estudio fue describir la incidencia de eventos de DIC en todo el espectro de la asistencia, desde las visitas en ambulatorios hasta las hospitalizaciones.

MÉTODOS Estudiamos cohortes de año natural de adultos con un diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) en el período 2010-2019 en el marco de un gran sistema integrado de prestación de asistencia sanitaria. Se accedió a los datos de la historia clínica electrónica (HCE) de los contactos ambulatorios, las visitas/períodos de observación en servicios de urgencias (SU) y las hospitalizaciones. La DIC se definió por la presencia de ≥ 1 síntoma, ≥ 2 observaciones objetivas incluido ≥ 1 signo, y ≥ 1 cambio en el tratamiento relacionado con la IC. Los signos y síntomas se determinaron mediante un procesamiento del lenguaje natural.

RESULTADOS Identificamos a un total de 103.138 individuos aptos para la inclusión, con una media de edad de $73,6 \pm 13,7$ años, un 47,5% de mujeres, y una media de la fracción de eyección ventricular izquierda del $51,4\% \pm 13,7\%$. Hubo 1.136.750 contactos distintos, incluidos 743.039 (65,4%) contactos ambulatorios, 224.670 (19,8%) visitas/períodos de observación en SU y 169.041 (14,9%) hospitalizaciones. Se identificaron 126.008 episodios de DIC, incluidos 34.758 (27,6%) contactos ambulatorios, 28.301 (22,5%) visitas/períodos de observación en SU y 62.949 (50,0%) hospitalizaciones. La incidencia anual (eventos por 100 personas-años) de DIC aumentó de 25 a 33 durante el período de estudio, debido principalmente a los contactos ambulatorios (aumento de 7 a 10) y las visitas/períodos de observación en SU (aumento de 4 a 7). La tasa de hospitalizaciones por DIC en 30 días fue de entre un 8,2% para los contactos ambulatorios y un 12,4% para las hospitalizaciones.

CONCLUSIONES Las visitas/períodos de observación en SU y los contactos ambulatorios suponen aproximadamente la mitad de los eventos de DIC, explican el crecimiento subyacente de la morbilidad por IC y anuncian un mal pronóstico a corto plazo. (J Am Coll Cardiol 2022;80:111-122) © 2022 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

^a Department of Cardiology, Kaiser Permanente San Francisco Medical Center, San Francisco, California, Estados Unidos; ^b Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, California, Estados Unidos; ^c Department of Health Systems Science, Kaiser Permanente Bernard J. Tyson School of Medicine, Pasadena, California, Estados Unidos; ^d Department of Medicine, Kaiser Permanente San Francisco Medical Center, San Francisco, California, Estados Unidos; ^e Department of Cardiology, Kaiser Permanente Walnut Creek Medical Center, Walnut Creek, California, Estados Unidos; ^f Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, Estados Unidos; ^g Departments of Epidemiology, Biostatistics and Medicine, University of California-San Francisco, San Francisco, California, Estados Unidos; y ^h Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, California, Estados Unidos.

En los Estados Unidos hay >1 millón de hospitalizaciones al año por descompensaciones de insuficiencia cardíaca (DIC), lo cual supone 6,5 millones de días de hospitalización y la mayor parte del gasto de ~ 40.000 millones de dólares cada año en la asistencia relacionada con la insuficiencia cardíaca (IC)^{1,2}. Con la finalidad de incentivar en los sistemas de salud la reducción de los reingresos en un plazo de 30 días, la Ley de Asistencia Asequible (*Affordable Care Act*) puso en marcha en 2012 el Programa de Reducción de Reingresos Hospitalarios (*Hospital Readmission Reduction Program*), que penaliza económicamente a los hospitales si tienen una tasa de reingresos en 30 días ajustada según el riesgo superior a la esperada para los principales trastornos, incluida la IC³. Aunque se ha producido una reducción moderada de las tasas de reingresos, una consecuencia no pretendida de esta política puede haber sido una desviación de parte de la asistencia relacionada con la IC al ámbito ambulatorio^{4,5}. Muchos centros de nivel terciario han elaborado protocolos para administrar los tratamientos intravenosos en los servicios de urgencias (SU), en unidades de observación de corta estancia y/o en consultorios con acceso en el mismo día^{6,7}. Además, los ensayos clínicos pivotaes recientemente finalizados han observado que la validación de los episodios de DIC (es decir, los definidos por un agravamiento de signos y síntomas de IC que requiere el inicio de la administración de tratamientos intravenosos y/o un aumento de los tratamientos orales) en los pacientes ambulatorios haría aumentar la tasa global de eventos en ~25%-30%⁸. Así pues, existe un interés creciente en desvincular la DIC del lugar en el que se presta la asistencia y dejar de usar la hospitalización como indicador indirecto de la descompensación aguda de la IC. Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de la epidemiología contemporánea de la DIC en el contexto ambulatorio⁹⁻¹¹.

Anteriormente hemos descrito que los algoritmos de procesamiento de lenguaje natural (PLN) basado en aprendizaje automático, aplicados a los datos de la historia clínica electrónica (HCE) moderna pueden identificar con exactitud las hospitalizaciones por DIC y que su uso dio lugar a un aumento de más de doble en la carga poblacional percibida de las hospitalizaciones por DIC en comparación con el uso de tan solo la codificación diagnóstica¹². Así pues, el objetivo principal del presente análisis fue utilizar este enfoque sistemático para evaluar con mayor detalle la epidemiología y las tendencias a lo

largo del tiempo en la tasa de DIC en las visitas/períodos de observación en SU y en los contactos ambulatorios, en el contexto de las hospitalizaciones por DIC.

MÉTODOS

CONTEXTO Y POBLACIÓN EVALUADA. *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) es un gran sistema integrado de prestación de asistencia sanitaria que cuenta con 21 hospitales y > 260 consultorios independientes, en donde se presta una asistencia integral (es decir, en hospitalización, SU y contactos ambulatorios) a > 4,5 millones de afiliados. Los afiliados son claramente representativos de la población local y estatal en lo que respecta a la edad, el sexo, la raza u origen étnico y la situación socioeconómica¹²⁻¹³. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de KPNC, y se obtuvo una exención del requerimiento de consentimiento informado, ya que se trataba de un estudio retrospectivo en el que solamente se utilizaron datos existentes.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO Y GENERACIÓN DE LAS COHORTES.

Creamos 10 cohortes de año natural entre los años 2010 y 2019, con la inclusión de todos los afiliados a KPNC activos de edad ≥ 18 años el 1 de enero de cada año (es decir, la fecha índice para cada cohorte de año natural) con un diagnóstico previo de IC (es decir, IC prevalente). El diagnóstico de IC se basa en el hecho de haber tenido una hospitalización previa con un diagnóstico principal de alta de IC y/o haber tenido ≥ 3 visitas ambulatorias codificadas como IC en función de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª edición (398.91, 402.x1, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93 y 428.x) y 10ª edición (I09.81, I11.0, I11.9, I13.0, I13.1, I13.10, I13.11, I13.2, I50, I50.1, I50.2, I50.20, I50.21, I50.22, I50.23, I50.3, I50.30, I50.31, I50.32, I50.33, I50.4, I50.40, I50.41, I50.42, I50.43, I50.9 y I97.13). Estos códigos han sido validados en múltiples sistemas de prestación de asistencia sanitaria y tienen un valor predictivo positivo ≥ 95%¹⁵⁻¹⁷. Excluimos a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, la definida por el hecho de recibir tratamiento crónico con diálisis o un trasplante renal), los pacientes con una IC en estadio D (es decir, la definida por el uso de un dispositi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DIC = descompensación de la insuficiencia cardíaca
FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda
HCE = historia clínica electrónica
IC = insuficiencia cardíaca
ICFec = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
ICFEmr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de mitad de rango
ICFer = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
PLN = procesamiento de lenguaje natural
SU = servicio de urgencias

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 15 de diciembre de 2021; original revisado recibido el 30 de marzo de 2022, aceptado el 12 de abril de 2022.

vo de asistencia ventricular izquierda o un trasplante de corazón) y los pacientes que habían estado afiliados al plan de salud durante < 6 meses antes de la fecha índice, con objeto de garantizar una captación suficiente de las características iniciales de referencia.

SEGUIMIENTO Y CENSURA PARA EL ANÁLISIS. Se realizó un seguimiento de los pacientes de cada cohorte de año natural hasta el 31 de diciembre de cada año y se les censuró para el análisis en el momento de la muerte o de darse de baja del plan de salud. La muerte se determinó con el empleo de la información completa procedente de las bases de datos administrativa y clínica del plan de salud, la notificación de un representante del afiliado, los registros de estado vital de la Administración de Seguridad Social y la información del certificado de defunción estatal¹⁸. Los pacientes fueron incluidos en las cohortes de año natural consecutivas, si eran aptos para ello, hasta su fallecimiento o hasta que causaron baja en el plan de salud.

DEFINICIÓN DE LOS EVENTOS DE DIC. Para los fines de este estudio, la cualificación de contactos clínicos incluyó todas las hospitalizaciones (definidas como los ingresos de una duración > 24 horas), las visitas en SU incluidas las estancias en observación, y los contactos ambulatorios (definidos como las visitas de asistencia urgente o las citas clínicas con un prestador de atención primaria o un cardiólogo) con un código diagnóstico de IC. Los episodios de DIC se identificaron con el empleo de los datos de la HCE y se definieron como los que incluían ≥ 1 contacto clínico de cualificación, ≥ 1 síntoma (es decir, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, aumento de peso y/o taquipnea), ≥ 2 observaciones objetivas (es decir, taquicardia [frecuencia cardíaca > 100 latidos/min], elevación del péptido natriurético tipo B [≥ 100 ng/l] y/o anomalías en la radiografía de tórax [edema pulmonar, derrame pleural y/o cardiomegalia]) incluido ≥ 1 signo (es decir, edema de extremidades inferiores, estertores/sibilancias pulmonares, ingurgitación venosa yugular, tercer ruido cardíaco [galope S₃], hepatomegalia y/o distensión abdominal), e inicio de administración intravenosa de diuréticos del asa (es decir, ≥ 2 dosis en caso de hospitalización o ≥ 1 dosis sin hospitalización) y/o inicio de una hemodiálisis o una terapia sustitutiva renal continua. En el caso de los contactos ambulatorios, definimos también un cambio en el tratamiento relacionado con la IC, como el inicio y/o el aumento del tratamiento con diuréticos orales basándonos tanto en los datos estructurados (es decir, los datos de dispensación de farmacia) como en los no estructurados (es decir, la documentación escrita del prestador de la asistencia). Estos criterios diagnósticos se basaron en una definición estandarizada de la DIC en hospitalización o ambulatoria previamente elaborada y validada por un

panel de consenso de expertos en ensayos clínicos con experiencia en la clasificación de variables de valoración clínica, en colaboración con la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos¹⁸. Esta definición multidimensional es específica para la DIC y se ha demostrado que es exacta y reproducible en múltiples ensayos pivotaes de fármacos y dispositivos en fase de investigación utilizados para presentar solicitudes de aprobación por parte de las autoridades reguladoras¹⁹⁻²³.

APLICACIÓN DE ALGORITMOS DE PLN. Se utilizó el PLN para analizar la documentación no estructurada de interés incluida en la HCE (anotaciones del prestador de la asistencia, resúmenes de alta, informes de exploraciones de diagnóstico por la imagen) generada en las 72 horas siguientes a cada contacto clínico que cumplió los criterios de cualificación. Tan solo en el caso de los contactos ambulatorios, se evaluaron también los informes de exploraciones de diagnóstico por la imagen y los valores analíticos de los 30 días previos o del período transcurrido desde el último contacto hospitalario y hasta 1 semana después del contacto ambulatorio. El método específico de PLN utilizado se ha descrito anteriormente para las hospitalizaciones¹², y se empleó el mismo método y las mismas interrogaciones para los contactos en SU y los contactos ambulatorios. De manera resumida, utilizamos en primer lugar las expresiones habituales para un preprocesamiento de todas las anotaciones y para descartar los apartados de antecedentes patológicos previos o las listas de problemas. A continuación utilizamos el programa informático Linguamatics I2E versión 6.2.0, una herramienta de PLN basada en reglas, para determinar la presencia o ausencia de síntomas o signos de DIC y de un aumento de los diuréticos orales, teniendo en cuenta las negaciones clínicas.

Los algoritmos de PLN para la DIC se elaboraron y generaron por comparación con un «patrón de referencia» que fue una revisión y validación manual de las historias clínicas llevadas a cabo por 2 médicos (A.N., R.M., P.Q.L., K.K., A.I., A.B.H. y J.F.K.) y con una validación final («adjudicación») realizada por un cardiólogo titulado (A.P.A.), en los casos en los que hubo discrepancias. Las revisiones de las historias clínicas se registraron mediante una herramienta de encuesta electrónica en la que los revisores anotaron la presencia o ausencia de cada criterio diagnóstico, así como una evaluación general de la DIC basada en una definición operativa. Inicialmente identificamos una muestra aleatoria de 75 visitas en SU y contactos ambulatorios con un código de IC para generar las interrogaciones. A continuación identificamos un conjunto de validación aleatorio de 300 contactos, incluidas 50 visitas en SU y 250 visitas ambulatorias y medimos el rendimiento de la interrogación respecto al total de DIC por tipo de contacto. Para las visitas en SU, observamos

una sensibilidad del 96%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 96%, un valor predictivo negativo del 95% y una exactitud del 96%; para los contactos ambulatorios, observamos una sensibilidad del 80%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 84%, un valor predictivo negativo del 94% y una exactitud del 92%. En el conjunto de validación, se volvieron a examinar los casos en los que los resultados del PLN diferían del consenso establecido por los revisores, ya que estos habían pasado por alto menciones positivas de los criterios en algunos contactos con una documentación escrita amplia.

ORÍGENES DE LOS DATOS Y COVARIABLES. El sistema de HCE basado en Epic de KPNC fue el origen principal de los datos de hospitalización, las anotaciones sobre la evolución del paciente y los informes de exploraciones de imagen cardíacas (es decir, ecocardiografías y radiografías de tórax). Además, se utilizó el *KPNC Virtual Data Warehouse* (Almacén Virtual de Datos de KPNC) para determinar las comorbilidades concurrentes, la medicación de los pacientes ambulatorios y los valores de laboratorio de los pacientes ambulatorios, según lo descrito y validado previamente²⁴⁻²⁶. La información demográfica, incluida la edad, el género declarado por el propio participante y la raza/origen étnico declarado por el participante, se obtuvo de la HCE. Las comorbilidades se determinaron para un plazo de 5 años respecto a cada fecha índice. Los resultados analíticos iniciales de referencia se definieron como el valor ambulatorio, obtenido sin carácter de urgencia, más reciente en los 365 días anteriores a cada fecha índice. El uso de medicación inicial de referencia se basa en las prescripciones dispensadas ambulatoriamente en los 120 días previos a cada fecha índice. Si se disponía de ellos, los datos sobre la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se evaluaron tomando el valor más reciente en los 2 años anteriores a cada fecha índice, a partir de los resultados estructurados de las ecocardiografías, la gammagrafía, otras técnicas de imagen nucleares y la ventriculografía izquierda, o se extrajeron de los informes de ecocardiografía utilizando algoritmos de PLN basados en reglas²⁷. Clasificamos a los pacientes en función de que presentaran una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) (definida como < 40%), una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en mitad del rango (ICFEmr) (definida como 40%-49%) o una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEC) (definida como ≥ 50%), utilizando criterios coherentes con los de las actuales guías de los Estados Unidos y de Europa para el tratamiento de la IC^{27,28}. Los datos relativos a las medicaciones, valores analíticos, constantes vitales e intervenciones durante las hospitalizaciones se obtuvieron de las bases de datos de HCE.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Presentamos en primer lugar las características descriptivas de todos los pacientes individuales de las cohortes de año natural en su primer año natural apto para la inclusión, de forma global y estratificadas según la categoría de FEVI. Describimos aparte las características de los pacientes aptos para la inclusión en cada cohorte de año natural, actualizadas en cada fecha índice de año natural. A continuación calculamos la proporción del total de contactos distintos con un código diagnóstico de IC que se determinó que fueron positivos para la DIC a través del PLN, con estratificación según el tipo de contacto.

Dado que los episodios clínicos de DIC pueden incluir varios contactos consecutivos en diversos lugares (es decir, una visita ambulatoria que conduce a una visita en SU y a una hospitalización), aplicamos un conjunto de reglas de agrupación para delimitar episodios discretos (es decir, distintos) de DIC. En primer lugar priorizamos las hospitalizaciones por DIC y descartamos todas las visitas/periodos de observación en SU para IC que se produjeron en los 3 días previos al ingreso en el hospital o posteriores al alta. A continuación descartamos los contactos ambulatorios por IC en los 3 días previos o posteriores al resto de visitas/periodos de observación en SU. Por último, agrupamos los contactos ambulatorios por DIC que se produjeron con una diferencia de menos de 3 días entre ellos.

Con el empleo de los episodios distintos resultantes de asistencia mediante hospitalización, SU/observación y contacto ambulatorio por DIC, calculamos las tasas de incidencia de la DIC por 100 personas-años (y los IC del 95% de Poisson) en cada cohorte de año natural, según el tipo de contacto y la categoría de FEVI inicial de referencia. Luego, tomando cada episodio de DIC individual como contacto índice distinto, calculamos el riesgo de contactos posteriores en un plazo de 30 días, incluidas las hospitalizaciones por cualquier causa, las visitas/periodos de observación en SU por cualquier causa, las hospitalizaciones por DIC, las visitas/periodos de observación en SU por DIC y la muerte, con una estratificación según el tipo de contacto del evento índice de DIC.

Todos los análisis se realizaron con el programa informático SAS versión 9.4, en la División de Investigación de KPNC. En este artículo se siguen las guías de presentación de estudios observacionales según lo indicado en la Declaración sobre la mejora de la notificación de los estudios observacionales en epidemiología (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement*)²⁹.

RESULTADOS

CREACIÓN DE LAS COHORTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019, identificamos a un total de 103.138 pacien-

TABLA 1. Características iniciales de referencia en la cohorte global y con estratificación según la categoría de FE ventricular izquierda inicial de referencia

	Global (N=103.138)	ICFEr (< 40%) (n=16.293)	ICFEr (40%-49%) (n=11.931)	ICFEc (≥ 50%) (n=50.059)	FE desconocida (n=24.855)
Edad, años	73,6 ± 13,7	69,7 ± 14,2	71,6 ± 13,5	75,1 ± 12,6	74,0 ± 14,9
Mujeres	48.968 (47,5)	5387 (33,1)	4201 (35,2)	27.146 (54,2)	12.234 (49,2)
Raza notificada por el propio paciente					
Blancos	65.504 (63,5)	9726 (59,7)	7652 (64,1)	32.086 (64,1)	16.040 (64,5)
Negros	10.100 (9,8)	2051 (12,6)	1164 (9,8)	4296 (8,6)	2589 (10,4)
Asiáticos/nativos de islas del Pacífico	10.693 (10,4)	1836 (11,3)	1288 (10,8)	5447 (10,9)	2122 (8,5)
Multirraciales	8053 (7,8)	1133 (7,0)	807 (6,8)	4001 (8,0)	2112 (8,5)
Nativos indios norteamericanos/nativos de Alaska	524 (0,5)	86 (0,5)	52 (0,4)	254 (0,5)	132 (0,5)
Desconocido o hispanos solamente	8264 (8,0)	1461 (9,0)	968 (8,1)	3975 (7,9)	1860 (7,5)
Origen étnico hispano	12.791 (12,4)	2141 (13,1)	1454 (12,2)	6193 (12,4)	3003 (12,1)
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	51,4 ± 13,7	29,4 ± 6,0	43,6 ± 2,5	60,4 ± 5,4	No procede
Antecedentes patológicos					
Fibrilación o aleteo auricular	38.524 (37,4)	5440 (33,4)	4738 (39,7)	21.339 (42,6)	7007 (28,2)
Fibrilación ventricular o taquicardia	1725 (1,7)	544 (3,3)	323 (2,7)	627 (1,3)	231 (0,9)
Ictus isquémico o accidente isquémico transitorio	5622 (5,5)	795 (4,9)	675 (5,7)	3142 (6,3)	1010 (4,1)
Infarto agudo de miocardio	8277 (8,0)	1810 (11,1)	1470 (12,3)	3582 (7,2)	1415 (5,7)
Valvulopatía mitral o aórtica	20.705 (20,1)	3069 (18,8)	2558 (21,4)	12.156 (24,3)	2922 (11,8)
Tromboembolismo venoso	3933 (3,8)	632 (3,9)	469 (3,9)	2370 (4,7)	462 (1,9)
Hemorragia con hospitalización	4039 (3,9)	523 (3,2)	464 (3,9)	2122 (4,2)	930 (3,7)
Diabetes mellitus	42.403 (41,1)	6160 (37,8)	4545 (38,1)	21.291 (42,5)	10.407 (41,9)
Hipertensión	84.024 (81,5)	11.711 (71,9)	9258 (77,6)	42.960 (85,8)	20.095 (80,8)
Dislipidemia	86.767 (84,1)	13.866 (85,1)	10.317 (86,5)	42.411 (84,7)	20.173 (81,2)
Hipertiroidismo	4813 (4,7)	621 (3,8)	508 (4,3)	2506 (5,0)	1178 (4,7)
Hipotiroidismo	20.877 (20,2)	2535 (15,6)	2099 (17,6)	11.125 (22,2)	5118 (20,6)
Hepatopatía crónica	4575 (4,4)	639 (3,9)	503 (4,2)	2729 (5,5)	704 (2,8)
Enfermedad renal crónica	46.088 (44,7)	6711 (41,2)	4876 (40,9)	24.174 (48,3)	10.327 (41,5)
Enfermedad pulmonar crónica	42.560 (41,3)	5522 (33,9)	4289 (35,9)	22.692 (45,3)	10.057 (40,5)
Depresión diagnosticada	18.468 (17,9)	2367 (14,5)	1883 (15,8)	9725 (19,4)	4493 (18,1)
Demencia diagnosticada	5944 (5,8)	756 (4,6)	520 (4,4)	2881 (5,8)	1787 (7,2)
Intervenciones cardíacas					
Bypass arterial coronario	4790 (4,6)	845 (5,2)	813 (6,8)	2357 (4,7)	775 (3,1)
Intervención coronaria percutánea	5668 (5,5)	1349 (8,3)	1114 (9,3)	2317 (4,6)	888 (3,6)
Desfibrilador automático implantable	3109 (3,0)	1541 (9,5)	361 (3,0)	549 (1,1)	658 (2,6)
Cateterismo cardíaco derecho	8819 (8,6)	2270 (13,9)	1231 (10,3)	4053 (8,1)	1265 (5,1)
Coronariografía	25.861 (25,1)	6187 (38,0)	4406 (36,9)	11.523 (23,0)	3745 (15,1)
Ablación percutánea	268 (0,3)	32 (0,2)	34 (0,3)	170 (0,3)	32 (0,1)
Terapia de resincronización cardíaca con marcapasos	159 (0,2)	37 (0,2)	29 (0,2)	46 (0,1)	47 (0,2)
Terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador	1108 (1,1)	443 (2,7)	129 (1,1)	266 (0,5)	270 (1,1)
Marcapasos	7499 (7,3)	1332 (8,2)	1012 (8,5)	3701 (7,4)	1454 (5,8)
Constantes vitales					
Índice de masa corporal, kg/m ²	29,7 ± 7,8	28,3 ± 6,7	28,9 ± 6,9	30,2 ± 8,2	30,2 ± 8,0
No disponible	4141 (4,0)	354 (2,2)	208 (1,7)	1040 (2,1)	2539 (10,2)
Presión arterial sistólica, mm Hg	125,6 ± 18,4	119,4 ± 18,3	123,4 ± 18,3	127,4 ± 18,2	127,0 ± 18,0
No disponible	2556 (2,5)	253 (1,6)	125 (1,0)	600 (1,2)	1578 (6,3)

