

Universidad de Huelva

Departamento de Ciencias Integradas



Avances clínicos para el tratamiento en la patología cardiovascular

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

Andrea Sigismondi

Fecha de lectura: 23 de mayo de 2024

Bajo la dirección del doctor:

Francisco Navarro Roldán

Huelva, 2024



Universidad de Huelva

**Departamento de Ciencias Integradas
Facultad de Ciencias Experimentales**



AVANCES CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:**

Andrea Sigismondi

Fecha de lectura:

Bajo la dirección del

Prof. Dr.: Francisco Navarro Roldán

Huelva, 2024



AVANCES CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Presentada por:
Andrea Sigismondi

Director:
Prof. Dr. Francisco Navarro Roldán

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad de Huelva

2024

INDICE

1.- Resumen general/Summary.....	7
2.- Introducción.....	11
3.- Objetivos general y ecundarios.....	21
4.- Metodología de la investigación.....	25
5.- CAPITULO I: Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo.....	27
6.- CAPITULO II: Transfemoral TAVR at Hospitals Without On-Site Cardiac Surgery Department in Spain: A Multicenter Registry	43
7.- CAPITULO III: Angioplastia pulmonar en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Un último pero eficaz recurso.....	57
8.-CAPITULO IV: Una forma más fisiológica de sustituir el marcapasos cardíaco: eficacia y seguridad de una técnica que restablece el ritmo cardíaco por la vía natural de la conducción eléctrica cardiaca	63
9.- CAPITULO V: Impacto de sacubitrilo/valsartán en la indicación de desfibrilador y remodelado ventricular izquierdo: datos de la vida real.....	73
10.- Conclusiones.....	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
ANEXOS	
Anexo I. Índice de tablas.....	101
Anexo II. Índice de Figuras	103
Anexo III. Artículos publicados de ésta Tesis.....	105
Anexo IV. Indicios de calidad de los artículos.....	153

Resumen general

La medicina es una ciencia en rápida evolución y tiene fundamento, en el mundo occidental, sobre la así llamada “evidencia científica”, de modo que se utilizan solo los medicamentos y las técnicas que demuestren eficacia y seguridad estadísticamente significativas. La cardiología es una especialidad médica en la cual la presión para el desarrollo de nuevos fármacos y procedimientos es especialmente fuerte, dado que las patologías cardiovasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en el mundo, y los nuevos avances en este campo afectan a una amplia parte de la población general (McMurray JJ, 1998).

Además, en cardiología hay varias subespecialidades, que representan el nivel más avanzado de conocimientos en esa específica parte de las patologías cardiovasculares. Estas subespecialidades cardiológicas suelen ser: la **cardiología clínica**, que centra sus esfuerzos en el paciente, como pieza central de todo acto médico, y busca además fortalecer los puentes de unión con la Atención Primaria para que la continuidad asistencial favorezca su calidad de vida y su esperanza de vida; la hemodinámica y cardiología intervencionista, cuyos profesionales se dedican o tienen interés en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, empleando técnicas de abordaje endovascular mediante catéter; la aritmología tiene un interés e implicación especial con el ritmo y las arritmias cardíacas; por último la sección de insuficiencia cardíaca se ocupa de la salud cardiovascular en el ámbito de la insuficiencia cardíaca.

La presente tesis doctoral, se enmarca en un proyecto de investigación que analiza los efectos de las últimas técnicas y los últimos medicamentos sobre outcomes cardiológicos como reducción de eventos, supervivencia, mejoría de la calidad de vida. Eso ha requerido analizar diferentes técnicas cardiológicas y suministrar diferentes medicamentos.