Continúa en la página siguiente

tes distintos aptos para el estudio, con una IC prevalente, de una media de edad de 73,6 ± 13,7 años en su primer año natural de inclusión, un 47,5% de mujeres y más de

un 30% pertenecientes a minorías raciales o étnicas (tabla 1). El desglose de los pacientes con IC según la FEVI incluyó un 15,8% con ICFEr (< 40%), un 11,6% con ICFe-

TABLA 1. Continuación

	Global (N=103.138)	ICFEr (< 40%) (n=16.293)	ICFEmr (40%-49%) (n=11.931)	ICFEc (≥ 50%) (n=50.059)	FE desconocida (n=24.855)
Medicaciones					
Inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina/ antagonista de receptores de angiotensina/inhibidor de angiotensina-neprilisina	68.676 (66,6)	13.043 (80,1)	8872 (74,4)	31.054 (62,0)	15.707 (63,2)
Antagonista de receptores de aldosterona	9444 (9,2)	3372 (20,7)	1295 (10,9)	2991 (6,0)	1786 (7,2)
Diurético	71.618 (69,4)	12.195 (74,8)	7934 (66,5)	36.504 (72,9)	14.985 (60,3)
Alfabloqueante	9157 (8,9)	1028 (6,3)	1021 (8,6)	4797 (9,6)	2311 (9,3)
Agonista central de receptores alfaadrenérgicos	3702 (3,6)	197 (1,2)	222 (1,9)	2332 (4,7)	951 (3,8)
Betabloqueante	76.145 (73,8)	14.279 (87,6)	9927 (83,2)	36.018 (72,0)	15.921 (64,1)
Calcioantagonista	29.418 (28,5)	2278 (14,0)	2553 (21,4)	17.714 (35,4)	6873 (27,7)
Fármaco antiarrítmico	8788 (8,5)	1792 (11,0)	1190 (10,0)	4593 (9,2)	1213 (4,9)
Anticoagulante oral	29.954 (29,0)	4887 (30,0)	3890 (32,6)	16.213 (32,4)	4964 (20,0)
Antiagregante plaquetario	12.512 (12,1)	2686 (16,5)	2210 (18,5)	5663 (11,3)	1953 (7,9)
Cualquier fármaco antihipertensivo	93.536 (90,7)	15.448 (94,8)	11.193 (93,8)	45.569 (91,0)	21.326 (85,8)
Estatinas	69.327 (67,2)	11.379 (69,8)	8528 (71,5)	33.928 (67,8)	15.492 (62,3)
Otros fármacos hipolipemiantes	4789 (4,6)	686 (4,2)	472 (4,0)	2154 (4,3)	1477 (5,9)
Nitratos	17.792 (17,3)	3680 (22,6)	2491 (20,9)	8034 (16,0)	3587 (14,4)
Vasodilatadores	23.216 (22,5)	4186 (25,7)	2915 (24,4)	11.520 (23,0)	4595 (18,5)
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	7341 (7,1)	871 (5,3)	730 (6,1)	3682 (7,4)	2058 (8,3)
Tratamiento diabético	30.535 (29,6)	4457 (27,4)	3334 (27,9)	15.410 (30,8)	7334 (29,5)
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2	6 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	2 (0,0)
Valores analíticos iniciales					
Hemoglobina, g/dl	12,8 ± 1,8	13,0 ± 1,9	12,9 ± 1,9	12,5 ± 1,8	13,1 ± 1,7
No disponible	21.830 (21,2)	3216 (19,7)	2240 (18,8)	8459 (16,9)	7915 (31,8)
Hemoglobina A1C, %	6,7 ± 1,4	6,8 ± 1,5	6,7 ± 1,4	6,7 ± 1,3	6,8 ± 1,4
No disponible	49.061 (47,6)	7954 (48,8)	5540 (46,4)	22.237 (44,4)	13.330 (53,6)
Creatinina sérica, mg/dl	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5
No disponible	8565 (8,3)	1027 (6,3)	719 (6,0)	2921 (5,8)	3898 (15,7)
Filtración glomerular estimada, mL/min/1,73m ²	61,7 ± 22,8	64,3 ± 22,7	64,2 ± 22,5	60,2 ± 22,4	61,9 ± 23,6
No disponible	8565 (8,3)	1027 (6,3)	719 (6,0)	2921 (5,8)	3898 (15,7)
Categorías de proteinuria					
Leve (< 30 mg/g)	47.209 (45,8)	6793 (41,7)	5228 (43,8)	23.212 (46,4)	11.976 (48,2)
Moderada (30-299 mg/g)	18.406 (17,8)	2697 (16,6)	1951 (16,4)	9389 (18,8)	4369 (17,6)
Grave (≥ 300 mg/g)	11.213 (10,9)	1653 (10,1)	1339 (11,2)	6616 (13,2)	1605 (6,5)
Desconocido	26.310 (25,5)	5150 (31,6)	3413 (28,6)	10.842 (21,7)	6905 (27,8)

ICFEmr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de mitad de rango; ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

mr (40%-49%), un 48,5% con ICFEc (≥ 50%), y un 24,1% con una FEVI desconocida. La prevalencia de las comorbilidades cardíacas y no cardíacas fue elevada, con un 37,4% de fibrilación/aleteo (*flutter*) auricular, un 41,1% de diabetes y un 44,7% de enfermedad renal crónica. El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina/inhibidores de receptores de angiotensina y neprilisina fue del 68,6%, el de betabloqueantes fue del 73,8% y el de antagonistas de receptores de mineralcorticoides fue del 9,2%, y a un 69,4% de los pacientes se les había prescrito un diurético del asa en la situación inicial

de referencia. En las [tablas 1 y 2 del suplemento](#) se muestran las características clínicas de la cohorte por años naturales. La proporción de pacientes con una FEVI conservada ha aumentado a lo largo del tiempo.

IDENTIFICACIÓN DE EPISODIOS DE DIC. En total, hubo 1.136.750 contactos clínicos distintos con un código diagnóstico asociado de IC, que fueron 169.041 (14,9%) hospitalizaciones, 224.670 (19,8%) visitas/períodos de observación en SU y 743.039 (65,4%) contactos ambulatorios ([ilustración central A](#)). Tras la aplicación de los algoritmos de PLN para la DIC a los datos de las

HCE, la proporción de contactos clínicos que cumplieron los criterios diagnósticos para la DIC fue de entre tan solo un 4,7% en el caso de los contactos ambulatorios y un 37,2% para las hospitalizaciones. Considerados conjuntamente, hubo 126.008 contactos por DIC, que consistieron en 62.949 (50,0%) hospitalizaciones, 28.301 (22,5%) visitas/períodos de observación en SU y 34.758 (27,6%) contactos ambulatorios por DIC (figura 1 del suplemento). Estos resultados fueron similares en los diversos subgrupos de pacientes con ICfEr, ICfEmr, ICfEc o FEVI desconocida (figura 2 del suplemento). De entre los 34.758 contactos ambulatorios por DIC, el criterio de cambios en el tratamiento relacionado con la IC se cumplió debido al inicio de un tratamiento con diuréticos del asa i.v. en el 1,8% de los contactos, el inicio de un nuevo tratamiento oral con un diurético del asa o una combinación de diuréticos según los datos de dispensación de farmacia en el 18,3% de los contactos, a un aumento al doble (es decir, un incremento del 100%) de los diuréticos del asa orales según los datos de dispensación de farmacia en el 4,6% de los contactos y a la documentación de las anotaciones del prestador de asistencia de un inicio y/o aumento del tratamiento con diuréticos orales en el 75,3% de los contactos.

TENDENCIAS EN LOS EPISODIOS DE DIC A LO LARGO DEL TIEMPO. A partir de los 126.008 contactos por DIC, creamos 116.318 episodios distintos de asistencia por DIC. Globalmente, ha habido un aumento sustancial de la incidencia anual de episodios de DIC, que pasó de 25 a 33 eventos por 100 personas-años (ilustración central B). Un análisis por subgrupos mediante la estratificación según la FEVI mostró que la incidencia anual de hospitalizaciones por DIC había disminuido en los pacientes con ICfEmr o ICfEc (figura 1). En cambio, la incidencia anual de visitas/observación en SU por DIC aumentó en el subgrupo de pacientes con ICfEr o ICfEc. Por último, hubo un aumento constante en la incidencia anual de DIC en contactos ambulatorios, que se observó de manera uniforme en todas las categorías de FEVI. En la tabla 3 del suplemento se presentan las estimaciones puntuales y los IC de todas las tasas.

REINGRESOS EN 30 DÍAS TRAS LAS HOSPITALIZACIONES POR DIC. Las tasas de utilización de la asistencia sanitaria por cualquier causa y específicas por IC y las tasas de mortalidad por cualquier causa, según el evento índice de DIC, se presentan en la figura 2. Las hospitalizaciones por cualquier causa más elevadas se observaron tras la hospitalización por DIC inicial (20,8%) y las más bajas tras los contactos ambulatorios por DIC (13,7%). Es de destacar que hubo un margen de diferencia de las tasas relativamente estrecho (8,2%-12,4%) por lo que respecta a las hospitalizaciones posteriores por DIC después de distintos episodios índice de DIC. En cambio, la

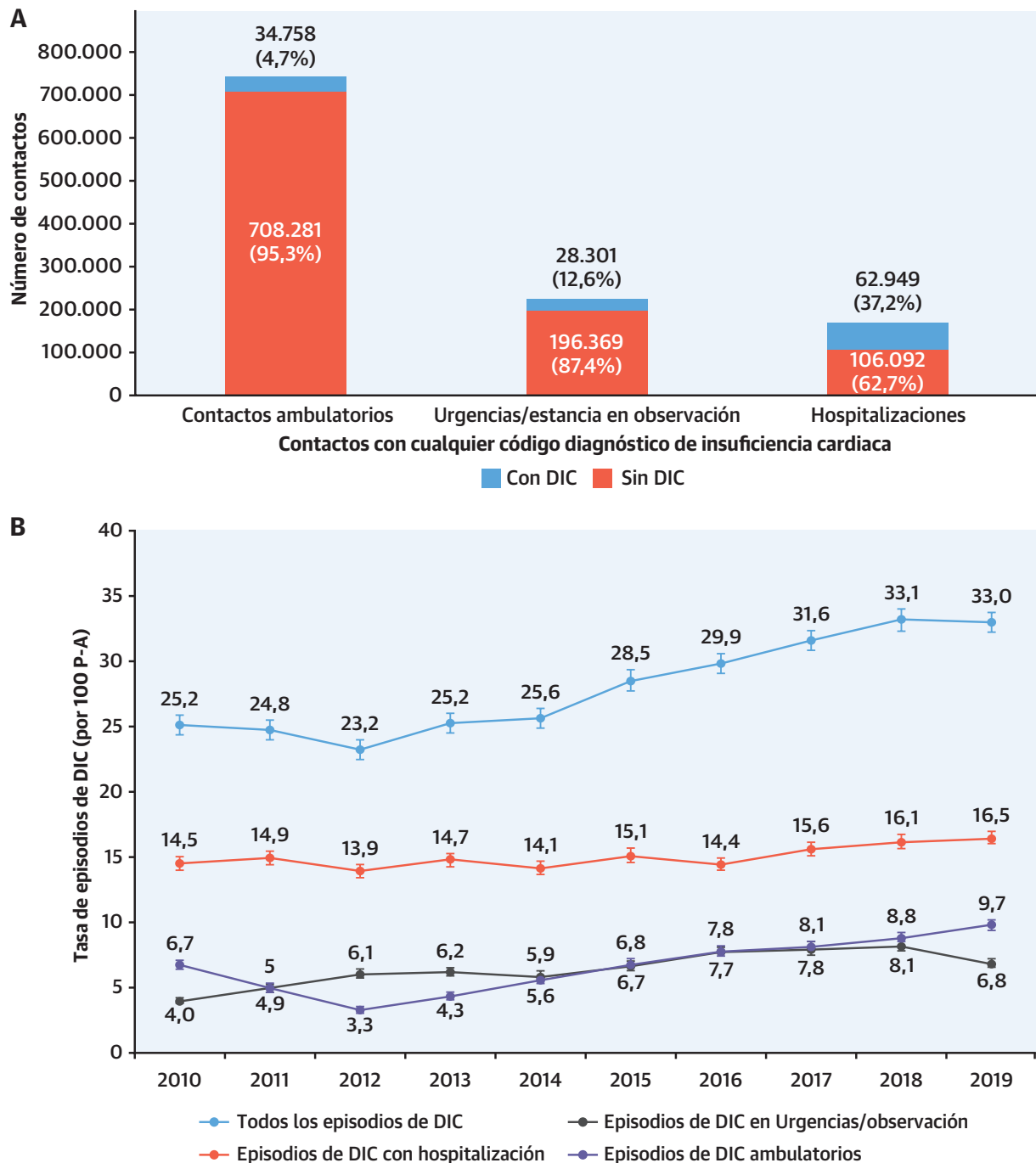
tasa de visitas en SU por cualquier causa y la de las relacionadas con la IC fue máxima después de una visita/observación en SU por DIC y similar después de una hospitalización o un contacto ambulatorio por DIC. La muerte por cualquier causa fue considerablemente mayor tras una hospitalización índice por DIC (14,1%) en comparación con lo observado tras las visitas/períodos de observación en SU (5,0%) y tras los contactos ambulatorios por DIC (3,0%). En la tabla 4 del suplemento se muestra la distribución del tiempo hasta el primer evento para los resultados de interés después de un contacto clínico índice por DIC.

DISCUSIÓN

Esta descripción sistemática y a gran escala de los eventos de DIC según el tipo de contacto clínico en una cohorte de IC de base comunitaria, diversa y contemporánea, proporciona una perspectiva importante e integral sobre la carga poblacional de la IC. Aunque tanto la proporción relativa como el número absoluto de eventos de DIC alcanzaron los valores más altos en el caso de las hospitalizaciones, las visitas/períodos de observación en SU y los contactos ambulatorios, considerados en conjunto, supusieron > 85% del total de contactos clínicos y aproximadamente un 50% de los eventos de DIC. Además, se ha producido un gran aumento en la incidencia anual de eventos de DIC a lo largo de la última década, y este fenómeno ha sido impulsado en gran parte por un aumento de las tasas de visitas/períodos de observación en SU y contactos ambulatorios por DIC. Por último, aunque el riesgo de morbilidad relacionada con la IC fue máximo tras una hospitalización o una visita/observación en SU como eventos índice, más del 10% de los contactos ambulatorios iniciales condujeron a un posterior evento de DIC que requirió asistencia a un nivel de atención sanitaria más alto.

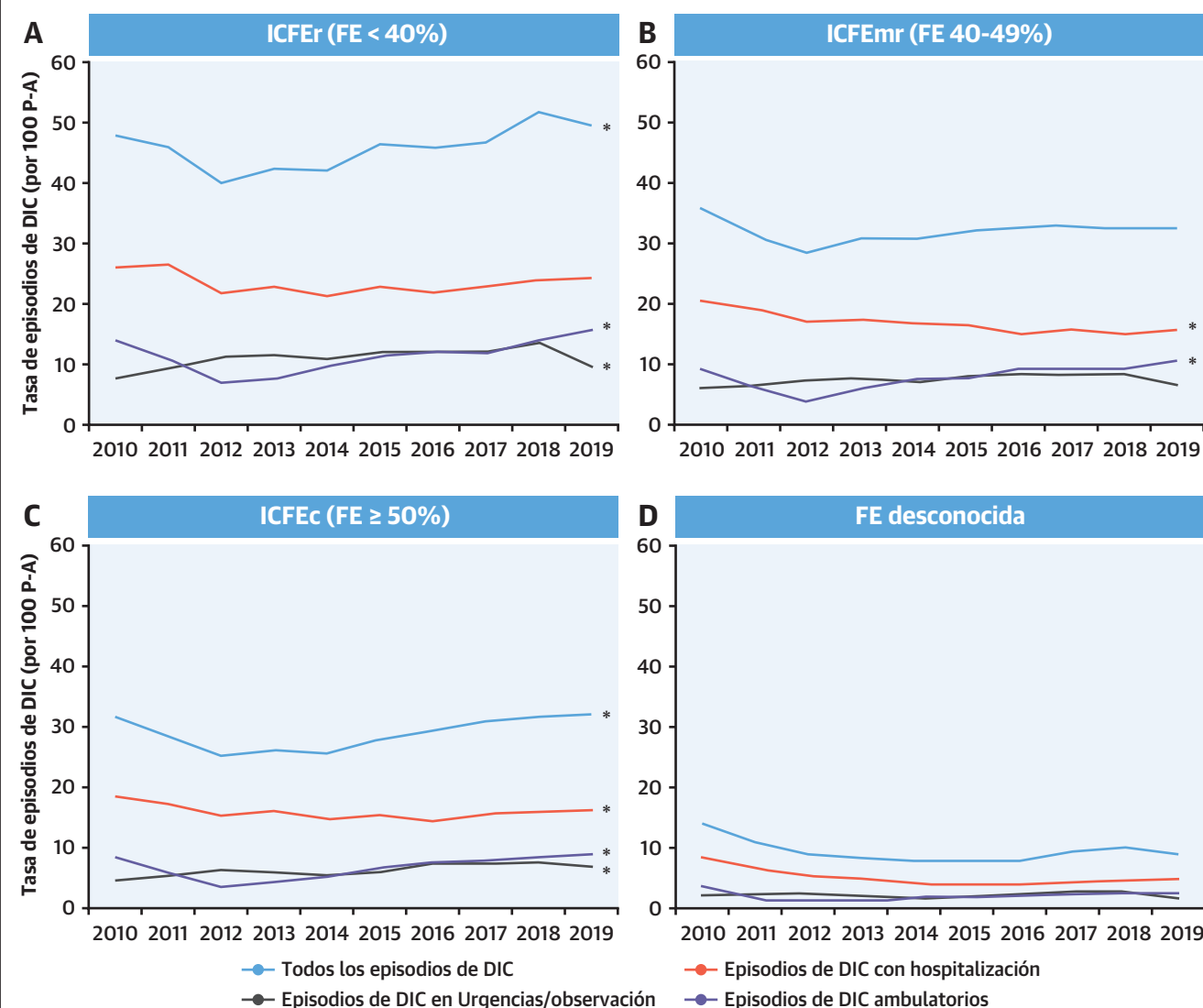
Este análisis detallado de los eventos de DIC según el tipo de contacto clínico proporciona varias perspectivas novedosas respecto a la trayectoria de los pacientes³⁰. En primer lugar, la mayor parte de los contactos clínicos y casi la mitad de los eventos de DIC se produjeron fuera del contexto hospitalario. Con objeto de asegurarnos de que los eventos de DIC fueran realmente episodios de asistencia independientes, agrupamos todos los contactos clínicos que se produjeron en un período de 72 horas en un único episodio de asistencia y les asignamos el nivel máximo de agudización alcanzado. Por ejemplo, si un paciente tenía un contacto ambulatorio que cumplía los criterios diagnósticos de DIC y poco después acudía al SU y era ingresado en el hospital, toda la secuencia de eventos se asignaría a un único episodio de asistencia y se clasificaría como una hospitalización por DIC. En segundo lugar, el aumento drástico de la tasa acumulada de eventos de DIC

ILUSTRACIÓN CENTRAL Número total y tendencias a lo largo del tiempo en los eventos de descompensación de la insuficiencia cardíaca



Ambrosy AP, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80(2):111-122.