Los proyectos de investigación que han servido de base para desarrollar esta tesis doctoral han sido aprobados por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, España, y registrado con el apoyo de la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS). Para este proyecto se estableció una colaboración entre la Universidad de Huelva y los tres hospitales de la provincia de Huelva, el Hospital Universitario Juan Ramón

Jiménez, el Hospital Comarcal Infanta Elena y el Hospital General de Riotinto. En un estudio se incluyeron además otros hospitales españoles: Hospital Hospitalario Universitario de Albacete, Hospital del Mar de Barcelona, Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla, Hospital Fundación de Alcorcón de Madrid, Hospital Universitario General Yagüe de Burgos, Complejo hospitalario de Torrecárdenas de Almería, Complejo hospitalario de Jaén, Hospital Joan XXIII de Tarragona, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Para concluir, señalar que el hilo que une toda esta investigación es la innovación en cardiología. Contribuir a la difusión de estos nuevos medicamentos y técnicas puede representar un cambio radical en la calidad y duración de vida de la población con enfermedad cardiovascular. Nuestra investigación indica que estas nuevas técnicas son más efectivas y seguras que los métodos tradicionales.

Summary

Medicine is a rapidly evolving science and is based, in the Western world, on the so-called "scientific evidence", so that only drugs and techniques that demonstrate statistically significant efficacy and safety are used. Cardiology is a medical specialty in which the pressure for the development of new drugs and procedures is especially strong, given that cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality and morbidity in the world, and new advances in this field affect a large part of the general population (McMurray JJ, 1998).

In addition, in cardiology there are several subspecialties, which represent the most advanced level of knowledge in that specific part of cardiovascular pathologies. These cardiological subspecialties are usually: clinical cardiology, which focuses its efforts on the patient, as the central piece of all medical acts, and also seeks to strengthen the bridges of union with Primary Care so that the continuity of care favors their quality of life and life expectancy; hemodynamics and interventional cardiology, whose professionals are dedicated or have an interest in the diagnosis and treatment of cardiovascular disease, using endovascular approach techniques by catheter; arrhythmology has a special interest and involvement with rhythm and cardiac arrhythmias; finally, the heart failure section deals with cardiovascular health in the field of heart failure.

This doctoral thesis is part of a research project that analyzes the effects of the latest techniques and the latest drugs on cardiac outcomes such as reduction

of events, survival, improvement of quality of life. This has required analyzing different cardiological techniques and administering different drugs.

The research projects that have served as the basis for developing this doctoral thesis have been approved by the Coordinating Committee of Ethics of Biomedical Research of Andalusia, Spain, and registered with the support of the Andalusian Beturia Foundation for Health Research (FABIS). For this project, a collaboration was established between the University of Huelva and the three hospitals in the province of Huelva, the Juan Ramón Jiménez University Hospital, the Infanta Elena Regional Hospital and the Riotinto General Hospital. In one study, other Spanish hospitals were also included: Albacete University Hospital, Mar Hospital in Barcelona, Virgen de Valme University Hospital in Seville, Alcorcón Foundation Hospital in Madrid, General Yagüe University Hospital in Burgos, Torrecárdenas hospital complex in Almería, Jaén hospital complex, Joan XXIII Hospital in Tarragona, Insular University Hospital of Gran Canaria.

To conclude, it's worth pointing out that the thread that ties this entire research together is innovation in cardiology. Contributing to the dissemination of these new drugs and techniques may represent a radical change in their quality and duration of life for the population with cardiovascular disease. Our research indicates that these new techniques are more effective and safer than traditional methods.

Artículos

Los contenidos y los trabajos científicos relacionados con los capítulos III, IV y V, debido a restricciones relativas a derechos de autor, han sido retirados de la tesis.

En sustitución de los documentos ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace al texto completo y resumen.

- Sigismondi, A., Gómez Menchero, A., Morgado García De Polavieja, J., Manovel Sánchez, A., Roa Garrido, J., & Díaz Fernández, J. F. (2019). Angioplastia pulmonar en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Un último pero eficaz recurso. In REC: CardioClinics (Vol. 54, Issue 1, pp. 57–59). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2018.12.008>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2018.12.008>

- Sigismondi, A., Moraleda-Salas M.T., Moríña Vázquez, P., Fernández-Gómez, J.M., Arce-León, A., Venegas-Gamero, J., Díaz Fernández, F. A more physiological way to substitute the cardiac pacemaker: effectiveness and security of a technique that restores the heart rhythm via the natural pathway of electrical cardiac conduction. Preslia Journal 2021.