Los resultados relativos a los contactos clínicos de cualificación incluyeron todas las hospitalizaciones, visitas en servicios de urgencias incluidas las estancias de observación, y contactos ambulatorios con un código de diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC). Los episodios de descompensación de la IC se definieron por la presencia de ≥ 1 contacto de cualificación, ≥ 1 síntoma, ≥ 2 observaciones objetivas incluido ≥ 1 signo, y ≥ 1 cambio en el tratamiento relacionado con la IC. En total, hubo 1.223.616 contactos clínicos distintos con un código de diagnóstico asociado de IC. Tras la aplicación de los algoritmos de procesamiento de lenguaje natural, la proporción de contactos clínicos que cumplieron los criterios diagnósticos para la descompensación de la IC fue de entre tan solo un 4,7% en el caso de los contactos ambulatorios y un 37,2% para las hospitalizaciones (A). Ha habido un aumento sustancial de la incidencia anual de episodios de descompensación de la IC, que pasó de 25 a 33 eventos por 100 personas-años, como consecuencia de las visitas en servicios de urgencias y los contactos ambulatorios (B). DIC = descompensación de la insuficiencia cardíaca.

FIGURA 1. Tendencias de la tasa de eventos de DIC a lo largo del tiempo

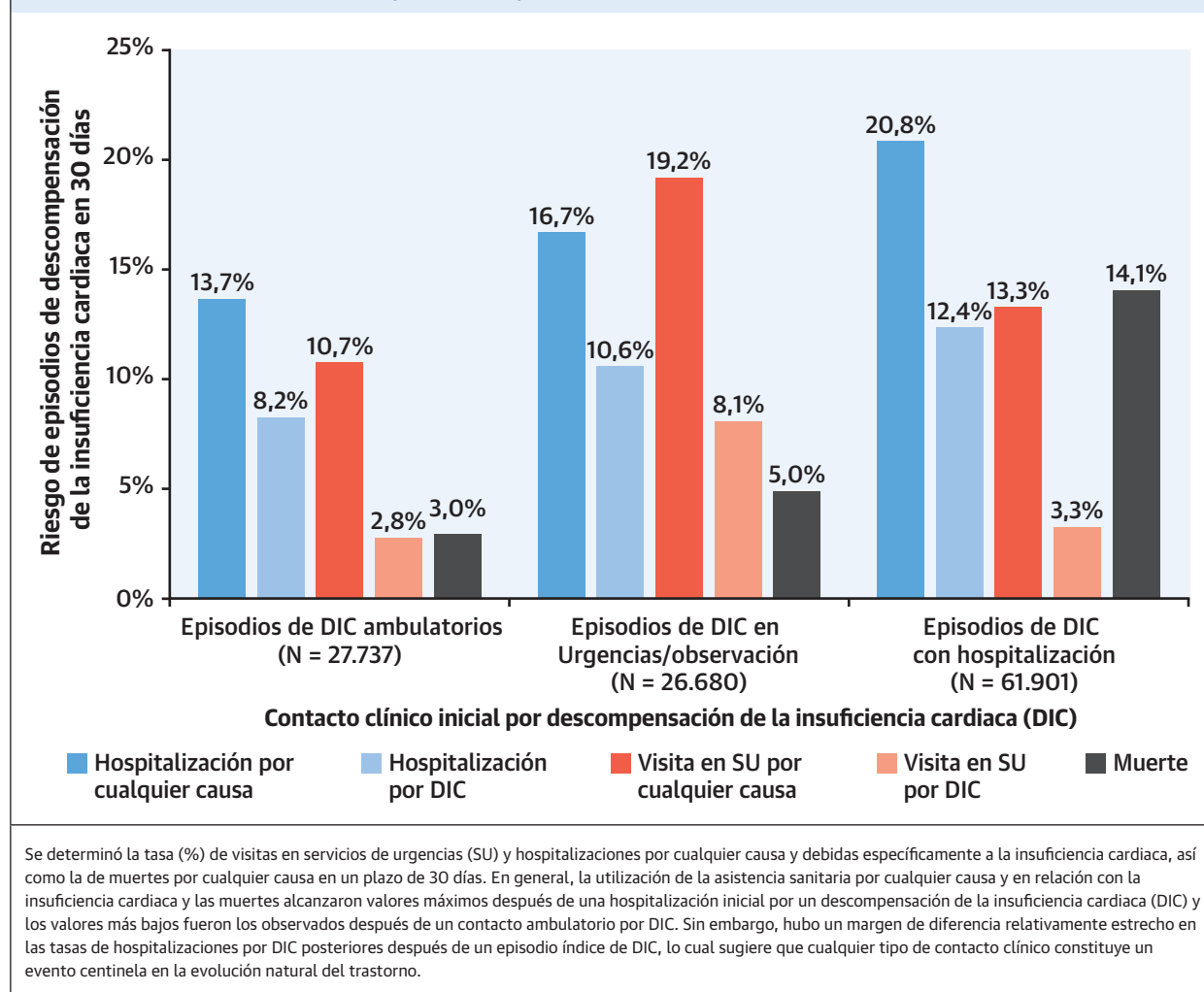
Tendencias de la tasa de eventos de descompensación de la insuficiencia cardíaca (DIC) a lo largo del tiempo según el tipo de contacto clínico para la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección (FE) (A) reducida, (B) de mitad de rango, (C) conservada o (D) desconocida. La tasa de DIC (por 100 personas-años [P-A]) se calculó según el año natural y se estratificó según el tipo de contacto clínico y la FE ventricular izquierda. Ha habido un aumento constante y uniforme en la incidencia anual de DIC en los contactos ambulatorios, que se observó por igual en todas las categorías de FEVI. Esto subraya la importancia creciente de los eventos de DIC ambulatorios para apreciar la trayectoria de un paciente. *valor de $p < 0,05$ para la tendencia. ICFEmr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de mitad de rango; ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

implica que la prevalencia creciente de la IC se ha acompañado de una gravedad de la IC cada vez más alta. Esta tendencia a lo largo del tiempo no se detectaría si se seleccionaran las hospitalizaciones como única medida de la morbilidad relacionada con la IC. Por último, con pocas excepciones, estos resultados mostraron todos un mismo sentido en las diversas categorías de FEVI.

Las visitas en SU por cualquier causa y las relacionadas con la IC se describen a menudo en estudios de investigación observacional que aprovechan las bases de datos de

la práctica clínica real, y los contactos en SU se recogen con frecuencia en los ensayos clínicos mundiales sobre resultados cardiovasculares^{31,32}. Sin embargo, fuera del ámbito de los estudios pivotaes realizados con fines de aprobación por parte de las autoridades reguladoras, estos eventos rara vez se validan formalmente. Así pues, es de destacar que cuando aplicamos una definición estandarizada de la DIC (es decir, el deterioro de signos y síntomas que conduce a un cambio en el tratamiento relacionado con la IC) a datos de HCE estructurados y no estructura-

FIGURA 2. Utilización de la asistencia sanitaria y muertes en un plazo de 30 días



dos, tan solo dos terceras partes de los pacientes con un código de diagnóstico principal de alta de IC cumplieron los criterios diagnósticos. También tiene importancia el hecho de que las tasas a 30 días de visitas en SU por cualquier causa y relacionadas con la IC fueron máximas después de una visita/observación en SU índice, mientras que la tasa de uso de los SU por cualquier causa y por la causa específica fuera comparable después de una hospitalización o un contacto ambulatorio como eventos índice. Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que las visitas en SU con un código de diagnóstico asociado de IC constituyen un mejor indicador del nivel global de utilización de la asistencia sanitaria y no son necesariamente un indicador indirecto o fiable de la DIC. Esto tiene consecuencias por lo que respecta a la formulación de políticas públicas y la realización de estudios prospectivos basados en los resultados relacionados con la asistencia en SU.

Desde hace tiempo hay en la comunidad científica un interés en desvincular la DIC del contexto clínico en el

que se presta la asistencia, con objeto de captar y caracterizar mejor la magnitud de los eventos de DIC en todo el espectro que va de los contactos ambulatorios a las hospitalizaciones^{8,10,33}. En este estudio observamos que aproximadamente un 5% de los contactos ambulatorios con un código de diagnóstico asociado de IC cumplieron los criterios diagnósticos especificados para un episodio de DIC. Aunque esto representa una proporción relativamente baja del total de contactos ambulatorios, teniendo en cuenta el enorme número absoluto de visitas ambulatorias, en conjunto esto supuso más de una cuarta parte de los eventos de DIC. Además, es muy probable que esto sea una infravaloración de la carga real del DIC ambulatorio, dada la sensibilidad relativamente menor observada con los contactos ambulatorios. Esta observación no fue del todo inesperada ya que la exhaustividad de documentación del prestador de la asistencia y el curso más prolongado de las evaluaciones médicas en el contexto ambulatorio pueden haber limitado nuestra capacidad

de captar de manera íntegra los episodios de DIC ambulatorias. En cambio, debe señalarse que la especificidad de los algoritmos de PLN fue uniformemente alta en todos los tipos de contactos. Por último, es preciso resaltar que después de un contacto ambulatorio índice por DIC, la posterior tasa de visitas/períodos de observación en SU o de hospitalizaciones por DIC fue superior al 10% y tan solo marginalmente inferior a la tasa de eventos observada después de una hospitalización índice por DIC. Esto respalda claramente la validez del DIC ambulatorio como constructo clínico y la investigación futura orientada al paciente deberá incorporar este criterio de valoración emergente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, aunque incorporamos una definición rigurosa de la DIC basada en un consenso de expertos y en la orientación de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, técnicamente no fue viable incorporar varias posibles intervenciones terapéuticas para la DIC, como las medicaciones vasoactivas intravenosas, la asistencia circulatoria mecánica transitoria y/o la terapia sustitutiva renal crónica, debido a que estos tratamientos se documentaron de manera poco uniforme y/o carecían de especificidad diagnóstica para la DIC. En segundo lugar, aceptamos el aumento del tratamiento diurético oral en la definición operativa de la DIC ambulatoria, y ello puede haber limitado la especificidad y exactitud diagnósticas. Sin embargo, las tasas de uso de diuréticos ambulatorios intravenosos han continuado siendo bajas (es decir, 0,5%-1,0%) a lo largo del tiempo, a pesar del interés por explorar esta vía de asistencia como posible alternativa a la hospitalización^{34,35}. Por otra parte, como se ha señalado antes, después de un episodio específico de DIC, la tasa de morbilidad relacionada con la IC a corto plazo es tan solo levemente inferior a la tasa de eventos observada después de una hospitalización índice por DIC. En tercer lugar, agrupamos y priorizamos los contactos clínicos que se produjeron en un margen de 72 horas con objeto de identificar los eventos de DIC realmente distintos, aun aceptando que no hay un consenso universal respecto a lo que constituye un episodio discreto de asistencia. En cuarto lugar, los cambios en la medicación diurética ambulatoria pueden comunicarse directamente a los pacientes y no conducen necesariamente a un cambio de la prescripción ni incluyen siempre una información específica sobre el cambio de dosis. Utilizamos el PLN para examinar toda la documentación de los prestadores de la asistencia respecto a la nueva prescripción y/o el aumento de los diuréticos orales, pero esto puede haber limitado la sensibilidad y especificidad de los algoritmos para identificar la DIC ambulatoria. Un último posible motivo de preocupación es que un subgrupo de los contactos clínicos pueda haberse producido en centros no pertenecientes a KPNC, con una documentación limitada de ello en la HCE

de KPNC. Sin embargo, en KPNC hay una relación exclusiva entre el asegurador, los afiliados y los prestadores de asistencia, y en estudios previos se ha observado que > 95% de los eventos son captados por nuestra HCE.

CONCLUSIONES

La aplicación de algoritmos de PLN validados a datos de HCE estructurados y no estructurados es técnicamente viable y muy exacta para determinar los eventos de DIC en todo el espectro de la asistencia sanitaria. De hecho, las visitas/períodos de observación en SU y los contactos ambulatorios constituyeron aproximadamente la mitad de los episodios de DIC, y la proporción relativa de eventos de DIC que se produjeron fuera del contexto hospitalario está aumentando e impulsando el crecimiento subyacente de la morbilidad relacionada con la IC. La elevada tasa de eventos de DIC posteriores subraya la importancia de las visitas/períodos de observación en SU y los contactos ambulatorios por DIC. La investigación futura orientada al paciente deberá incorporar criterios de valoración combinados que incluyan los eventos de DIC en todo el espectro que va de los contactos ambulatorios a las hospitalizaciones.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El estudio UTILIZE-WHF ha recibido financiación de Novartis AG y del programa de beneficios comunitarios de *Kaiser Permanente Northern California*. El financiador aprobó el estudio por adelantado y no tuvo ninguna participación formal en el diseño y la realización del estudio; la obtención, gestión, análisis e interpretación de los datos; la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y la decisión de presentar el manuscrito a publicación. El Dr. Ambrosy cuenta con el apoyo de un Mentored Patient-Oriented Research Career Development Award (K23HL150159) a través del *National Heart, Lung, and Blood Institute*; ha recibido un apoyo para investigación relevante a través de su centro por parte de Amarin Pharma, Abbott y Novartis; y ha recibido reembolsos moderados por gastos de viaje de Novartis. Los Drs. Shen, Sanghera y Cristino son empleados de Novartis AG. El Dr. Go ha recibido un apoyo para investigación relevante a través de su centro por parte de *National Heart, Lung, and Blood Institute*; *National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases*; *National Institute on Aging*; Amarin Pharma Inc; Novartis; Janssen Research and Development; y CSL Behring. 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 Andrew P. Ambrosy, Clinical Trials Program, Cardiovascular and Metabolic Conditions Research Section, Solutions Through Technology and Advanced Analytics Research (STAR) Group, Kaiser Permanente Northern California—Division of Research, 2000 Broadway, Oakland, California 94612, Estados Unidos. Correo electrónico: andrew.p.ambrosy@kp.org. Twitter: @KPHeartDoc.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: La mayor parte de los contactos clínicos por DIC corresponden a visitas en SU y otras visitas ambulatorias, si bien la probabilidad de hospitalización a corto plazo es alta después de estos contactos clínicos índice.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios

nuevos esfuerzos para determinar los factores que provocan los eventos de DIC y determinar las formas de presentación y los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1259–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.038>
- McIlvennan CK, Eapen ZJ, Allen LA. Hospital readmissions reduction program. *Circulation*. 2015;131(20):1796–1803. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010270>
- Bergethon KE, Ju C, DeVore AD, et al. Trends in 30-day readmission rates for patients hospitalized with heart failure: findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):e002594. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002594>
- DeVore AD, Hammill BG, Hardy NC, Eapen ZJ, Peterson ED, Hernandez AF. Has public reporting of hospital readmission rates affected patient outcomes? Analysis of medicare claims data. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.037>
- Blood AJ, FrdIChe AM, Eapen ZJ. Is an admission for decompensated heart failure inevitable? *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):171–177. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.07.003>
- Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary? The role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):121–126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1022>
- Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016;133(23):2254–2262. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729>
- Greene SJ, Felker GM, Butler J. Outpatient versus inpatient worsening heart failure: distinguishing biology and risk from location of care. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):121–124. <https://doi.org/10.1002/ehf.1341>
- Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):252–259. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5250>
- Greene SJ, Felker GM. Innovation in diuretic therapy: the missing ingredient for treating worsening heart failure outside the hospital? *JACC Basic Trans Science*. 2018;3(1):35–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.01.002>
- Ambrosy AP, Parikh RV, Sung SH, et al. A natural language processing-based approach for identifying hospitalizations for worsening heart failure within an integrated health care delivery system. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2135152. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35152>
- Krieger N. Overcoming the absence of socio-economic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am J Public Health*. 1992;82(5):703–710.
- Gordon NP. Characteristics of Adult Health Plan Members in the Northern California Region Membership, as Estimated from the 2011 Member Health Survey. Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program; 2013.
- Koebnick C, Langer-Gould AM, Gould MK, et al. Sociodemographic characteristics of members of a large, integrated health care system: comparison with US Census Bureau data. *Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't*. Perm J. 2012;16(3):37–41. <https://doi.org/10.7812/tpp/12-031>
- Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(3):333–342. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221>
- Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA*. 2006;296(17):2105–2111. <https://doi.org/10.1001/jama.296.17.2105>
- Curb JD, Ford CE, Pressel S, Palmer M, Babcock C, Hawkins CM. Ascertainment of vital status through the National Death Index and the Social Security Administration. *Am J Epidemiol*. 1985;121(5):754–766. <https://doi.org/10.1093/aje/121.5.754>
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1021–1034. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.048>
- Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007;297(12):1332–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1332>
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319–1331. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1319>
- O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100171>
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Sere-laxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9860):29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61855-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61855-8)
- Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1419–1428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912613>
- Go AS, Magid DJ, Wells B, et al. The Cardiovascular Research Network: a new paradigm for cardiovascular quality and outcomes research. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):138–147. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.801654>
- Nov. 801654.
- Magid DJ, Gurwitz JH, Rumsfeld JS, Go AS. Creating a research data network for cardiovascular disease: the CVRN. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(8):1043–1045. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.8.1043>
- Solomon MDTG, Allen A, Sung SH, Go AS. Large-scale identification of aortic stenosis and its severity using natural language processing on electronic health records. *Cardiovasc Digit Health J*. 2021;2(3):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2021.03.003>
- 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(16):e147–e239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research. Accessed May 16, 2022. <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
31. Ferreira JP, Metra M, Mordi I, et al. Heart failure in the outpatient versus inpatient setting: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):112-120. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1323>
32. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE Jr, et al. Identification of emergency department patients with acute heart failure at low risk for 30-day adverse events: the STRATIFY Decision Tool. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015;3(10): 737-747. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.007>
33. Blecker S, Ladapo JA, Doran KM, Goldfeld KS, Katz S. Emergency department visits for heart failure and subsequent hospitalization or observation unit admission. *Am Heart J*. 2014;168(6): 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.08.002>. e1.
34. Khan MS, Butler J, Greene SJ. Recognizing the significance of outpatient worsening heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(14):e017485. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017485>
35. Greene SJ, Wilson LE, Abbasi SA, Yusuf AA, Hammill BG. Outpatient intravenous diuretic therapy for heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1101-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.034>

PALABRAS CLAVE visita clínica, servicio de urgencias, insuficiencia cardíaca, paciente ambulatorio, descompensación

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

COMENTARIO EDITORIAL



Javier de Juan Bagudá

Descompensaciones en insuficiencia cardiaca, una realidad más amplia

Javier de Juan Bagudá, MD ^{a,b,c}, Irene Marco Clement, MD ^{a,c}, Juan F. Delgado Jiménez, MD, PhD ^{a,b,d}

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad grave con una alta incidencia de eventos clínicos, principalmente en forma de descompensaciones o fallecimiento del paciente. Por ello, las hospitalizaciones y la mortalidad constituyen el objetivo principal de la mayoría de los ensayos clínicos.¹⁻³

Sin embargo, algunos estudios más recientes han mostrado beneficio en el objetivo primario añadiendo, a mortalidad y rehospitalización, las visitas a urgencias con necesidad de diurético intravenoso o las descompensaciones ambulatorias. De esta manera, podría reflejarse de una forma más fiel la realidad de las descompensaciones en IC.⁴⁻⁶

Las hospitalizaciones tienen una importancia indudable por su impacto pronóstico – estudios observacionales sugieren que la mortalidad puede hasta triplicarse tras una hospitalización – y económico.^{7,8,9} Los costes no solo se generan de forma directa, sino que también son debidos a los cuidados no profesionales (informales), posiblemente los más afectados por las descompensaciones ambulatorias y que conllevan una perspectiva social.^{10,11}

Actualmente se cuestiona que las hospitalizaciones sean una representación fidedigna del impacto de la IC para el sistema de salud y los pacientes. La historia natural del paciente con IC se describe como una situación de deterioro lentamente progresivo, interrumpido por episodios repetidos de descompensación aguda¹². Estas descompensaciones no son exclusivamente hospitalarias, sino que pueden ser manejadas también en un marco ambulatorio, lo cual es cada vez más frecuente en el contexto de los esfuerzos por reducir las hospitalizaciones.¹³ En Estados Unidos el lanzamiento en 2012 del Programa de Reducción de Reingresos Hospitalarios, por el cual se penaliza económicamente a los hospitales con una tasa de reingresos tempranos mayor a la esperada, ha contribuido también a aumentar el manejo ambulatorio de la IC.¹⁴ El desarrollo de programas de IC con una coordinación estructurada entre diferentes profesiona-

les y niveles asistenciales ha permitido, de una forma creciente, el abordaje de estas descompensaciones mediante diversas estrategias: formación al paciente en el reconocimiento temprano de la descompensación con autoajuste del régimen diuréticos tutorizado por enfermería, hospitales de día con posibilidad de administración de terapia endovenosa o vías de comunicación que permitan un acceso temprano del paciente a la consulta médica, entre otros. Además, resulta de vital importancia que estos programas aseguren una adecuada transición de cuidados tras cada hospitalización y promuevan una implementación precoz del tratamiento con impacto pronóstico.¹⁵ El hecho de que una descompensación pueda ser manejada sin ingreso hospitalario no exime de su riesgo, ya que también se ha relacionado con un aumento de la mortalidad.⁵ En este sentido, existe un interés creciente en desligar las descompensaciones de IC del lugar de los cuidados, dificultado por la complejidad de encontrar una definición práctica que englobe todas las formas de descompensación, así como por la escasez de herramientas que permitan detectarlas correctamente.

En un artículo publicado recientemente en *Journal of the American College of Cardiology*, Ambrosy y cols¹⁶ dan un paso al frente al estudiar la incidencia de descompensaciones por IC en todos los ámbitos sanitarios, mediante algoritmos de procesamiento del lenguaje natural (NLP), aplicados a la historia clínica electrónica de un sistema de salud específico. Analizaron en primer lugar todos los encuentros clínicos codificados como IC, ya fuesen hospitalizaciones, visitas al servicio de urgencias o consultas externas, y por otra parte los episodios de descompensación utilizando como definición la presencia de ≥ 1 síntoma, ≥ 2 hallazgos objetivos incluyendo ≥ 1 signo, y ≥ 1 cambio en el tratamiento – administración intravenosa de diurético, terapia de sustitución renal, o en el caso de los pacientes ambulatorios inicio o aumento de diurético oral. El estudio incluyó 103.138 pacientes con diagnóstico de IC en un periodo de 10 años; el 48.5%

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España; ^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España; ^c Facultad de Medicina, Universidad Europea, Madrid, España; ^d Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

presentaba IC con fracción de eyección preservada. Se observó un aumento progresivo de la incidencia anual de descompensaciones por IC a lo largo de la última década, a expensas fundamentalmente del aumento de visitas a urgencias o consultas externas. En global, estas últimas representaron la mitad de las descompensaciones por IC. Estos hallazgos demuestran un aumento progresivo de la carga asociada a la IC que no se hubiese objetivado de haberse estudiado únicamente las hospitalizaciones.