Resumen:

Introducción: Los beneficios de la Estimulación Permanente del Haz de His (p-HBP) residen en una contracción ventricular fisiológica. El desarrollo de herramientas específicas que han hecho más fácil y rápido el implante del marcapasos en His abre la perspectiva de un uso más generalizado de esta técnica: nuestro objetivo era comprobar su fiabilidad a largo plazo.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo que incluye pacientes sometidos a p-HBP con seguimiento de 12 meses. Analizamos: tasa de éxito del implante, umbrales en el seguimiento y complicaciones relacionadas con el implante de marcapasos al inicio ya los 12 meses, incluidas las tasas de mortalidad.

Resultados: 72 pacientes (mediana de edad, 73 (69-82) años) con indicación de marcapasos permanente, en los que se optó por el implante de p-HBP como primera opción. En el 21,1% se indicó p-HBP con el fin de terapia de resincronización cardíaca, según las guías de insuficiencia cardíaca. La tasa de éxito del implante fue del 81,9 % (n=59), con una mediana de tiempo de fluoroscopia de 6,5 (3,4-13,5) minutos. El umbral de His agudo medio fue de 1,5 (1-2) voltios, a las 24 horas de 1,25 (0,75-1,75) voltios y después de 12 meses de 1,75 (1-2,25) voltios. En el seguimiento registramos

pérdida de captura en 5 casos (8,4%), con umbrales aceptables en 54 casos (91,6%). La tasa de mortalidad total en el seguimiento fue del 4,2% (3 pacientes), por causas no relacionadas con el implante de marcapasos.

Conclusiones: La p-HBP es una técnica factible y segura en un alto porcentaje de pacientes, con tiempos de fluoroscopia razonables, umbrales de estimulación aceptables en forma aguda y al año de seguimiento. Nuestros resultados, aunque obtenidos en una muestra pequeña, parecen prometedores para la difusión de esta técnica.

-Morgado García-Polavieja, J. I., Sigismondi, A., Ortiz Cruces, S., Gálvez Ríos, E., López Aguilar, J. R., Manovel Sánchez, A. J., López Suárez, A., & Díaz Fernández, J. F. (2022). Impact of sacubitril/valsartan on the indication for defibrillator and left ventricular remodeling: real life data. In REC: CardioClinics (Vol. 57, Issue 3, pp. 172–181). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.12.005>

Resumen:

Introduction and objective

The use of sacubitril/valsartan (SV) has shown a reduction in mortality compared to enalapril, in addition to achieving an improvement in left ventricular remodeling. There is ample evidence of its use in real life. However, there are no clinical trials that show a reduction in the indication for implantable cardioverter defibrillator (ICD) after its use.

Methods

Prospective real-life study of patients with heart failure and reduced ejection fraction treated with SV, starting in the outpatient phase or during hospitalization. An analysis of individual and combined endpoints for efficacy and safety is carried out, including the change of indication of ICD with the use of SV.

Results

After 12 months, a clear reduction in the indication for ICD was achieved, an improvement in left ventricular remodeling, a reduction in natriuretic peptides, and a reduction in readmissions for heart failure. In addition, showing clear safety and a low rate of drug discontinuation (6%).

Conclusions

The results of this real-life study achieved a combined endpoint of efficacy in 88.3% of patients, demonstrating the safety of SV. On the other hand, the indication for ICD is drastically reduced, so the moment to indicate an ICD should be clarified through clinical trials.