Por otra parte, las consultas por descompensación de IC acarrearán un riesgo de más de un 10% de requerir un nivel superior de cuidados en los 30 días posteriores, proporción solo ligeramente inferior a la observada tras una hospitalización, corroborando la idea de que no solo las hospitalizaciones condicionan el pronóstico.¹⁶ Por último, es interesante destacar que los algoritmos de NLP resultaron altamente precisos para detectar correctamente los episodios de descompensación, siendo una herramienta con un gran potencial en el futuro de la investigación en IC.¹⁶

Así pues, el estudio apoya la idea de que las hospitalizaciones por IC constituyen un marcador de riesgo más que una entidad biológica específica.^{16,17} Ingresar a un paciente tiene un importante componente subjetivo, influenciado por numerosos factores no clínicos como son la disponibilidad de recursos para la atención ambulatoria (p.e. hospital de día), vías rápidas de comunicación con el médico especialista en IC, las preferencias del paciente, las capacidades de sus cuidadores en domicilio o las especificidades e incentivos económicos del sistema de salud en el que se encuentra.¹⁸ Utilizar como objetivo las descompensaciones por IC en vez de las hospitalizaciones, podría ayudar a equiparar realidades distintas como son los diversos sistemas de salud. Además, reducir la IC a los ingresos hospitalarios resulta excesivamente simplista: no solo porque estos suelen precederse de un largo periodo de empeoramiento en domicilio, sino por la carga de cuidados que requiere un paciente afecto de IC.

La pregunta entonces es cómo afrontar la IC desde un marco ambulatorio para conseguir no solo reducir las hospitalizaciones, sino más globalmente aumentar el “tiempo fuera del hospital” y el “tiempo en situación compensada” del paciente, mejorando su calidad de vida y la de sus cuidadores. Para empezar, es esencial disponer de un programa o unidad de IC que asegure una buena integración de los servicios hospitalarios y de atención primaria, lo que ha demostrado aumentar el cumplimiento terapéutico y reducir la morbimortalidad.¹⁹⁻²⁰ En los últimos años se ha promovido el desarrollo y la acreditación de las unidades de IC, con el objetivo

de crear programas multidisciplinarios que integren los dispositivos asistenciales para la IC tanto de atención primaria como hospitalaria.^{21,22} Los programas de IC han demostrado reducir el número de visitas a urgencias y de reingresos; también han demostrado un aumento de la calidad de vida de los pacientes, una reducción global de los costes e incluso se ha sugerido que puedan aportar beneficios en términos de supervivencia.²³⁻²⁵ Por otra parte, en los últimos años estamos viviendo el auge de la telemedicina: la telemonitorización no invasiva domiciliaria supone una herramienta clave para el manejo ambulatorio de los pacientes con IC y favorece la participación del paciente en el manejo de su enfermedad. Se ha observado que la automonitorización y transmisión telemática de variables clínicas puede reducir hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida.²⁶ Otros sistemas de monitorización invasiva podrían tener un impacto pronóstico en pacientes seleccionados, como por ejemplo la monitorización de la presión arterial pulmonar o los nuevos algoritmos multiparamétricos incorporados en desfibriladores.²⁷⁻³⁰ Por otra parte, el estudio de Ambrosy y cols¹⁶ señala la magnitud relativa de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, para la que hasta hace poco no disponíamos de tratamientos eficaces. Las recientes publicaciones de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) en este tipo de IC apuntan a que el principal efecto beneficioso de estas moléculas se deba a la reducción de las hospitalizaciones y otros tipos de descompensación.³¹⁻³²

Finalmente, hemos de tener en cuenta que el desarrollo en los últimos años de moléculas, dispositivos e intervenciones para la IC, hacen que cada vez sea más difícil objetivar beneficio de nuevos tratamientos.³ En este sentido, reflejar todo el espectro de las descompensaciones de IC podría incrementar los eventos en un 25%-30%⁵, haciendo más factible el desarrollo de los estudios y mayor la probabilidad de encontrar beneficio, sabiendo que la reducción de estos eventos impactará de manera notable en la evolución de la enfermedad de los pacientes.

En definitiva, la realidad de las descompensaciones en IC es más amplia de lo habitualmente reportado. Sin embargo, el impacto de las formas ambulatorias en el pronóstico no dista mucho del que genera una hospitalización. Por tanto, animamos a todos los profesionales que traten pacientes con IC a extender su sensibilidad hacia todo tipo de descompensaciones, dándole protagonismo a las formas ambulatorias. Del mismo modo, los futuros estudios en IC deberían recoger como objetivos todas estas formas de empeoramiento para mostrar un reflejo fiel de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nepri-lysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
3. Zannad F, Stein K, Garcia AA, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(10):1082-1094.
4. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020; 142(17):1623-1632.
5. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016; 133(23):2254-2262.
6. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022; 28(3): 568-574.
7. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 116(13):1482-1487.
8. Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(9):1132-1140.
9. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014; 171(3):368-376.
10. Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Española Cardiol*. 2014; 67(8): 643-650.
11. Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S, et al. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1526-1531.
12. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96(6 A):11-17.
13. DeVore AD, Hammill BG, Hardy NC, Eapen ZJ, Peterson ED, Hernandez AF. Has Public Reporting of Hospital Readmission Rates Affected Patient Outcomes?: Analysis of Medicare Claims Data. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8):963-972.
14. McIlvennan CK, Eapen ZJ, Allen LA. Hospital Readmissions Reduction Program. *Circulation*. 2015; 131(20):1796-1803.
15. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(15):1966-2011.
16. Ambrosy AP, Parikh R V., Sung SH, et al. Analysis of Worsening Heart Failure Events in an Integrated Health Care System. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(2):111-122.
17. Greene SJ, Felker GM, Butler J. Outpatient versus inpatient worsening heart failure: distinguishing biology and risk from location of care. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(1):121-124.
18. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3):252-259.
19. Falces C, Andrea R, Heras M, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. *Rev Española Cardiol*. 2011; 64(7):564-571.
20. Comin-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardiaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Rev Española Cardiol*. 2014; 67(4):283-293.
21. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardiaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol*. 2016; 69(10):940-950.
22. Jaarsma T. Health care professionals in a heart failure team. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(3):343-349.
23. Atienza F, Anguita M, Martínez-Alzamora N, et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(5):643-652
24. Cline CMJ, Israelsson BYA, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart*. 1998; 80(5):442-446.
25. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J*. 2002; 23(2):139-146.
26. Domingo M, Lupón J, González B, et al. Telemonitorización no invasiva en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: efecto en el número de hospitalizaciones, días de ingreso y calidad de vida. Estudio CARME (Catalan Remote Management Evaluation). *Rev Española Cardiol*. 2011; 64(4):277-285.
27. Kennel PJ, Rosenblum H, Axsom KM, et al. Remote Cardiac Monitoring in Patients With Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022; 7(5):556-564.
28. de Juan Bagudá J, Gavira Gómez JJ, Pachón Iglesias M, et al. Remote heart failure management using the HeartLogic algorithm. RE-HEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75(9):709-716.
29. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(15):1875-1886.
30. López-Azor JC, de la Torre N, García-Cosío Carmena MD, et al. Clinical Utility of HeartLogic, a Multiparametric Telemonitoring System, in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2022; 8.
31. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Published online August 27, 2022.
32. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451-1461.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Implante de *stent* carotídeo

Revisión de actualización de JACC



Christopher J. White, MD,^a Thomas G. Brott, MD,^b William A. Gray, MD,^c Donald Heck, MD,^d Tudor Jovin, MD,^e Sean P. Lyden, MD,^f David Christopher Metzger, MD,^g Kenneth Rosenfield, MD,^h Gary Roubin, MD, PhD,ⁱ Ravish Sachar, MD,^j Adnan Siddiqui, MD^k

RESUMEN

Se han producido avances importantes en el campo del implante de *stents* arteriales carotídeos (ISC), entre ellos los datos de nuevos ensayos aleatorizados, las declaraciones recientes de sociedades profesionales en cuanto a la competencia, nuevas técnicas, el desarrollo de nuevas técnicas y nuevos dispositivos, y lo que tal vez sea lo más importante, nuestro mejor conocimiento para seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a un ISC y así evitar las complicaciones periintervención. La actual decisión de cobertura de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* respecto al ISC está desfasada, y nuestra revisión respalda la recomendación que hacemos de aprobar el ISC en candidatos seleccionados que presentan síntomas y tienen una estenosis carotídea $\geq 50\%$ y $\leq 99\%$, así como en pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea $\geq 70\%$ y $\leq 99\%$, para la prevención del ictus. Las estrategias optimizadas de ISC han permitido a los operadores con experiencia realizar una mejor evaluación del riesgo de la intervención antes del ISC y han conducido a una mejora de los resultados de dicha intervención. Las nuevas tecnologías, como los dispositivos de protección embólica potenciada y los *stents* de doble capa, deberán proporcionar otras mejoras adicionales. (J Am Coll Cardiol 2022;80:155-170) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

Desde la última decisión de cobertura nacional sobre el implante de *stent* carotídeo (ISC) de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) en 2008, se han producido avances importantes en el campo del ISC. Lo más destacable es que varios ensayos clínicos controlados (ECA) multicéntricos de gran tamaño han incluido a un total de aproximadamente 6000 pacientes y han demostrado la equivalencia

o la no inferioridad del ISC y la endarterectomía carotídea (EAC) en cuanto a los resultados periintervención, la prevención del ictus a largo plazo y la durabilidad de los efectos¹⁻⁵. El perfeccionamiento de los criterios de selección de pacientes para el ISC ha minimizado aún más las complicaciones periintervención; el desarrollo de nuevas tecnologías como los dispositivos de protección embólica (DPE) mejorados y los *stents* de doble capa,



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

^a Department of Cardiology, Ochsner Medical Center, Ochsner Clinical School, University of Queensland, New Orleans, Louisiana, Estados Unidos; ^b Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, Estados Unidos; ^c Department of Interventional Cardiology, Lankenau Heart Institute, Main Line Health, Wynnewood, Pensilvania, Estados Unidos; ^d Department of Radiology, Novant Health Clinical Research, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos; ^e Department of Neurology, UPMC Presbyterian University Hospital, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; ^f Department of Vascular Surgery, Cleveland Clinic, Ohio, Estados Unidos; ^g Ballad Health CVA Heart and Vascular Institute, Kingsport, Tennessee, Estados Unidos; ^h Department of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ⁱ CREST Interventional Management Committee, Jackson Hole, Wyoming, Estados Unidos; ^j UNC-Rex Healthcare, Raleigh, North Carolina, Estados Unidos; y ^k Jacobs Institute, SUNY University at Buffalo and Kaleida Health, Buffalo, Nueva York, 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 2 marzo de 2022; original revisado recibido el 4 de mayo de 2022, aceptado el 5 de mayo de 2022.

PUNTOS CLAVE

- Las mejoras en la selección de los pacientes, los avances tecnológicos y el perfeccionamiento de las técnicas han mejorado los resultados del implante de *stents* carotídeos.
- El implante de *stent* carotídeo ha alcanzado una paridad con la cirugía carotídea en la prevención del ictus.
- Los datos existentes respaldan una actualización de la decisión de cobertura de ámbito nacional en Estados Unidos respecto al implante de *stent* carotídeo por parte de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* para igualar su cobertura a la de la cirugía carotídea.

pueden conducir a unos resultados aún mejores del ISC. Estos hechos, que se presentan con mayor detalle en esta revisión, han llevado a los miembros multidisciplinarios de esta Alianza a la conclusión de que la actual decisión de cobertura nacional respecto al ISC debe ser modificada y de que la cobertura debe ampliarse para armonizarla con las actuales aprobaciones de sistemas de dispositivos de ISC de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*) (FDA) de los Estados Unidos, concretamente para la prevención del ictus en pacientes de riesgo quirúrgico alto u ordinario con una afectación aterosclerótica de la bifurcación carotídea que presentan síntomas y una estenosis $\geq 50\%$ y $\leq 99\%$ o que están asintomáticos y tienen una estenosis de $\geq 70\%$ y $\leq 99\%$.

El ISC se introdujo en el ámbito clínico como alternativa a la EAC en 1994. Pocas intervenciones médicas han sido sometidas a un escrutinio científico tan riguroso y amplio (**ilustración central**). Hay unas pocas cuestiones que han quedado claras. Aproximadamente tres cuartas partes de las intervenciones de revascularización carotídea se llevan a cabo en pacientes asintomáticos, como medida de prevención primaria, para prevenir un futuro ictus. Al igual que ocurre en las intervenciones quirúrgicas, hay una relación positiva entre el mayor volumen de intervenciones y de experiencia del operador o del centro y los resultados del implante de *stent* carotídeo. Hemos averiguado que la técnica de ISC (por ejemplo, uso de DPE, tamaño del balón, tiempo de permanencia del DPE) y la selección de los pacientes (por ejemplo, edad avanzada, tortuosidad del arco aórtico, tortuosidad de la lesión, calcificación de la lesión) son factores determinantes importantes para evitar las complicaciones periintervención (**figura 1, tabla 1**)⁶⁻⁹.

Por último, una parte importante de los pacientes son candidatos igualmente apropiados para la EAC y el ISC, mientras que determinados pacientes tienen unas características de alto riesgo para las complicaciones perioperatorias con la EAC y otros pacientes tienen características de alto riesgo con el ISC (**tabla 1**). De estas características, la edad > 75 años es la única que muestra un aumento del riesgo en los 4 grandes ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes sintomáticos⁹, y en el ensayo CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial*), en el que se incluyó a 1181 pacientes asintomáticos⁸.

En los pacientes que son considerados candidatos adecuados para una revascularización carotídea para la prevención de un futuro ictus y que son igualmente apropiados para la EAC y para el ISC, existe una incertidumbre terapéutica entre estas intervenciones, y es apropiada una toma de decisión informada teniendo en cuenta la experiencia local del médico-cirujano y del centro, así como la preferencia del paciente. La mejor evidencia de la existencia de esta incertidumbre terapéutica es el deseo de la comunidad científica de llevar a cabo ECA de comparación de estas dos técnicas (**tablas 2 y 3**).

El tratamiento médico óptimo (TMO) incluidos los antiagregantes plaquetarios, las estatinas, el control de la presión arterial, el abandono del tabaco y un estilo de vida saludable son componentes cruciales de cualquier estrategia de revascularización para la prevención del ictus. La evidencia histórica obtenida en pacientes sintomáticos pone de manifiesto el beneficio significativo de la revascularización carotídea en el caso de la estenosis grave de la arteria carótida para la prevención del ictus, en comparación con el tratamiento médico, y esto ha hecho que haya pasado a ser el tratamiento de referencia^{10,11}. Según lo recomendado en las guías actuales, la revascularización debe realizarse en un plazo de 2 semanas tras el evento índice¹². La incertidumbre persistente respecto a la prevención de futuros ictus en los pacientes con una estenosis carotídea sintomática está en la definición de cuáles son los candidatos óptimos para la EAC o para el ISC.

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con una estenosis carotídea sintomática, el beneficio de la revascularización carotídea para prevenir futuros ictus en los pacientes con estenosis carotídeas asintomáticas es muy controvertido y está siendo investigado en la actualidad en 2 grandes ECA, el ensayo ECST-2 (*Second European Carotid Surgery Trial*)¹³, en el que se compara el TMO solo con la EAC más TMO y el ISC más TMO, en pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, y el ensayo CREST-2 (*Carotid Revascularization and Medical Management for*

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

angio-TC = angiografía mediante tomografía computarizada

CMS = Centers for Medicare and Medicaid Services

DCN = decisión de cobertura nacional

DPE = dispositivo de protección embólica

EAC = endarterectomía carotídea

ECA = ensayo clínico aleatorizado

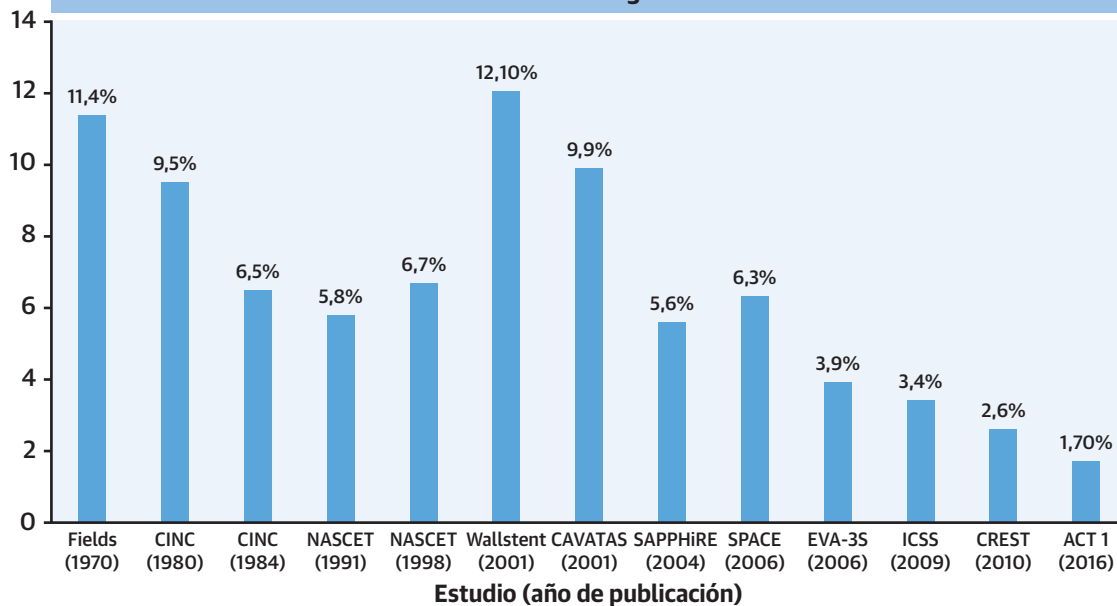
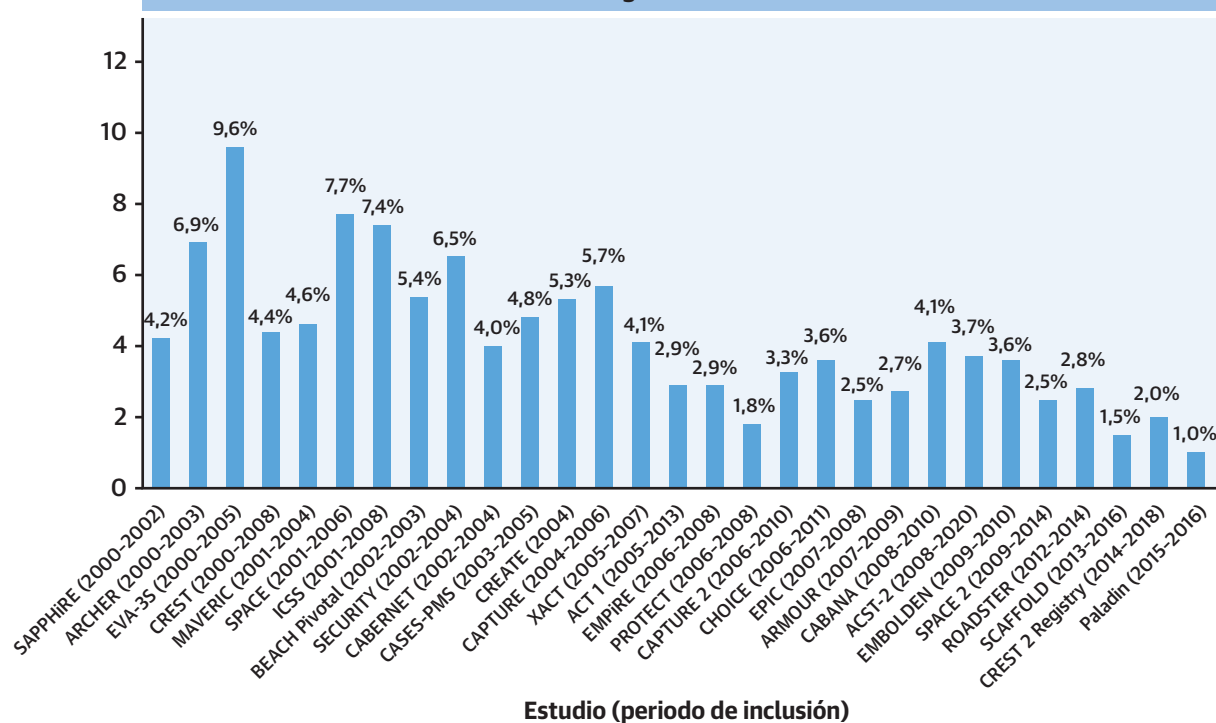
ISC = implante de stent carotídeo

RATC = revascularización arterial transcarotídea

RQA = riesgo quirúrgico alto

RQM = riesgo quirúrgico medio

TMO = tratamiento médico óptimo

ILUSTRACIÓN CENTRAL Una comparación del implante de *stent* carotídeo con la endarterectomía carotídea**Comparación del implante de *stent* carotídeo con la cirugía arterial carotídea****A****Las tasas de ictus y mortalidad a 30 días de la endarterectomía carotídea han disminuido a lo largo de los últimos 50 años****B****Las tasas de ictus y mortalidad a 30 días del implante de *stent* carotídeo han disminuido en una magnitud similar en los últimos 20 años**

Asymptomatic Carotid Stenosis Trial)¹⁴, que tiene un diseño paralelo de 2 grupos para comparar cada una de las modalidades de revascularización combinadas con el TMO frente al TMO solo.

SITUACIÓN ACTUAL

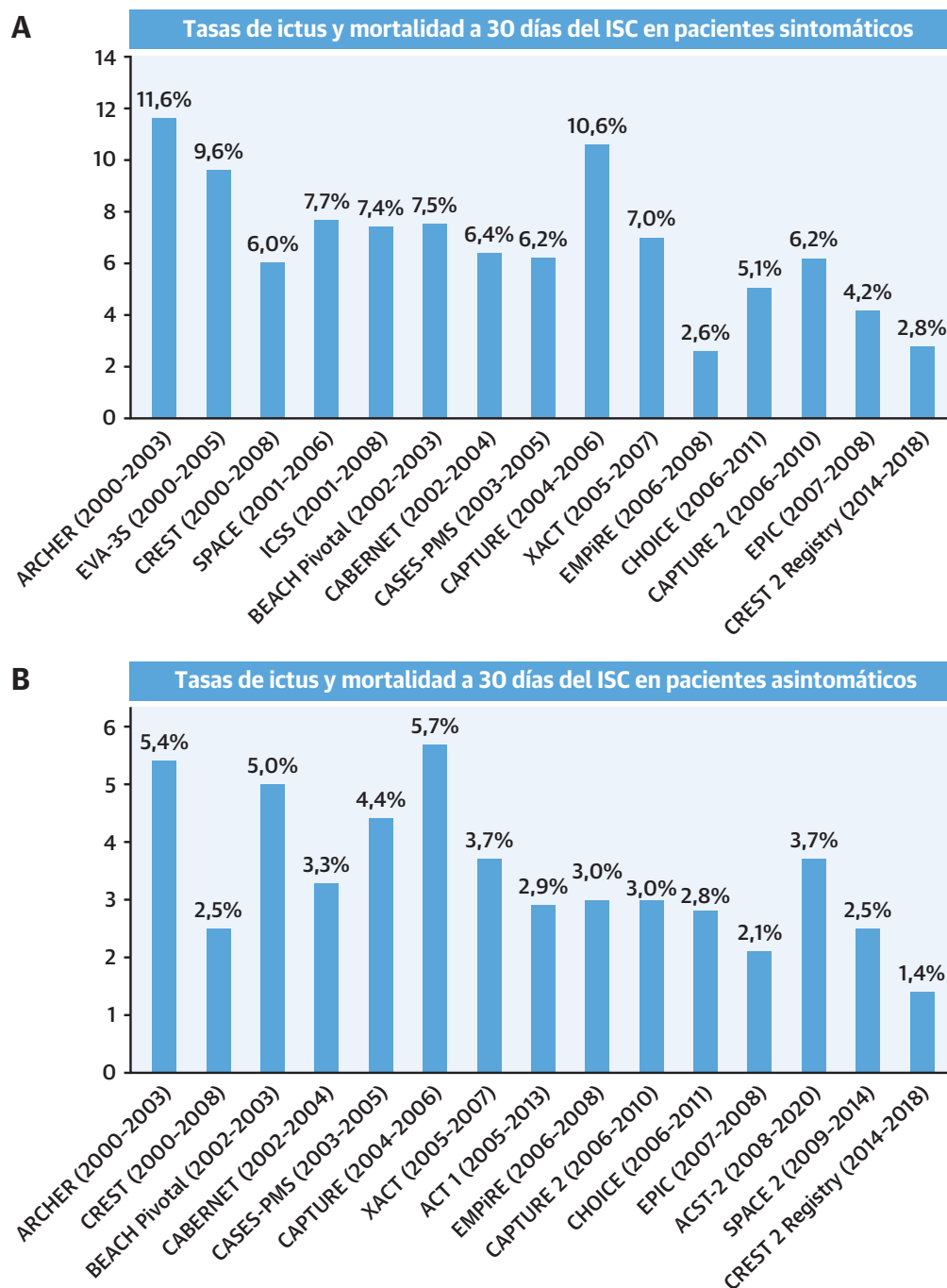
ESTENOSIS CAROTÍDEA SINTOMÁTICA. Los 2 ECA más recientes en pacientes con un riesgo quirúrgico medio (RQM), el ensayo CREST y el estudio ICSS (*International Carotid Stenting Study*), publicaron sus resultados iniciales en el año 2010^{15,16}, y solamente han presentado resultados de un seguimiento a 5 años¹ y a 10 años². El ensayo CREST estableció el patrón de referencia para la cualificación del operador en el ISC con un proceso de preinclusión robusto para asegurar que los operadores eran capaces de alcanzar un umbral de calidad¹⁷. El ensayo CREST puso de manifiesto una ausencia de diferencias entre la EAC y el ISC en los pacientes con un RQM sintomáticos en cuanto a los resultados a 30 días de ictus, mortalidad e infarto de miocardio (IM), o para las variables de valoración primarias de ictus, IM o muerte por cualquier causa durante el período periintervención o de cualquier ictus homolateral en un plazo de 4 años tras la distribución aleatoria (tabla 2)¹⁵. A los 10 años, continuó sin haber diferencias en la variable de valoración principal en los pacientes sintomáticos para el grupo de ISC (13,4%; IC del 95%: 9,7%-17,6%) y el grupo de EAC (9,8%; IC del 95%: 7,2%-12,7%; HR: 1,17; IC del 95%: 0,82-1,66; p = 0,40)².

Ha habido una controversia respecto a la inclusión del IM periintervención en la variable de valoración principal de un ensayo de prevención del ictus. Dado que el IM periintervención se asocia a una peor supervivencia¹⁸, constituye un resultado clínico del paciente que tiene in-

terés. En el ensayo CREST, se determinaron los niveles de enzimas cardíacas antes de la intervención del estudio y entre 6 y 8 horas después de la intervención. Se realizó un electrocardiograma antes del implante del stent o de la endarterectomía, así como entre las 6 y las 48 horas y luego al cabo de 1 mes. El IM se definió como un nivel de creatina-cinasa-banda miocárdica o de troponina del doble del límite superior del rango normal o superior según el laboratorio del centro, además de la presencia de dolor torácico o de síntomas compatibles con isquemia o signos electrocardiográficos de isquemia, como una depresión del segmento ST de nueva aparición o una elevación de más de 1 mm en 2 o más derivaciones contiguas en el examen realizado en el laboratorio central. Hubo más ictus periintervención en el grupo de ISC en pacientes sintomáticos, y ello se debió a una mayor cantidad de ictus de carácter menor (ISC = 5,5 ± 0,9 frente a EAC = 3,2 ± 0,7; HR: 1,74; IC del 95%: 1,02-2,98; p = 0,04) y a un mayor número de IM en el grupo de EAC (ISC = 1,0 ± 0,4 frente a EAC = 2,3 ± 0,6; HR: 0,45; IC del 95%: 0,18-1,11; p = 0,08)¹⁵. Estas dos complicaciones periintervención se asociaron a una mayor mortalidad tardía¹⁸. En el conjunto de la cohorte del ensayo CREST con un seguimiento de 10 años, los pacientes con un ictus periintervención tuvieron un riesgo 1,74 veces superior en el riesgo de muerte, en comparación con los pacientes sin ictus (HR: 1,74; IC del 95%: 1,21-2,50; p < 0,003), y los pacientes con IM tuvieron un aumento de 3,61 veces en el riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin IM (HR: 3,61; IC del 95%: 2,28-5,73; p < 0,0001). Para el ictus periintervención, el aumento del riesgo se debió a la mortalidad temprana (entre 0 y 90 días) (HR: 14,41; IC del 95%: 5,33-38,94; p < 0,0001), sin que se observara un aumento significativo de la mortalidad tardía (entre 91 días y 10 años) (HR: 1,40; IC del 95%: 0,93-2,10;

ILUSTRACIÓN CENTRAL Continuación

La mejora de los resultados de la endarterectomía carotídea a lo largo de los últimos 50 años (A) es comparable a la mejora de los resultados del implante de stent carotídeo (B) a lo largo de los últimos 20 años. Las estrategias optimizadas de implante de stent carotídeo incluyen la mejor selección de los pacientes, el perfeccionamiento de las técnicas y las mejoras tecnológicas. ACST-2 = *Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2*; ACT-1 = *Asymptomatic Carotid Trial*; ARCHER = *ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk patients*; ARMOUR = *Proximal Protection with the MO.MA Device During Carotid Stenting*; BEACH Pivotal = *Boston Scientific EPI: A Carotid Stenting Trial for High-Risk Surgical Patients*; CABANA = *Carotid Stenting Boston Scientific Surveillance Program*; CABERNET = *Carotid Artery Revascularization using the Boston Scientific FilterWire EX1/EZTM and the EndoTexTM NexStent*; CAPTURE = *Carotid Artery Stenting in Octogenarians: Periprocedural Stroke Risk Predictor Analysis From the Multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events*; CAPTURE 2 = *Carotid Artery Stenting in Octogenarians: Periprocedural Stroke Risk Predictor Analysis From the Multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events-2*; CASES-PMS = *Carotid Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance-Post Marketing Study*; CAVATAS = *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*; CHOICE = *Carotid Stenting for High Surgical-Risk Patients; Evaluating Outcomes Through the Collection of Clinical Evidence*; CINC = *The Cincinnati Trial*; CREATE = *Carotid Revascularization With ev3 Arterial Technology Evolution*; CREST = *Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial*; CREST 2 = *Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial*; EMBOLDEN = *Embolic Filter in Carotid Stenting for High Risk Surgical Subjects*; EMPIRE = *Embolic Protection with Reverse Flow*; EPIC = *FiberNet Embolic Protection System in Carotid Artery Stenting Trial*; EVA-3S = *Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*; ICSS = *International Carotid Stenting Study*; MAVERIC = *Medtronic AVE Self-expanding Carotid Stent System with distal protection In the treatment of Carotid stenosis*; NASCET = *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*; PROTECT = *Protected Carotid Artery Stenting in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy*; ROADSTER = *Reverse Flow Used During Carotid Artery Stenting Procedure*; SAPPHIRE = *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*; SCAFFOLD = *Carotid Stent Clinical Study for the treatment of carotid Artery stenosis in patients at increased risk For adverse events From carotid endarterectomy*; SECURITY = *Study to Evaluate the Neuroshield Bare Wire Cerebral Protection System and X-Act Stent in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy*; SPACE = *Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*; XACT = *Embosshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial*.

FIGURA 1. Representación histórica de los resultados del ISC a lo largo del tiempo

Las tasas de ictus y mortalidad a 30 días en los diversos estudios del implante de stent carotídeo (ISC) en (A) pacientes sintomáticos y (B) pacientes asintomáticos muestran una mejora continua a lo largo del tiempo. ARCHER = ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk patients; BEACH Pivotal = Boston Scientific EPI: A Carotid Stenting Trial for High-Risk Surgical Patients; CABERNET = Carotid Artery Revascularization using the Boston Scientific FilterWire EX1/EZTM and the EndoTex™ NexStent; CAPTURE = Carotid Artery Stenting in Octogenarians: Periprocedural Stroke Risk Predictor Analysis From the Multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events; CAPTURE 2 = Carotid Artery Stenting in Octogenarians: Periprocedural Stroke Risk Predictor Analysis From the Multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events-2; CASES-PMS = Carotid Artery Stenting with Embolic Protection Surveillance-Post Marketing Study; CHOICE = Carotid Stenting for High Surgical-Risk Patients; Evaluating Outcomes Through the Collection of Clinical Evidence; CREST = Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial; CREST 2 = Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial; EMPIRE = Embolic Protection with Reverse Flow; EPIC = FiberNet Embolic Protection System in Carotid Artery Stenting Trial; EVA-35 = Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis; EXACT = Embolshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial; ICSS = International Carotid Stenting Study; SPACE = Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy.

TABLA 1. Características de alto riesgo para las complicaciones periintervención con la EAC y con el ISC

Características de alto riesgo para la EAC ²⁵		Características de alto riesgo para el ISC ^{6,7}	
Clínicas	Anatómicas	Clínicas	Anatómicas
- Insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III/IV de la NYHA) - Angina inestable (CCS III/IV) - EC con TCI o ≥ 2 vasos con estenosis $\geq 70\%$ - Infarto de miocardio reciente (≤ 30 d) - Cirugía cardíaca abierta programada (≤ 30 d) - FEVI $\leq 30\%$ - Enfermedad pulmonar grave - Enfermedad renal grave	- Lesiones no accesibles quirúrgicamente - A la altura de C2 o por encima - Por debajo de la clavícula - Irradiación cervical homolateral - Inmovilidad de la columna cervical - Oclusión de arteria carótida contralateral - Parálisis laríngea contralateral - Traqueostomía - EAC homolateral o cirugía cervical previas	- Ancianos (> 75 años) - Trastorno hemorrágico - Estenosis aórtica grave - Enfermedad renal grave - Disminución de la reserva cerebral - Demencia	- Ateroma de grado alto del arco aórtico - Arco aórtico de tipo II/III - Estenosis en el origen de los grandes vasos ≥ 2 acodaduras agudas (90°) - Calcificación de lesión circular - Trombo asociado a la lesión - Lesiones en tándem - Falta de acceso vascular femoral - Incapacidad de utilizar DPE

C2 = cuerpo vertebral de la segunda vértebra cervical; EC = enfermedad coronaria; ISC = implante de stent carotídeo; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; EAC = endarterectomía carotídea; DPE = dispositivo de protección embólica; TCI = tronco coronario izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = *New York Heart Association*.

$p = 0,11$), pero para el IM, el riesgo aumentó tanto de forma temprana (HR: 8,20; IC del 95%: 1,86-36,2; $p = 0,006$) como de forma tardía (HR: 3,40; IC del 95%: 2,09-5,53; $p < 0,0001$).

Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS) se midieron con cuestionarios respondidos por el propio paciente, como el *Short Form Survey* de 36 ítems (SF-36), que evalúa 8 escalas: funcionalidad fisi-

ca, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionalidad social, rol emocional y salud mental. En el conjunto de pacientes de la cohorte del ensayo CREST, tanto a las 2 semanas como a 1 mes, se observó que los pacientes tratados con ISC presentaban mejores resultados en múltiples componentes de la SF-36, con grandes diferencias en cuanto a la funcionalidad física, el dolor y el resumen de componentes físicos ($p < 0,01$ en todos los

TABLA 2. Ensayos aleatorizados de ISC frente a EAC en pacientes sintomáticos

Primer autor/Estudio, año (número de la referencia)	N	Uso de DPE	Ictus/muerte/IM a 30 días	Comentario
Naylor et al, 1998 ⁷¹	ISC = 7 EAC = 10	No	ISC = ictus en 5 de 7 pacientes EAC = ningún evento	RQM, estenosis $> 70\%$, 4 de 5 pacientes que requirieron predilatación sufrieron un ictus.
CAVATAS, 2001 ⁷²	ISC = 251 EAC = 253	No	ISC = 10% EAC = 11%	RQM, estenosis $> 50\%$, stents en 55 (26%) y angioplastia con balón sola en 158 (74%).
Brooks et al, 2001 ⁷³	ISC = 53 EAC = 51	No	ISC = 0 EAC = 1 muerte	RQM, estenosis $> 70\%$.
SAPPHIRE, 2004 ²⁶	ISC = 50 EAC = 46	Sí	ISC = 2,1% EAC = 9,3%	RQA, estenosis $> 50\%$, ISC a 1 año = 16,8%, EAC 16,5% ($p = n. s.$) ^a .
EVA-3S, 2006 ⁷⁴	ISC = 261 EAC = 259	Sí	ISC = 10% EAC = 4,6%	RQM, estenosis $> 60\%$, se permitió tutorización de operadores de implante de stent.
SPACE, 2006 ⁷⁵	ISC = 599 EAC = 584	Opcional (26%)	ISC = 6,8% EAC = 6,3%	Estenosis $> 70\%$.
CREST, 2010 ¹⁵	ISC = 668 EAC = 653	Sí	ISC = 6,7% EAC = 5,4%	RQM, estenosis $> 50\%$, objetivo principal ^b : ISC = 8,6%, EAC 8,4% ($p = n. s.$). Ictus/muerte a los 4 años: ISC = 8,0%, EAC = 6,4% ($p = n. s.$). Ausencia de diferencias entre los grupos a los 10 años.
ICSS, 2010 ¹⁶	ISC = 855 EAC = 858	Opcional (72%)	ISC = 8,5% EAC = 5,2%	Estenosis $> 50\%$. Mínimo de 10 intervenciones de ISC y aceptación de tutorización durante la inclusión. Tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, el riesgo acumulado a 5 años de ictus mortal o invalidante no mostró diferencias entre el ISC y la EAC (6,4% frente a 6,5%; HR: 1,06; IC del 95%: 0,72-1,57; $p = 0,77$).

^a Muerte, ictus o IM en un plazo de 30 días después de la intervención o muerte o ictus homolateral entre los 31 días y 1 año. ^b La combinación de cualquier ictus, IM o muerte durante el período periintervención o ictus homolateral en los 4 años siguientes a la aleatorización.

RQM = riesgo quirúrgico medio; CAVATAS = *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*; CREST = *Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial*; EVA-3S = *Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*; RQA = riesgo quirúrgico alto; ICSS = *International Carotid Stenting Study*; MED = tratamiento médico; IM = infarto de miocardio; SAPPHIRE = *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*; SPACE = *Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3. Ensayos aleatorizados de ISC frente a EAC en pacientes asintomáticos

Primer autor/Estudio, año (número de la referencia)	N	Uso de DPE	Ictus/muerte/IM a 30 días	Comentario
Brooks et al, 2004 ⁷⁶	ISC = 43 EAC = 42	No	ISC = 0 EAC = 0	RQM, estenosis > 80%, costes hospitalarios similares.
SAPPHIRE, 2004 ²⁶	ISC = 117 EAC = 119	Sí	ISC = 5,4% EAC = 10,2%	RQA, estenosis > 80%, objetivo principal: ISC = 21,5%, EAC 21,5% (p = 0,02) ^a .
CREST, 2010 ¹⁵	ISC = 594 EAC = 587	Sí	ISC = 3,5% EAC = 3,6%	RQM, estenosis > 60%, objetivo principal ^b : ISC = 5,6%, EAC 4,9% (p = n. s.). Ictus/muerte a los 4 años: ISC = 4,5%, EAC = 2,7% (p = 0,07). Ausencia de diferencias entre los grupos a los 10 años.
ACT-1, 2016 ⁵	ISC = 1089 EAC = 364	Sí	ISC = 3,3% EAC = 2,6%	RQM, estenosis > 70%, objetivo principal: ISC = 3,8%, EAC = 3,4% ^a (p = n. s.).
SPACE-2, 2020 ⁴	ISC = 197 EAC = 203 MED = 113	Opcional (36%)	ISC = 2,5% EAC = 2,5% MED = 0%	RQM, estenosis > 70%, objetivo principal: EAC = 2,5%, ISC = 3,0%, MED = 0,9%; (p = n. s.) ^a En todos los pacientes tratados con ISC que presentaron un evento de valoración secundario mayor no se había utilizado ningún DPE.
ACST-2, 2021 ³	ISC = 1811 EAC = 1814	Sí (85%)	ISC = 3,9% EAC = 3,2%	RQM, estenosis > 60%, ictus no asociados a la intervención durante el seguimiento ISC = 5,2%, EAC = 4,5%.

^a Muerte, ictus o IM en un plazo de 30 días después de la intervención o muerte o ictus homolateral entre los 31 días y 1 año. ^b La combinación de cualquier ictus, IM o muerte durante el período periintervención o ictus homolateral en los 4 años siguientes a la aleatorización.

ACST-2 = Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2; ACT-1 = Asymptomatic Carotid Trial; SPACE-2 = Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy-2; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

casos)¹⁹. En cuanto a las escalas específicas de la enfermedad, los pacientes con ISC presentaron una menor dificultad para conducir, comer o deglutir, así como menos dolor cervical y menos cefaleas, pero una mayor dificultad

para caminar y más dolor en las piernas (p < 0,05 en todos los casos). Se observaron lesiones de nervios craneales en la exploración neurológica en 53 (4,5%) pacientes, todos los cuales habían sido tratados con una EAC²⁰. La disfagia o la ronquera, presente en 22 de los 53 pacientes se atribuyó a la lesión de los nervios craneales IX o X y persistió en 18 (82%) de los 22 pacientes al cabo de 1 mes y en 6 (27%) al cabo de 1 año. No se llevaron a cabo exploraciones otorrinolaringológicas ni después de la EAC ni al cabo de 1 año, por lo que es probable que la incidencia de lesiones de nervios craneales o de persistencia de lesiones de nervios craneales se hayan infravalorado²¹. Sin embargo, a 1 año, la CDVRS no mostró diferencias entre los pacientes con y sin lesiones de nervios craneales. Globalmente, no hubo diferencias en ninguno de los parámetros de CDVRS entre el ISC y la EAC, aunque conviene señalar que el ictus periintervención se asoció a una menor CDVRS a 1 año en todos los dominios de la SF-36, mientras que esto no ocurrió en el caso del IM periintervención o la parálisis de nervios craneales.

En el estudio ICSS, de manera similar a lo ocurrido en muchos ensayos europeos del ISC, el empleo de DPE fue opcional (se utilizaron en un 72% de los casos), y se permitió la inclusión de pacientes por parte de operadores sin experiencia, de tal manera que bastaban 10 intervenciones de ISC para la cualificación y tutorización de los operadores durante la inclusión. Dos de los operadores de stents supervisados de centros diferentes fueron suspendidos después de la inclusión de 11 pacientes para el implante de stents, y 5 de estos pacientes (45%) sufrieron un ictus invalidante o fallecieron⁷. Estos pacientes fueron incluidos en los análisis finales, y constituyeron un 10% del total de ictus mortales o invalidantes en el

TABLA 4. Resumen de las guías de sociedades de cardiología sobre la revascularización carotídea

	Múltiples sociedades de Estados Unidos (2011) (Clase/NdE) ²⁴	ESC/ESVS (2017) (Clase/NdE) ²²
Uso de DPE	Ila/C	Ila/C
Asintomáticos		
EAC		
RQM 60%-99%	Ila/B (> 70%) ^a	Ila/B ^b
ISC		
RQM 60%-99%	Ila/B	Ila/B ^b
RQA 60%-99%	Ila/B	Ila/B ^b
Sintomáticos		
EAC		
RQM 70%-99%	I/A ^c	I/A ^c
RQM 50%-69%	I/A ^c	Ila/A ^c
ISC		
RQM 50%-99%	I/B ^c	Ila/B
RQA 50%-99%	Ila/B	Ila/B ^c

^a American Stroke Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery. ^b Las tasas de ictus/muerte perioperatorias son < 3% y la esperanza de vida del paciente es > 5 años. ^c La tasa de muerte/ictus durante la intervención es < 6%.

ESC = European Society of Cardiology; ESVS = European Society of Vascular Surgery; NdE = nivel de la evidencia; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

ensayo. A pesar de ello, después de un seguimiento de una mediana de 4,2 años (RIC: 3,0-5,2 años; máximo 10,0 años), el número de ictus mortales o invalidantes (ISC = 52 frente a EAC = 49) y el riesgo acumulado a 5 años no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ISC y de EAC (6,4% frente a 6,5%; HR: 1,06; IC del 95%: 0,72-1,57; $p = 0,77$). La aparición de un ictus de cualquier tipo fue más frecuente en el grupo de implante de stent que en el grupo de endarterectomía (119 eventos frente a 72 eventos; riesgo acumulado a 5 años 15,2% frente a 9,4%; HR: 1,71; IC del 95%: 1,28-2,30; $p < 0,001$), pero la mayoría de esos ictus fueron no invalidantes¹.

Las recomendaciones de las guías actuales de múltiples sociedades coinciden en afirmar que, en los pacientes sintomáticos, está indicado el ISC para la revascularización en pacientes seleccionados (tabla 4)²²⁻²⁴. Los implantes de stents carotídeos se desarrollaron inicialmente como una intervención de revascularización alternativa en pacientes que se consideraba que tenían un aumento del riesgo (riesgo quirúrgico alto [RQA]) de complicaciones quirúrgicas perioperatorias de la EAC (tabla 1)²⁵. El ensayo SAPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) es el único ensayo aleatorizado en el que se ha comparado a pacientes con RQA tratados con EAC frente a los tratados con ISC²⁶. En el ensayo SAPHIRE se incluyó a 334 pacientes con una estenosis sintomática de $\geq 50\%$ ($\sim 30\%$ de los pacientes incluidos eran sintomáticos) o con una estenosis asintomática de $\geq 80\%$, y se les asignó aleatoriamente la EAC o el ISC. El criterio de valoración principal fue la muerte, el ictus o el IM a 30 días, más el ictus homolateral o la muerte de causa neurológica entre el día 31 y 1 año, y se produjo en un 12,2% de los pacientes del grupo de ISC y en un 20,1% de los del grupo de EAC ($p = 0,004$ para la no inferioridad). La incidencia acumulada del criterio de valoración principal a 1 año fue del 16,8% con el ISC en comparación con el 16,5% con la EAC ($p = 0,95$) (tabla 2). Las guías de múltiples sociedades actuales coinciden en señalar que los pacientes de RQA sintomáticos que cumplen los criterios para una revascularización carotídea son candidatos razonables para el ISC y que en estos casos se prefiere el ISC a la EAC (tabla 4).

ESTENOSIS CAROTÍDEA ASINTOMÁTICA. Hay 4 ECA modernos —el ensayo CREST¹⁵, el ensayo ACT-1 (*Asymptomatic Carotid Trial*)⁵, el ensayo SPACE-2 (*Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy-2*)⁴ y el ensayo ACST-2 (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2*)³ — en los que se ha comparado el ISC con la EAC en pacientes con estenosis carotídea asintomáticos con un RQM. Todos ellos han mostrado resultados comparables en cuanto a las complicaciones periintervención (ictus, muerte e IM), así como en cuanto a las tasas de ictus homolaterales durante el seguimiento al comparar el ISC con la EAC (tabla 3).

El ensayo más grande y de publicación más reciente, el ensayo ACST-2³, incluyó en la asignación aleatoria a 3625 pacientes y observó una ausencia de diferencias significativas en los ictus periintervención, una estimación de Kaplan-Meier a 5 años de los ictus fuera de la intervención que fue equivalente (2,5%) para los ictus mortales o invalidantes, y una ausencia de diferencias significativas en la incidencia del total de ictus, al comparar el ISC con la EAC. Los investigadores de este estudio tienen previsto obtener datos durante 10 años, lo cual será importante en esta población asintomática.

El ensayo SPACE-2⁴ incluyó 3 grupos de tratamiento, con asignación aleatoria de los pacientes a el TMO solo, el empleo de ISC junto con TMO y el uso de EAC junto con TMO. El ensayo tuvo problemas de reclutamiento, tras haber planificado inicialmente la inclusión de 3550 pacientes, pero dada la lentitud del reclutamiento, el ensayo se suspendió después de haber incluido en la aleatorización a tan solo 513 pacientes. No hubo diferencias en la tasa de ictus o muerte a 30 días entre el ISC (2,5%) y la EAC (2,5%). No hubo ningún ictus en el grupo de TMO a los 30 días. A 1 año, las tasas acumuladas de cualquier ictus o la muerte por cualquier causa a los 30 días más el ictus isquémico homolateral en 1 año de seguimiento, fueron del 2,5% para el ISC, un 3,0% para la EAC, y un 0,9% para el TMO ($p = n. s.$). Es de destacar que la incidencia a 1 año de accidentes isquémicos transitorios (AIT) fue del 5,3% en el grupo de TMO, lo cual es más del doble de lo observado en el grupo de ISC (2,0%) y en el grupo de EAC (2,5%).

En los pacientes de RQA asintomáticos incluidos en el ensayo SAPHIRE, la incidencia acumulada del criterio de valoración principal a 1 año fue inferior en los pacientes tratados con un stent (9,9%) en comparación con los tratados con una endarterectomía (21,5%) ($p = 0,02$)²⁶. Las guías de múltiples sociedades (tabla 4) indican que en los pacientes con un RQA asintomáticos que necesitan una revascularización carotídea, el ISC es una opción razonable.

Los resultados publicados de una tasa anual de ictus muy baja ($\sim 1\%$) en los pacientes con estenosis carotídea asintomática²⁷ han conducido a 2 futuros ensayos (los ensayos CREST-2 y ECST-2) destinados a investigar el posible beneficio de la revascularización en comparación con el TMO moderno solo. A la vista de los resultados de los ECA de comparación del tratamiento médico con la revascularización se había pensado que la gravedad de la estenosis carotídea en los pacientes asintomáticos tenía pocos efectos en sus tasas de ictus o AIT. Un análisis reciente del estudio OxVasc (*Oxford Vascular Study*) ha descrito un estudio prospectivo de base poblacional, en el que se realizó un examen de detección sistemática de 2178 pacientes asintomáticos mediante ecografía carotídea entre los años 2002 y 2017²⁸. Los autores observa-

ron que la gravedad de la estenosis tenía una repercusión significativa en la aparición de ictus o AIT. El riesgo de ictus homolateral a 5 años fue del 18,3% en los pacientes con una estenosis del 80%-99% en comparación con el 1,0% en los pacientes con una estenosis del 50%-79% ($p < 0,0001$). Para confirmar sus resultados, los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis de todos los estudios publicados entre 1980 y 2020. Su revisión puso de manifiesto que el riesgo de ictus homolateral mostraba una asociación lineal con el grado de estenosis, con un riesgo de ictus mayor en los pacientes con una estenosis del 80%-99% que en aquellos que tenían una estenosis del 50%-79% ($n = 77$ [10,6%] de 727 pacientes frente a 167 [5,1%] de 3272 pacientes; OR: 2,5; IC del 95%: 1,8-3,5; $p < 0,0001$).

Las restricciones de cobertura del ISC para los beneficiarios de los CMS a lo largo de la última década pueden haber hecho que el número de intervenciones de ISC en los Estados Unidos se haya reducido considerablemente^{29,30}. El registro C2R (*CREST-2 Registry*) se inició en 2014, de manera asociada al ensayo CREST-2, con objeto de proporcionar los medios para mantener, potenciar y asegurar el requisito de experiencia en el ISC para llevar a cabo un ensayo clínico controlado y aleatorizado riguroso de comparación del ISC con el TMO solo³¹. Se consideró aptos para la inclusión a los pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea $\geq 70\%$ y a los pacientes sintomáticos con una estenosis carotídea $\geq 50\%$, de ≤ 80 años de edad, y con un riesgo quirúrgico ordinario o un RQA para la EAC. Un pequeño número de pacientes asintomáticos de riesgo ordinario aptos para el ensayo CREST-2 no pudieron ser incluidos en el ensayo debido a la negativa de los propios pacientes. Se permitió la inclusión de esos pacientes en el registro C2R para su tratamiento con un ISC. Los intervencionistas fueron acreditados por un comité de multiespecialidad que examinó su experiencia, la selección de las lesiones, la técnica y los resultados. El criterio de valoración principal fue la combinación del ictus y la mortalidad a 30 días. Los datos publicados del registro C2R muestran una tasa de ictus o muerte a 30 días del 1,4% en los pacientes asintomáticos y del 2,8% en los pacientes sintomáticos. En un subgrupo de 264 pacientes aptos para la inclusión en el ensayo CREST-2, pero que rechazaron participar en él y fueron tratados con un ISC, la tasa de ictus y mortalidad a 30 días fue del 0,8%. Hay dos características importantes de estos datos que conviene mencionar. En primer lugar, no hubo ninguna especificación en cuanto al tipo de sistema de ISC a utilizar, en tanto en cuanto hubiera sido aprobado por la FDA; y en segundo lugar, el registro C2R fue el primer ensayo en reconocer la importancia de excluir los ISC de alto riesgo (**tabla 1**) en una población de pacientes asintomáticos que disponen de alternativas terapéuticas como la EAC y el tratamiento médico óptimo³¹.

TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO. El TMO para la afectación aterosclerótica de la arteria carótida debe centrarse en la prevención del ictus y en la estabilización de las lesiones ateroscleróticas para prevenir la ruptura de la placa y la ateroembolización²³. La hipertensión continúa siendo el factor de riesgo de ictus modificable más importante para la prevención del ictus, y el tratamiento de la hipertensión es una de las estrategias más eficaces para la prevención del ictus tanto isquémico como hemorrágico. El control de la presión arterial es de capital importancia, ya que constituye un factor de riesgo principal para el ictus; además es también un factor de riesgo para la fibrilación auricular y el IM, trastornos ambos que aumentan la probabilidad de ictus. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina parecen aportar un especial beneficio en la prevención del ictus, sobre todo en los pacientes con un riesgo superior de enfermedad cardiovascular.

Se recomiendan asimismo otros tratamientos adicionales para factores de riesgo del ictus con fines de prevención primaria, cuya eficacia está respaldada por 1 ensayo aleatorizado y un metanálisis (nivel de evidencia A)²³. Entre ellos se encuentra la reducción del sodio y una dieta de estilo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*); la reducción del peso en los casos en los que el índice de masa corporal es $> 30 \text{ kg/m}^2$; el asesoramiento y tratamiento farmacológico para facilitar el abandono del tabaco; y la reducción o eliminación del alcohol en los bebedores importantes. Se recomienda el uso de estatinas para reducir las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La anticoagulación se recomienda para la fibrilación auricular no valvular cuando hay una puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, ≥ 75 años de edad, diabetes mellitus, ictus o AIT o tromboembolismo previos, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo) ≥ 2 . Se recomienda un tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico (75-150 mg) una vez al día en los pacientes con una estenosis carotídea grave. En los pacientes que no toleran el tratamiento con ácido acetilsalicílico, este puede reemplazarse por clopidogrel. No hay ninguna evidencia que respalde el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD) en la prevención primaria del ictus.

En los pacientes con un ictus o un AIT previo, el tratamiento debe ser más estricto, según una recomendación de nivel A¹². El uso de estatinas con ezetimiba según sea necesario debe tener como objetivo un nivel de LDL $< 70 \text{ mg/dl}$ sino se alcanza con el tratamiento de estatinas solas. El objetivo de control de la glucemia debe ser una hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$ si ello es viable. Se recomienda la anticoagulación para todos los pacientes con fibrilación auricular. En los pacientes con un ictus no

cardioembólico, el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel o la combinación de ácido acetilsalicílico más dipiridamol están respaldados por un nivel de evidencia A. Un cambio importante respecto a las guías previas es la recomendación para los pacientes con un ictus menor del empleo de un TAPD, generalmente con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, administrados de forma temprana, en las 12 a 24 horas siguientes al inicio de los síntomas, y mantenidos durante un período de hasta 3 semanas o de hasta 3 meses, seguido de un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco. Algunos estudios recientes han sugerido que el beneficio obtenido con el TAPD más allá de varias semanas después del ictus puede verse contrarrestado por un aumento de las complicaciones hemorrágicas asociadas al TAPD.

Las dos grandes categorías de prevención primaria y secundaria no permiten acomodar con facilidad las diferencias importantes entre los pacientes, los cambios en los paradigmas de tratamiento o la introducción de nuevas medicaciones. En los pacientes con una estenosis carotídea grave pueden aportar un beneficio los tratamientos preventivos más enérgicos y un seguimiento más frecuente. Por ejemplo, en el ensayo CREST-2, el objetivo de presión arterial es una presión arterial sistólica de < 130 mm Hg (nivel de evidencia B)¹². Los pacientes que no alcanzan el objetivo regresan cada mes para repetir la determinación de la presión arterial y introducir ajustes en el tratamiento. Los pacientes con valores superiores al objetivo de LDL de < 70 mg/dl regresan cada 4 meses para un ajuste de la medicación. Entre los nuevos tratamientos se encuentran los inhibidores de PCSK9, que se administran mediante inyección y que se ha observado que son seguros y eficaces³², como complemento de las estatinas o para reemplazarlas en los pacientes con intolerancia a las estatinas. Otro nuevo fármaco hipolipemiente, el inclisiran, ha mostrado un efecto de reducción de las LDL en aproximadamente un 50% en 2 ensayos aleatorizados³³, si bien esto no se comenta aun en ninguna de las guías recientes de prevención del ictus. Este ácido ribonucleico de interferencia pequeño, administrable mediante inyección dos veces al año fue aprobado a comienzos de 2022 por la FDA. Las pautas combinadas de anticoagulante y antiagregante plaquetario parecen prometedoras. En el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), la combinación de dosis bajas de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico fue una pauta anti-trombótica eficaz para la prevención primaria y secundaria en los pacientes con aterosclerosis clínica. Sin embargo, la magnitud del efecto fue muy baja, aunque significativa, con una tasa anual de ictus del 0,9% en el grupo de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico frente a un 1,6% al año en el grupo de ácido acetilsalicílico ($p < 0,0001$)³⁴.

No se ha demostrado aún una regresión de la placa carotídea después de un tratamiento médico. El ensayo

GLAGOV (*Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound*) sí puso de manifiesto que la adición del evolocumab al tratamiento de estatinas se asociaba a un pequeño grado de regresión del ateroma coronario después de 18 meses de administración. La media de LDL en el grupo de tratamiento activo fue de 37 mg/dl³⁵.

DISPOSITIVOS DE PROTECCIÓN EMBÓLICA. Existen 2 clases de DPE que se están utilizando en la actualidad: la protección proximal con inversión del flujo y los filtros de tipo paraguas distales para capturar las partículas en el flujo posterior. Dada la baja incidencia de ictus clínicos como complicación del ISC, ha resultado difícil mostrar diferencias clínicas con ninguno de los dispositivos DPE sin agregar los datos de diversos estudios. La evidencia comparativa respecto a la eficacia de los DPE se ha basado en criterios de valoración indirectos como la observación de lesiones en la resonancia magnética con ponderación de difusión o la detección de señales microembólicas en el Doppler transcarotídeo. Estos criterios de valoración indirectos en los estudios del ISC no han mostrado una asociación con los eventos clínicos, pero sí lo han hecho en otros contextos, lo cual hace que tengamos poca evidencia directa para determinar la eficacia de cualquiera de los DPE.

Dos metanálisis han llegado a la conclusión de que el uso de DPE durante el ISC produjo una reducción tanto de los ictus como de las muertes^{36,37}. Un análisis del *National Surgical Quality Improvement Program* del *American College of Surgeons* realizado en 1200 pacientes observó un aumento de 4 veces en los ictus periintervención después del ISC en los pacientes sin protección embólica³⁸.

No hay una evidencia clínica convincente de la superioridad de la protección embólica proximal en comparación con la protección embólica distal durante el ISC. En un metanálisis se compararon los DPE proximales con los distales mediante un análisis de 12.281 pacientes de 18 estudios (13 prospectivos y 5 retrospectivos) entre 2004 y 2014³⁹. No hubo diferencias entre los DPE en cuanto a la mortalidad o los ictus a 30 días. Un análisis de la base de datos *Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy* del *National Cardiovascular Data Registry* proporcionó 10.264 casos de ISC realizados con un DPE entre 2009 y 2013. Tan solo en un 5,8% de los casos se realizaron las intervenciones con un DPE proximal, y ello no incluyó los casos de revascularización arterial transcarotídea (RATC). Después de aplicar un emparejamiento por puntuación de propensión, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la mortalidad o el ictus a 30 días (DPE proximales = 2,7%, DPE distales = 4,0%; $p = 0,22$)⁴⁰.

El riesgo embólico durante el ISC es máximo en las fase de despliegue del *stent* y de posdilatación de la inter-

vención, y la posdilatación es la maniobra que se asocia a un mayor riesgo^{41,42}. Las partículas embólicas, la mayor parte de las cuales tienen un tamaño de menos de 100 μm , pueden llegar a la circulación cerebral a pesar del uso de filtros distales (como consecuencia de una mala colocación o a través de los poros del filtro), y es posible que ello contribuya a producir el mayor riesgo de ictus menor durante la intervención observado con el ISC⁴³. Para abordar esta cuestión, una experiencia inicial del doble filtrado sistemático durante la posdilatación, con el empleo de un nuevo balón de angioplastia transluminal percutánea con un filtro embólico integrado con poros de 40 μm mostró una tasa de muerte, ictus o IM a 30 días del 1%⁴³, y se está llevando a cabo un ensayo piloto para confirmar esos resultados.

ISC TRANSRADIAL. El acceso arterial transradial (TR) para el ISC se ha venido utilizando durante muchos años, impulsado por la necesidad de disponer de un acceso alternativo cuando no se disponía de la vía transfemoral (TF) (por ejemplo por oclusión de la arteria iliaca) o cuando el acceso TF a las arterias carótidas se veía dificultado por una anatomía compleja del arco aórtico. A lo largo de la última década, el acceso TR ha revolucionado las técnicas de intervención arterial coronaria con un menor número de complicaciones del acceso vascular, un menor coste y una mejora de la comodidad del paciente, en comparación con el acceso femoral. En un ECA europeo se comparó el acceso TR con el TF para el ISC en 260 pacientes consecutivos (TF = 130, TR = 130) con un riesgo alto para la EAC⁴⁴. Se alcanzó un éxito de la intervención en todos los pacientes, y hubo un 10% de los pacientes del grupo de TR que pasaron al de TF y un 1,5% de los pacientes del grupo de TF que pasaron al de TR ($p < 0,05$). Se produjo una complicación del acceso vascular de carácter mayor en 1 paciente de cada grupo. En el análisis según tratamiento utilizado (análisis por protocolo), la incidencia de eventos adversos cardíacos y cerebrales mayores fue del 0,9% en el grupo de TR y del 0,8% en el grupo de TF ($p = \text{n. s.}$), mientras que el tiempo de intervención y el tiempo de fluoroscopia no mostraron diferencias significativas, pero la dosis de radiación fue significativamente mayor en el grupo de TR [195 [centil 25 y centil 75: 129-274] Gy·cm² frente a 148 [centil 25 y centil 75: 102-237] Gy·cm²; $p < 0,05$], con un número de días de hospitalización significativamente inferior en el grupo de TR ($1,17 \pm 0,40$ frente a $1,25 \pm 0,45$; $p < 0,05$).

En un metanálisis reciente se examinaron 7 estudios (1 ECA, 2 registros prospectivos y 4 registros de casos y controles retrospectivos) y se observó que el acceso TR para el ISC tiene un porcentaje elevado de éxitos de la intervención (90,8%) con una media de tiempo de intervención de $40,5 \pm 7,0$ minutos⁴⁵. Al analizar los 66 frac-

sos de la intervención, los autores observaron 8 casos relacionados con un espasmo de la arteria radial, bucle de la arteria radial o estenosis de la arteria subclavia. Un elevado porcentaje de las intervenciones fallidas correspondieron a la arteria carótida izquierda ($n = 36$), y hubo 20 de 32 casos de origen en un arco de morfología no bovina (convencional) en ese grupo. Dos estudios indicaron que, en las lesiones de la carótida derecha, la razón más frecuente del fracaso de la intervención fue un ángulo agudo entre el origen de la carótida derecha y la arteria subclavia. Las complicaciones de la vía de acceso vascular fueron pocas (complicaciones mayores = 0,4%, menores 5,9%, incluida la oclusión de la arteria radial). En la totalidad de los 7 estudios se utilizaron vainas de calibre 6-F y un DPE distal. Las tasas de ictus mayor periintervención (1,0%; IC del 95%: 0,4%-1,8%) y de ictus menor (1,9%; IC del 95%: 0,6%-3,8%) fueron también muy bajas. Los autores llegaron a la conclusión de que la vía de acceso TR para el ISC tiene un porcentaje elevado de éxitos de la intervención, con unas tasas bajas de muerte, ictus periintervención y complicaciones de la vía de acceso vascular. También sugirieron que la vía de acceso TR puede ser preferible en los pacientes con una morfología de arco bovino y tipo III.

En una serie de casos reciente se ha descrito la viabilidad y la técnica para el empleo de vainas de mayor tamaño y un DPE proximal con la vía de acceso TR para el ISC⁴⁶. Mientras que la vía de acceso TR para las lesiones del lado derecho y un arco de morfología bovina permite evitar la manipulación del arco aórtico con el catéter, en la canulación de la carótida izquierda con la anatomía del arco convencional aporta pocas ventajas respecto a la vía de acceso TF. El éxito técnico y las ventajas de la vía de acceso radial para el implante de stents carotídeos son máximos en los pacientes con una morfología del arco aórtico desfavorable (es decir, arcos de tipo III y bovinos), en los que tienen un acceso difícil por vía TF (enfermedad oclusiva grave aortoiliaca, obesidad mórbida) y cuando el riesgo de hemorragia es alto. El ISC por vía TR se asocia a una mayor exposición a la radiación. Así pues, lo mejor es considerar el abordaje a través de la arteria radial como un método complementario en vez de un método que compite con el abordaje a través de la arteria femoral.

REVASCLARIZACIÓN ARTERIAL TRANSCAROTÍDEA.

RATC es un término genérico que hace referencia al uso de una incisión quirúrgica para poder acceder a la arteria carótida común (ACC) con objeto de aplicar un stent carotídeo con un DPE de inversión de flujo en una arteria carótida. La principal ventaja de la RATC en comparación con el ISC por vía TF es la de que se evita la manipulación del catéter en el arco aórtico con acceso directo a la arteria carótida. Algunas de las contraindicaciones relativas son las lesiones situadas a una distancia ≤ 5 cm por enci-

TABLA 5. RATC frente a ISCTF para la EAC

Primer autor, año (número de la referencia)	Tipo	N	Ictus/muerte (%)			IM (%)			Ictus (%)			Muerte (%)		
			RATC	ISC	EAC	RATC	ISC	EAC	RATC	ISC	EAC	RATC	ISC	EAC
Schermerhorn et al, 2019 ⁵³	VQI	RATC = 5251; ISCTF = 6640	1,9 ^a	3,7	n. d.	0,2	0,3	n. d.	1,3 ^a	2,5	n. d.	0,8	1,5	n. d.
Malas et al, 2020 ⁵²	VQI	RATC = 638; ISCTF = 10136	1,7	2,5	n. d.	n. i.	n. i.	n. d.	1,4	2	n. d.	0,5	0,65	n. d.
Schermerhorn et al, 2020 ⁵⁰	VQI	RATC = 1182; EAC = 10797	1,6	n. d.	1,4	1,1	n. d.	0,6	1,4	n. d.	1,2	0,9	n. d.	0,4
Gao et al, 2021 ⁵¹	META	RATC = 6881; EAC = 7319	2	n. d.	2,4	0,5 ^a	n. d.	0,9	1,4	n. d.	1,3	0,4	n. d.	0,3
Malas et al, 2022 ⁴⁹	VQI	EAC = 53869; RATC = 8104	1,6	n. d.	1,6	0,5 ^a	n. d.	0,9	1,4	n. d.	1,4	0,4	n. d.	0,3

^a p < 0,05.
META = metanálisis; n. p. = no procede; n. i. = no indicado; RATC = revascularización arterial transcarotídea; ISCTF = implante de stent carotídeo transfemoral; VQI = Vascular Quality Initiative; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

ma de la clavícula. Además, la tortuosidad grave del vaso diana y una ACC pequeña (< 6 mm) o con una afectación importante (calcificación grave o presencia de un trombo) o la profundidad de la ACC que dificulta el acceso, son también contraindicaciones relativas.

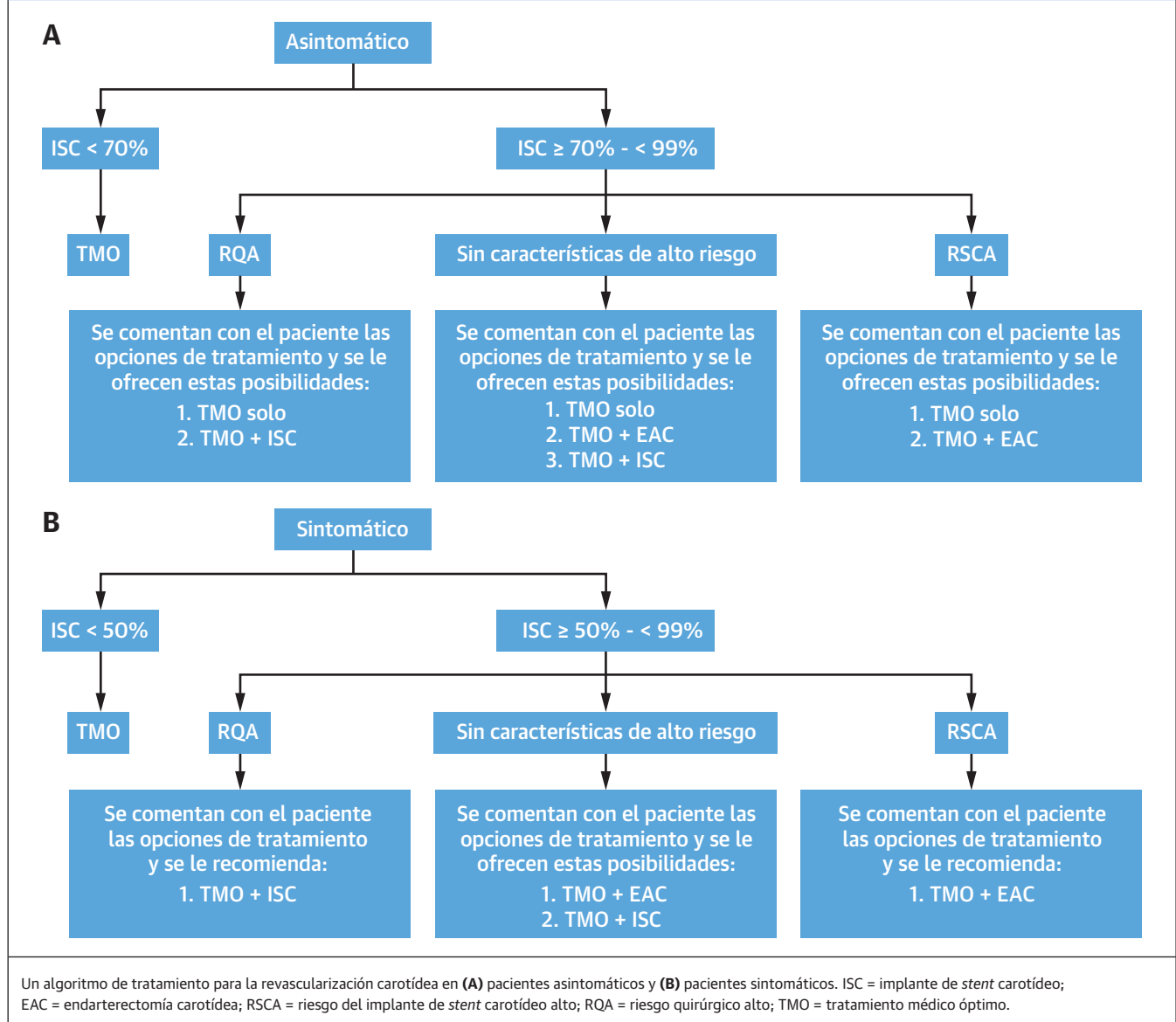
No hay ensayos aleatorizados en los que se haya comparado directamente la RATC con algún otro método de revascularización carotídea. Dos revisiones sistemáticas y metanálisis recientes han descrito a 4852 pacientes de 10 registros prospectivos y 8 estudios retrospectivos publicados entre 2004 y 2020⁴⁷, y la segunda incluyó 2110 pacientes de 18 publicaciones de resultados de la RATC entre 2012 y 2019⁴⁸. En ambas revisiones se resaltan las tasas bajas de complicaciones periintervención con la RATC. En los pacientes sintomáticos, el riesgo de ictus o AIT periintervención fue del 2,5% en comparación con el 1,2% en los pacientes asintomáticos. Se presenta un resumen de los estudios comparativos recientes en la **tabla 5**^{28,49-53}. Dada la gran experiencia con esta nueva tecnología y la posibilidad de un sesgo de selección y de identificación en estas publicaciones, son necesarios nuevos estudios comparativos.

DISEÑO DE STENT CAROTÍDEO. El ISC puede clasificarse de manera general en 3 diseños: celda abierta, celda cerrada y doble capa. Algunos estudios han sugerido que los diseños de los *stents* con áreas de celda libre mayores pueden comportar peores resultados debido al mayor riesgo de protrusión y embolización de la placa durante y después de la intervención a través de los pilares del *stent*, en especial en los pacientes sintomáticos^{54,55}. Sin embargo, otros estudios no han observado diferencias en el riesgo de ictus en función del diseño del *stent* y del área de celda libre⁵⁶⁻⁵⁸. Con objeto de reducir el riesgo de protrusión de la placa, se han desarrollado 3 tipos de *stents* carotídeos de doble capa: Scaffold (W.L. Gore and Associates), Roadsaver (Microvention) y CGuard (Inspire-MD). El *stent* Scaffold ha recibido la aprobación de la FDA pero no se ha comercializado.

Tanto el *stent* Roadsaver como el *stent* CGuard están en proceso de evaluación en ensayos pivotaes y en la actualidad no están autorizados por la FDA.

Varios estudios han mostrado resultados alentadores con el ISC realizado con el empleo de *stents* de doble capa⁵⁹⁻⁶³. El estudio SCAFFOLD (*Carotid Stent Clinical Study for the treatment of carotid Artery stenosis in patients at increased risk For adverse events From carOtId enDarterectomy*) mostró una tasa de ictus a 30 días del 2,9%⁶⁴. En el estudio CLEAR-ROAD (*Physician-initiated Carotid Trial Investigating the Efficacy of Endovascular Treatment of Carotid Arterial Disease With the Multi-layer RoadSaver Stent*) se examinó el *stent* Roadsaver en 100 pacientes y se observó una tasa de eventos adversos mayores a 30 días del 2,1%⁵⁹. En un amplio registro multicéntrico de 725 pacientes consecutivos (asintomáticos = 82%) tratados con el *stent* CGuard de doble capa se observó una tasa de ictus o muerte a 1 año del 1,9% y una tasa de reestenosis de < 1,0%⁶⁵. Un ECA unicéntrico de comparación directa de 100 pacientes tratados con ISC comparó un *stent* de celda abierta y de una sola capa (Acculink; Abbott Vascular) con un *stent* cubierto (CGuard) y observó un número significativamente inferior de eventos embólicos periintervención y a 30 días en el grupo del *stent* cubierto. Con el empleo de resonancia magnética con ponderación de difusión, hubo una reducción del 78% en el volumen de nuevas lesiones periintervención con el *stent* cubierto⁶⁶.

PERSPECTIVAS FUTURAS. El ISC continúa siendo una intervención en fase de evolución en comparación con la EAC que es una operación muy madura. Se han producido avances en la tecnología con los nuevos DPE, técnicas novedosas y más opciones de *stents*. Históricamente, el ISC se ha asociado a un exceso de ictus de carácter menor, en comparación con el exceso de IM perioperatorios de la EAC, que se ha observado que hacen aumentar a más del triple la mortalidad tanto temprana como tardía. El éxito futuro del ISC será reducir en mayor medida la tasa de estos ictus de carácter menor periintervención.

FIGURA 2. Un algoritmo de tratamiento para la enfermedad arterial carotídea

La experiencia del operador y la buena preparación de las instalaciones son elementos clave para asegurar que se puedan obtener unos resultados del paciente optimizados en el ISC, como ocurre en otras intervenciones invasivas. Con este fin, los hospitales establecen criterios de acreditación (y reacreditación) para determinar la autorización para realizar las intervenciones y operaciones. En el caso concreto del ISC, se dispone de varias fuentes para orientar estos criterios^{17,29,67,68}. Muy recientemente, la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* y la *Society of Vascular Medicine* han publicado una declaración de consenso de expertos multidisciplinares actualizada sobre la formación y la guía para la acreditación de los médicos, con objeto de facilitar una

incorporación segura y eficaz del ISC a la práctica clínica⁶⁹. Esta actualización incluye recomendaciones de que los operadores y los centros recopilen datos sobre el volumen, los resultados y otros parámetros de calidad, como la asistencia a congresos y los créditos de formación médica continuada. Entre los ejemplos de parámetros de medida de resultados de interés se encuentran el éxito de la intervención, las complicaciones intrahospitalarias (muerte, ictus, IM, lesión vascular, transfusión de sangre y nefropatía por contraste) y la muerte y el ictus a 30 días. Se recomienda la participación de los centros en un registro de aseguramiento de la calidad, con objeto de asegurar una notificación uniforme y permitir una evaluación comparativa de los resultados del ISC. Además,

las normas de calidad nacionales publicadas para los resultados del ictus ajustados según el riesgo pueden usarse para evaluar los resultados del ISC de los hospitales⁷⁰.

En el pasado, los operadores de ISC en los ensayos clínicos han identificado a determinados pacientes con un aumento del riesgo de complicaciones periintervención en la EAC, pero no han excluido sistemáticamente a los pacientes con un riesgo elevado de complicaciones perioratorias en el ISC (**tabla 1**). Los ensayos ACT-1⁵ y CREST-2²⁹ reconocieron la importancia de excluir los ISC de alto riesgo en una población de pacientes asintomáticos que disponían de otras alternativas terapéuticas como la EAC y el tratamiento médico óptimo. Un importante avance en la determinación del riesgo preintervención para el ISC es el empleo de la angiografía de tomografía computarizada (angio-TAC) y la angiografía de resonancia magnética como herramientas no invasivas para evaluar la anatomía del arco aórtico y de los troncos vasculares.

El ensayo SCAFFOLD, en el que se evaluó un nuevo stent carotídeo cubierto de malla, planificó una pausa de la inclusión, exigida por la FDA, después de completados los primeros 100 pacientes⁶⁴. Al reanudar la inclusión, el ensayo estableció el requisito de que todos los casos propuestos fueran aprobados por un comité de supervisión de la selección, para incluir el empleo de un angio-TAC antes de la intervención. Menos de la mitad (49,6%) de los pacientes posteriores remitidos para la inclusión fueron aprobados y el resto fueron excluidos a causa de la presencia de características de alto riesgo en el angio-TAC (es decir, calcificación densa de la lesión y tortuosidad del vaso o el arco aórtico). Cuando los 100 pacientes iniciales fueron examinados retrospectivamente por el comité, utilizando un diseño ciego, se observó que 38 no cumplían los criterios de inclusión anatómicos. Y lo que es más importante, después de la instauración del proceso de selección, hubo una mejora de los resultados globales. En los pacientes que cumplían los criterios de selección, la tasa de ictus se redujo en más de la mitad (1,1%), en comparación con el conjunto de todos los pacientes incluidos (2,9%). Tal vez sea más importante aún que la mejora de los DPE o el perfeccionamiento de los stents una evaluación más informada previa a la intervención en los pacientes a tratar con un ISC (**tabla 1**).

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

Después de más de 25 años de experiencia con el ISC, incluidos los ECA en los que se ha incluido a más de 10.000 pacientes, parece claro que el ISC es una opción razonable y menos invasiva que la EAC para la prevención del ictus en los pacientes con estenosis de la arteria carótida. Con unas estrategias de ISC óptimas, incluido el uso de DPE y la garantía de que los operadores están cualifica-

dos⁶⁹ para evaluar adecuadamente el riesgo previo a la intervención antes del ISC, hemos asistido a una mejora continuada de los resultados^{31,64}. Es posible que el empleo de nuevas tecnologías con una protección embólica potenciada y stents de doble capa conduzca a una mejora aún mayor de los resultados.

Debe considerarse la posible conveniencia de una revascularización carotídea en los pacientes sintomáticos con una estenosis $\geq 50\%$ y $\leq 99\%$ y síntomas isquémicos homolaterales atribuibles a la lesión carotídea (**figura 2**). El riesgo de ictus y muerte durante la intervención debe ser $\leq 6\%$. En cualquier caso individual, es preciso considerar el riesgo y los beneficios de la revascularización (EAC o ISC) junto con un tratamiento médico según las guías o el tratamiento médico según las guías solo. Debe recomendarse la opción que suponga un menor riesgo, y cuando 2 opciones disponibles se consideren equivalentes, debe darse al paciente la posibilidad de elegir.

En los pacientes en los que se contempla una posible revascularización (EAC o ISC), se presenta la oportunidad de la aportación de un equipo multidisciplinario y un asesoramiento apropiado del paciente, dado que ambas intervenciones constituyen opciones clínicas establecidas. Debe considerarse la posible conveniencia de una revascularización carotídea en los pacientes asintomáticos con una estenosis $\geq 70\%$ y $\leq 99\%$ (**figura 2**). El riesgo de ictus y muerte en la intervención debe ser $\leq 3\%$. En cualquier caso individual, es preciso considerar el riesgo y los beneficios de la revascularización (EAC o ISC) junto con un tratamiento médico según las guías o el tratamiento médico según las guías solo. Debe recomendarse la opción que suponga un menor riesgo, y cuando 2 opciones disponibles sean equivalentes, debe darse al paciente la posibilidad de elegir.

El ISC y la EAC son intervenciones complementarias y deben ser cubiertas por igual por los CMS en el actual contexto científico y clínico. Tal como se describe en este documento, la técnica y la selección de los pacientes para el ISC han madurado hasta el punto en el que no hay diferencias relevantes en las complicaciones en comparación con la EAC en pacientes adecuadamente seleccionados y tratados por operadores bien capacitados.

La decisión de cobertura nacional de los CMS está desfasada y no concuerda con la evidencia actualmente existente que respalda la equiparación del ISC y la EAC en la prevención del ictus. Esto sitúa a los pacientes de Medicare en una situación de desventaja al restringir sus opciones de ser tratados con un método menos invasivo. La evidencia actual respalda claramente una indicación del ISC realizado por operadores cualificados⁶⁹ en pacientes adecuadamente seleccionados, tanto de RQA como de RQM, para pacientes sintomáticos con una estenosis carotídea de $\geq 50\%$ y $\leq 99\%$, y para pacientes asintomáticos con una estenosis $\geq 70\%$ y $\leq 99\%$.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Siddiqui cuenta con el apoyo de los *National Institutes of Health/National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (coinvestigador, subvención número 1R01NS091075 [Virtual Intervention of Intracranial Aneurysms]); es coinvestigador principal, subvención número R21 NS109575-01 [Optimizing Approaches to Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke]). El Dr. Gray ha sido consultor y ha recibido apoyo para investigación de Contego. El Dr. Heck ha sido consultor de Stryker. El Dr. Jovin ha actuado como asesor de, tiene inversiones en, o posee acciones de Route92, Methinks, Galaxy, Viz.ai, Anaconda y FreeOx Biotech; ha sido consultor de Cerenovus y Contego Medical; y ha recibido apoyo de subvenciones de Medtronic y Stryker Neurovascular. El Dr. Lyden ha sido consultor de Endologix, PQ Bypass, Boston Scientific, Medtronic, BD, Penumbra y VIVA Physicians; ha formado parte de consejos asesores y ha recibido apoyo para estudios de investigación departamentales de Endologix, Gore, BD, Bolton, Abbott, Penumbra, Boston Scientific, Merit y Contego Medical; y posee opciones de compra de acciones de Centerline Biomedical. El Dr. Metzger ha sido investigador principal en los ensayos C-GUARDIANS, SAPPPIRE WW, y CANOPY CAS; y ha sido coinvestigador principal del ensayo CONFIDENCE CAS; ha recibido honorarios por simposios y mentoría de Abbott Vascular; y ha formado parte del comité asesor de Boston Scientific. El Dr. Rosenfield ha actuado como asesor o ha formado parte del consejo asesor científico de Althea Medical, Angiodynamics, Boston Scientific, Contego, InspireMD, Magneto, Mayo Clinic, Neptune Medical, Philips, Summa Therapeutics, Surmodics, Thrombolex, Terumo y Truic; ha recibido subvenciones para su centro de National Institutes of Health, Abiomed y Boston Scientific; posee participaciones en el capital de Accolade, Access Vascular, Aerami, Althea Medical, Contego, Cruzar Systems, Embolitech, Endospan, InspireMD, JanaCare, Magneto, Orchestra, PQ Bypass, ProSomnus, Shockwave, Summa Therapeutics, Thrombolex, Truic y Valcare; y ha formado parte del consejo asesor del National PERT Consortium. El Dr. Roubin ha recibido pagos de Cook Inc; y posee acciones de Inspire MD. El Dr. Sachar ha sido consultor y miembro del consejo asesor de Boston Scientific y Medtronic; ha recibido fondos para investigación o ensayos clínicos para su centro de Abbott Vascular, Boston Scientific, Bard

Peripheral Vascular, Microvention, W.L. Gore and Associates, Medtronic, Terumo y Vercan; y es accionista principal de Contego Medical. El Dr. Siddiqui tiene intereses económicos en, tiene inversiones en, posee opciones de compra de acciones o tiene la propiedad de Adona Medical, Amnis Therapeutics, Bend IT Technologies, BlinkTBI, Buffalo Technology Partners, Cardinal Consultants, Cerebrotech Medical Systems, Cerevatech Medical, Cognition Medical, CVAID, Endostream Medical, Imperative Care, Instylla, International Medical Distribution Partners, Launch NY, NeuroRadial Technologies, Neurotechnology Investors, Neurovascular Diagnostics, PerFlow Medical, Q'Apel Medical, QAS.ai, Radical Catheter Technologies, Rebound Therapeutics (adquirido en 2019 por Integra Lifesciences), Rist Neurovascular (adquirido en 2020 por Medtronic), Sense Diagnostics, Serenity Medical, Silk Road Medical, Spinnaker Medical, StimMed, Synchron, Three Rivers Medical, Truic Medical, Vastrax, VICIS y Viseon; ha sido consultor y ha formado parte del consejo asesor de Amnis Therapeutics, Apellis Pharmaceuticals, Boston Scientific, Canon Medical Systems USA, Cardinal Health 200, Cerebrotech Medical Systems, Cerenovus, Cerevatech Medical, Cordis, Corindus, Endostream Medical, Imperative Care, Integra, IRRAS AB, Medtronic, MicroVention, Minnetronix Neuro, Penumbra, Q'Apel Medical, Rapid Medical, Rebound Therapeutics, Serenity Medical, Silk Road Medical, StimMed, Stryker Neurovascular, Three Rivers Medical, VasSol, Viz.ai y W.L. Gore and Associates; ha sido investigador principal nacional o ha formado parte del comité directivo del ensayo EXCELLENT y ARISE II de Cerenovus; los ensayos SWIFT PRIME, VANTAGE, EMBOLISE y SWIFT DIRECT de Medtronic; el ensayo FRED y el estudio CONFIDENCE de MicroVention; el ensayo MUSC POSITIVE; el ensayo 3D Separator Penumbra, el ensayo COMPASS, el ensayo INVEST, el ensayo MIVI neuroscience EVAQ; y el ensayo SUCCESS de Rapid Medical. 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 Christopher J. White, Department of Cardiology, Ochsner Medical Center, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9967):529-538.
2. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1021-1031.
3. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021;398:1065-1073.
4. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: one-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke*. 2020;15:638-649.
5. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1011-1020.
6. Hawkins BM, Kennedy KF, Giri J, et al. Pre-procedural risk quantification for carotid stenting using the CAS score: a report from the NCDR CARE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1617-1622.
7. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Patel RA. Carotid artery stenting: patient, lesion, and procedural characteristics that increase procedural complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(5):715-726.
8. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*. 2011;42(12):3484-3490.
9. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10025):1305-1311.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-453.
11. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-1387.
12. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
13. Featherstone R, Brown M. The Second European Carotid Surgery Trial. *Endovasc Today*. 2012;10:75-77.
14. Lal BK, Meschia JF, Brott TG. Clinical need, design, and goals for the Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis trial. *Semin Vasc Surg*. 2017;30(1):2-7.
15. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.

16. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-997.
17. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(2):153-162.
18. Jones MR, Howard G, Roubin GS, et al. Periprocedural stroke and myocardial infarction as risks for long-term mortality in CREST. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(11):e004663.
19. Cohen DJ, Stokler JM, Wang K, et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1557-1565.
20. Hye RJ, Mackey A, Hill MD, et al. Incidence, outcomes, and effect on quality of life of cranial nerve injury in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial. *J Vasc Surg*. 2015;61(5):1208-1214.
21. Jaillant N, Thibouf F, Loucou JD, et al. A prospective survey of the incidence of cranial and cervical nerve injuries after carotid surgery. *Ann Vasc Surg*. Published online April 5, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.03.025>
22. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-368.
23. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-3832.
24. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):1002-1044.
25. Schermerhorn ML, Fokkema M, Goodney P, et al. The impact of Centers for Medicare and Medicaid Services high-risk criteria on outcome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg*. 2013;57(5):1318-1324.
26. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-1501.
27. Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3): 163-173.
28. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM, et al. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):193-202.
29. Lal BK, Meschia JF, Roubin GS, et al. Factors influencing credentialing of interventionists in the CREST-2 trial. *J Vasc Surg*. 2020;71(3):854-861.
30. Lichtman JH, Jones MR, Leifheit EC, et al. Carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the US Medicare population, 1999-2014. *JAMA*. 2017;318(11):1035-1046.
31. Lal BK, Roubin GS, Rosenfield K, et al. Quality assurance for carotid stenting in the CREST-2 registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3071-3079.
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16): 1507-1519.
34. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134-1145.
35. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-2384.
36. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. 2009;40(12):e683-693.
37. Garg N, Karagiorgos N, Pismis GT, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther*. 2009;16(4):412-427.
38. Nazari P, Golnari P, Hurley MC, et al. Carotid stenting without embolic protection increases major adverse events: analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(7):1264-1269.
39. Omran J, Mahmud E, White CJ, et al. Proximal balloon occlusion versus distal filter protection in carotid artery stenting: A meta-analysis and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(5):923-931.
40. Giri J, Parikh SA, Kennedy KF, et al. Proximal versus distal embolic protection for carotid artery stenting: a National Cardiovascular Data Registry analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8(4):609-615.
41. Hellings WE, Ackerstaff RG, Pasterkamp G, et al. The carotid atherosclerotic plaque and microembolisation during carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(2):115-126.
42. Obeid T, Arnaoutakis DJ, Arhuidese I, et al. Poststent ballooning is associated with increased periprocedural stroke and death rate in carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2015;62(3):616-623.
43. Langhoff R, Schofer J, Scheinert D, et al. Double filtration during carotid artery stenting using a novel post-dilation balloon with integrated embolic protection. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12(4):395-403.
44. Ruzsa Z, Sasko K. Transradial/transbrachial carotid artery stenting with proximal or distal protection: a promising technique for the reduction of vascular complications and stroke. *J Endovasc Ther*. 2016;23(4):561-565.
45. Jaroengarmsamer T, Bhatia KD, Kortman H, et al. Procedural success with radial access for carotid artery stenting: systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(1): 87-93.
46. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid artery stenting with proximal embolic protection via a transradial or transbrachial approach: pushing the boundaries of the technique while maintaining safety and efficacy. *J Endovasc Ther*. 2016;23(4):549-560.
47. Galyfos GC, Tsoutsas I, Konstantopoulos T, et al. Early and late outcomes after transcrotid revascularisation for internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(5):725-738.
48. Paraskevas KI, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Geroulakos G. An updated systematic review and meta-analysis of results of transcervical carotid artery stenting with flow reversal. *J Vasc Surg*. 2020;72(4):1489-1498.e1.
49. Malas MB, Elsayed N, Naazie I, et al. Propensity score-matched analysis of 1-year outcomes of transcrotid revascularization with dynamic flow reversal, carotid endarterectomy, and transfemoral carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2022; 75(1):213-222.e1.
50. Schermerhorn ML, Liang P, Dakour-Aridi H, et al. In-hospital outcomes of transcrotid artery revascularization and carotid endarterectomy in the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):87-95.
51. Gao J, Chen Z, Kou L, et al. The efficacy of transcrotid artery revascularization with flow reversal system compared to carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:695295. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695295>
52. Malas MB, Dakour-Aridi H, Kashyap VS, et al. Transcrotid revascularization with dynamic flow reversal versus carotid endarterectomy in the Vascular Quality Initiative Surveillance Project. *Ann Surg*. Published online September 15, 2020. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000004496>
53. Schermerhorn ML, Liang P, Eldrup-Jorgensen J, et al. Association of transcrotid artery revascularization vs transfemoral carotid artery stenting with stroke or death among patients with carotid artery stenosis. *JAMA*. 2019;322(23):2313-2322.
54. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(2):135-141 [discussion: 142-143].
55. Stabile E, Giugliano G, Cremonesi A, et al. Impact on outcome of different types of carotid stent: results from the European Registry of Carotid Artery Stenting. *EuroIntervention*. 2016;12(2):e265-e270.
56. Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Ilarraz A, Modrall JG, Clagett GP. Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1310-1316. e1 [discussion: 1316].

57. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Lanzino G. Effect of open- vs closed-cell stent design on periprocedural outcomes and restenosis after carotid artery stenting: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2018;25(4):523-533.
58. Faateh M, Dakour-Aridi H, Mathlouthi A, et al. Comparison of open- and closed-cell stent design outcomes after carotid artery stenting in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2021;73(5):1639-1648.
59. Bosiers M, DeLoose K, Torsello G, et al. Evaluation of a new dual-layer micromesh stent system for the carotid artery: 12-month results from the CLEAR-ROAD study. *EuroIntervention.* 2018;14(10):1144-1146.
60. Stabile E, de Donato G, Musialek P, et al. Use of dual-layered stents in endovascular treatment of extracranial stenosis of the internal carotid artery: results of a patient-based meta-analysis of 4 clinical studies. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2018;11(23):2405-2411.
61. Stabile E, de Donato G, Musialek P, et al. Use of dual-layered stents for carotid artery angioplasty: 1-year results of a patient-based metaanalysis. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2020;13(14):1709-1715.
62. Montorsi P, Caputi L, Galli S, et al. Carotid Wallstent versus Roadsaver stent and distal versus proximal protection on cerebral microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2020;13(4):403-414.
63. Gray WA, Levy E, Bacharach JM, et al. Evaluation of a novel mesh-covered stent for treatment of carotid stenosis in patients at high risk for endarterectomy: 1-year results of the SCAFFOLD trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(1):121-127.
64. Schneider PA, Levy E, Bacharach JM, et al. A first-in-human evaluation of a novel mesh-covered stent for treatment of carotid stenosis in patients at high risk for endarterectomy: 30-day results of the SCAFFOLD trial. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2018;11(23):2396-2404.
65. Sirignano P, Stabile E, Mansour W, et al. 1-Year results from a prospective experience on CAS Using the CGuard Stent System: the IRONGUARD 2 study. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;14(17):1917-1923.
66. Karpenko A, Bugurov S, Ignatenko P, et al. Randomized Controlled trial of conventional versus MicroNet-Covered stent in carotid artery revascularization. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;14(21):2377-2387.
67. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA.* 2011;306(12):1338-1343.
68. Rosenfield KM, Babb JD, Cates CU, et al. Clinical competence statement on carotid stenting: training and credentialing for carotid stenting-multispecialty consensus recommendations. *J Vasc Surg.* 2005;41(1):160-168.
69. Aronow HD, Collins TJ, Gray WA, et al. SCAI/SVM expert consensus statement on carotid stenting: Training and credentialing for carotid stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):188-199.
70. Matsumura JS, Gray W, Chaturvedi S, et al. CAPTURE 2 risk-adjusted stroke outcome benchmarks for carotid artery stenting with distal embolic protection. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):576-583.
71. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28(2):326-334.
72. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9270):1729-1737.
73. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1589-1595.
74. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1660-1671.
75. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368(9543):1239-1247.
76. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery.* 2004;54(2):318-324.

PALABRAS CLAVE angioplastia carotídea, endarterectomía carotídea, protección embólica, prevención del ictus

COMENTARIO EDITORIAL

Begoña Soto
Carricas

Estado actual de la revascularización con *stent* carotídeo

La importancia de la evaluación caso a caso

Begoña Soto Carricas, PhD ^a, Pol Camps Renom, PhD ^b, Mercedes Camacho Pérez de Madrid, PhD ^c

El ictus es una de las principales causas de muerte en las sociedades occidentales como la europea. Además, es la primera causa de dependencia adquirida y la segunda de demencia, lo que lo convierte en un problema socioeconómico de primer orden^{1,2}. Una de las principales causas de ictus isquémico en territorio carotídeo es el mecanismo tromboembólico desde la arteria carótida interna a partir de placas ateroscleróticas³. En comparación a otros subtipos de ictus, el ictus isquémico asociado a estenosis carotídea por una placa de ateroma o ictus aterotrombótico se asocia a un riesgo de recurrencia hasta 3 veces superior, por lo que la prevención secundaria en estos casos es de suma importancia.

Una estenosis carotídea se define como sintomática cuando se asocia a una lesión isquémica con clínica en los 6 meses anteriores. El tratamiento médico optimizado se centra en prevenir el accidente cerebrovascular y estabilizar las lesiones ateroscleróticas para evitar la ateroembolización. Éste incluye cambios en el estilo de vida (dieta, cese del hábito tabáquico, control de la presión arterial, etc.)⁴⁻⁷ junto con el inicio de tratamiento farmacológico con antiagregación y estatina a dosis altas. Algunos estudios muestran, además, un beneficio de la doble antiagregación en algunos pacientes durante los 3 primeros meses.⁸

En una estenosis carotídea sintomática se tiene que valorar siempre la indicación de revascularización mediante una de las dos técnicas actualmente disponibles: la endarterectomía o la colocación de *stent* intravascular⁹. Los principales estudios aleatorizados que compararon el tratamiento médico frente a la endarterectomía^{10,11} observaron claros beneficios de la revascularización en pacientes con estenosis crítica del 70-99% y en la mayoría de estenosis moderadas entre 50-69%. Así queda reflejado en las actuales guías de práctica clínica^{9,12}.

Por otra parte, en los pacientes que presentan una estenosis carotídea asintomática, también se tiene que

plantear una estrategia de prevención para evitar un primer evento neurovascular. Como en las estenosis sintomáticas, el primer escalón es el tratamiento médico optimizado, pero en estos pacientes la indicación de tratamiento revascularizador no es tan clara como en las estenosis sintomáticas. En la última guía para el manejo de la patología carotídea de la Sociedad Americana de Cirugía Vascular, se recomienda la revascularización en pacientes seleccionados y con una estenosis de más del 70%⁹.

Desde que la colocación de *stent* intravascular se presentó a la comunidad clínica como una alternativa a la endarterectomía en 1994, se han producido avances significativos en este campo. Sin embargo, la decisión con respecto a la colocación de *stent* intravascular podría estar desactualizada, y de ahí el interés del trabajo publicado en el *Journal of the American College of Cardiology* a cargo de White y colaboradores¹³. White y cols revisan diferentes ensayos controlados aleatorizados multicéntricos con aproximadamente 6000 pacientes incluidos que demuestran equivalencia o no inferioridad de la colocación de *stent* intravascular respecto a la endarterectomía en los resultados periprocedimiento y prevención de accidentes cerebrovasculares a largo plazo. Como ya describe el grupo de White¹³, el estudio CREST¹⁴ es uno de los estudios aleatorizados con mayor número de pacientes incluidos, más de 2500 entre el 2000 y el 2008 y con un seguimiento de 10 años. El estudio CREST tiene como objetivo comparar los resultados del *stent* carotídeo con los de la endarterectomía carotídea. Se incluyeron pacientes de Estados Unidos y Canadá, con estenosis de carótida sintomáticas y asintomáticas que se randomizaron a *stent* carotídeo o endarterectomía. Tras 10 años de seguimiento no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para el objetivo primario del estudio. Este objetivo fue compuesto, incluyendo

^a Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/Hospital Dos de Mayo. Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, UAB Barcelona; ^b Unidad de ictus, Servicio de Neurología IIB Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ^c Genómica de las enfermedades complejas, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona.

ictus, infarto de miocardio y muerte en el periodo perioperatorio o ictus ipsilateral post-procedimiento tras 10 años de randomización. La definición de ictus fue clínica. En cambio, el infarto de miocardio se definió con criterios clínicos, pero también con criterios analíticos: se consideró un resultado positivo duplicar los valores basales de la creatinina quinasa o de las troponinas. Como se comenta en la reciente publicación de JACC¹³, la decisión de incluir el IAM como parte del objetivo principal en un ensayo de prevención de ictus, ha sido motivo de debate. Los autores, a la vista de los resultados concluyen que no existen diferencias significativas entre el grupo de *stent* carotídeo y el de endarterectomía respecto al objetivo primario del estudio. Sin embargo, los resultados muestran que durante el periodo periprocedimiento hubo un mayor riesgo de accidente cerebrovascular con el *stent* y un mayor riesgo de infarto de miocardio con la endarterectomía. Los resultados de ictus en el período postprocedimiento y hasta los 10 años fueron similares. Tampoco hubo diferencias en la tasa de reestenosis.

Por lo tanto, según el estudio más grande del que disponemos, en el período perioperatorio el *stent* carotídeo está penalizado por un incremento de eventos isquémicos cerebrales y la endarterectomía por un aumento de los infartos de miocardio, incluidos los subclínicos (por criterios analíticos). Otros estudios como el ACT-1¹⁵, muestran resultados similares, con mayor tasa de ictus/muerte en grupo de *stent* carotídeo.

En la revisión de White y colaboradores¹³, se recomienda el *stent* carotídeo en candidatos seleccionados con estenosis carotídea sintomática entre 50 y 99% y en pacientes con estenosis de carótida asintomática con estenosis del entre 70 y 99%. Pero como hemos comentado, cada técnica se relaciona con un tipo de complicación perioperatoria por lo que la selección de pacientes a los que se le ofrece cada técnica es la clave para la mejora de los resultados.

En el estudio SAPHIRE¹⁶ se describe como alto riesgo para endarterectomía a aquellos pacientes que presentan enfermedad cardíaca o pulmonar severa, oclusión de la carótida contralateral, lesión del nervio laríngeo contralateral, irradiación o cirugía cervical, reestenosis de TEA previa y más de 80 años de edad, aunque no existe consenso en todos los criterios. Por otro lado, los criterios que definen un paciente como de alto riesgo para *stent* carotídeo incluyen arco aórtico tipo III, bovino o calcificado, carótida externa ateromatosa, angulación distal de la carótida interna¹⁷ y placa > 13mm (18,19), aunque de nuevo, son criterios a debate. En la revisión de White y cols¹³, se resumen también los principales factores de riesgo para ambas técnicas. Es clave escoger la opción de menor riesgo según las características de nuestro paciente, y que cuando las dos opciones parezcan similares, sea valorada la opinión del paciente.

En los últimos años se está evaluando además el riesgo que añade las características de la placa carotídea y su vulnerabilidad más allá del grado de estenosis. Algunos estudios han demostrado la importancia de algunos marcadores de riesgo complementarios que pueden identificar a aquellos pacientes a riesgo de recurrencia precoz incluso en subgrupos que eran controvertidos en los ensayos clínicos de endarterectomía²⁰. No obstante, se desconoce si algunos de estos marcadores de vulnerabilidad complementarios serían útiles para discriminar qué pacientes se benefician más de una técnica o de la otra.

Como describe el grupo de White y cols¹³, ha habido una mejora en los resultados tanto de la endarterectomía como del *stent* carotídeo a lo largo de los años. La **ilustración central** de la revisión de JACC¹³ nos muestra un descenso en la incidencia de ictus y muerte perioperatorias en un período de 50 años para la endarterectomía y de 20 años para el *stent* carotídeo. La mejora de resultados en el *stent* se justifica además de por la mejor selección de los candidatos, por los avances técnicos significativos y las nuevas técnicas, abordajes y dispositivos de los que disponemos.

La revascularización carotídea requiere manos expertas y centros de amplia experiencia. Como se comenta en el reciente trabajo de JACC¹³, en el estudio ICSS²¹ se suspendió a dos intervencionistas inexpertos que tras la colocación de 11 *stents*, tuvieron una tasa de ictus mayor o muerte del 45%. Estos datos se incluyeron en el análisis, y suponían el 10% de los ictus mayores del estudio. Las sociedades actualmente han publicado recomendaciones en cuanto a volumen de pacientes y resultados que acrediten centros y profesionales en la colocación de *stent* carotídeo²².

En conclusión, parece que la pregunta que tenemos que hacernos como clínicos no es cuál es la mejor técnica para una estenosis carotídea, sino cuál es la mejor técnica para cada paciente. Probablemente debamos individualizar las indicaciones caso a caso y centro a centro. Tal y como concluyen White y cols¹³, esto requiere protocolizar los procesos diagnósticos, formar equipos multidisciplinares en los centros con capacidad para asumir esta patología y monitorizar los resultados y las complicaciones en cada hospital.

Mirando al futuro, es muy probable que tanto las técnicas de *stent* carotídeo como de endarterectomía, así como los procesos anestésicos relacionados y los tratamientos médicos, mejoren en los próximos años y esto se traduzca en tasas inferiores de ictus a largo plazo. Lo que está por ver es si una de las dos técnicas o incluso el tratamiento médico, despuntarán de forma diferencial en la reducción de ictus. Hasta entonces, individualizar caso a caso teniendo en cuenta la evidencia actual y tomar las decisiones de forma multidisciplinar son la mejor garantía para optimizar los resultados de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. www.escardio.org/static_file/.../EU-Cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
2. Royal College of Physicians National Sentinel Stroke Clinical Audit 2010 Round 7. Public Report for England, Wales and Northern Ireland. Prepared on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party May 2011; p. 43.
3. Ay H, Arsava EM, Andberg G, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke* 2014;45:3589e96.
4. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, et al. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke* 2012;43:1818e23.
5. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789e94.
6. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a metaanalysis. *Stroke* 2003;34:2475e81.
7. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, et al. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418e26.
8. Brown DL, Levine DA, Albright K, et al. American Heart Association Stroke Council. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2021 Jul;52(7):e468-e479.
9. Ali F, AbuRahma MD, Efthymios D, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *Journal of Vascular Surgery*, 2022-01-01, Volumen 75, Número 1, Páginas 4S-22S
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1991;337:1235e43.
11. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445e53.
12. Naylor AR, Ricco B, de Borst GJ, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3-81.
13. White CJ, Brott TG, Gray WA et al. Carotid Artery Stenting: JACC State-of-the-Art Review. *JACC* 2022 Jul; 80 (2): 155-170.
14. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021-1031.
15. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *NEJM* 2016;374:1011e20.
16. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493e501.
17. MacDonald S, Lee R, Williams R, et al. Towards safer carotid artery stenting. A scoring system for anatomic suitability. *Stroke* 2009;40:1698e703
18. Bonati LH, Ederle J, Dobson J, et al. CAVATAS Investigators. Length of carotid stenosis predicts peri-procedural stroke or death and restenosis in patients randomized to endovascular treatment or endarterectomy. *Int J Stroke* 2014;9:297e305.
19. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, et al. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016;63:851e7.
20. Camps-Renom P, McCabe J, Martí-Fàbregas J, et al. Association of Plaque Inflammation With Stroke Recurrence in Patients With Unproven Benefit From Carotid Revascularization. *Neurology* 2022 Jul 12;99(2):e109-e118
21. ICCS International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-997.
22. Aronow HD, Collins TJ, Gray WA, et al. SCAI/SVM expert consensus statement on carotid stenting: Training and credentialing for carotid stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(2): 188-199.