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.12.005>

Introducción

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente con repercusión clínica y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares y su prevalencia aumenta con la edad (Glazer NL, 2007). Así mientras que sólo el 1 % de sujetos con FA tienen menos de 60 años, con más de 80 la padece 1/3 de la población (Waldo AL, 2005). Además, la FA se asocia tanto a factores de riesgo cardiovascular ligados al estilo de vida (obesidad, sedentarismo, hipertensión, diabetes, síndrome de apnea/hipopnea del sueño), como a las enfermedades establecidas de origen cardíaco, pulmonar o renal. La incidencia de la FA es mayor en varones que en mujeres, y en poblaciones de países desarrollados (Glazer NL, 2007). El envejecimiento progresivo de la población, la mayor supervivencia de los pacientes portadores de cardiopatía, el aumento de los factores de riesgo de desarrollo de la FA (especialmente la obesidad) están contribuyendo a un incremento progresivo de la FA, de manera que es previsible que la prevalencia de la FA se duplique en España en las próximas décadas (Anguita Sanchez M, 2015).

Tradicionalmente se ha definido la FA No Valvular (FANV) como aquella en ausencia de enfermedad valvular reumática (principalmente estenosis mitral) y prótesis valvular cardíaca mecánica. Recientemente ha desaparecido de las guías europeas el término «FA no valvular», que era evidentemente confuso, y los sustituye otro, «FA en pacientes con estenosis mitral o prótesis mecánicas», que se refiere a aquellos sujetos en los que la anticoagulación oral crónica ha de hacerse exclusivamente con fármacos antagonistas de la vitamina K. La aparición de esta arritmia es habitualmente el resultado de la acción conjunta de diferentes factores y condiciones que predisponen a la misma. La cardiopatía hipertensiva (incrementa el riesgo 1,42 veces) y la enfermedad coronaria son las afecciones crónicas cardiovasculares que más frecuentemente se relacionan con el desarrollo de FA en los países desarrollados (Kirchhof P, 2016). La FA

es el resultado final de la aparición de una serie de anomalías eléctricas o estructurales de las aurículas, que alteran la formación o la conducción de los impulsos eléctricos en las mismas. Por ello, la FA es la vía final común, la expresión fenotípica de la acción una gama muy amplia de anormalidades cuyos mecanismos de acción a menudo no están completamente definidos (Kirchhof P, 2016).

Funcionalmente la FA se caracteriza por una activación caótica y no coordinada de las aurículas que tiene como consecuencia la pérdida de su capacidad contráctil. La FA se asocia a un incremento ajustado de la mortalidad de 2 veces en mujeres y 1,5 en varones. Las causas de muerte directamente relacionadas con la FA incluyen el ictus, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita.

Se estima que entre el 20-30 % de los ictus son debidos a FA; en muchos de estos sujetos es la primera manifestación clínica de la FA (FA silente). Datos epidemiológicos clásicos de la era “prefibrinolítica” mostraron que el ictus isquémico asociado a FA es más grave es decir que presenta una mayor mortalidad a corto y medio plazo, mayor tasa de recurrencias y peor resultado funcional (Ogilvie IM 2010). Aproximadamente un tercio de los sujetos con FA presentan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La FA puede producir o agravar una disfunción sistólica ya existente, pero también desencadenar IC en sujetos con fracción eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada. Cada vez existe más evidencia que vincula la FA con el desarrollo del deterioro cognitivo. De hecho, las lesiones isquémicas en la sustancia blanca del encéfalo son significativamente más frecuentes en sujetos con FA. Finalmente, la calidad de vida (ajustada por edad y comorbilidades) de los individuos con FA es significativamente peor, con una incidencia de hospitalizaciones que oscila entre el 10-40 % al año (Lewis WR, 2009).

Los fármacos Anti-Vitamina K (AVK) han sido utilizados de forma rutinaria para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA durante décadas. Aunque los AVK se han demostrado efectivos en la reducción de ictus isquémicos en múltiples

ensayos clínicos aleatorizados, existen diversas razones que han condicionado su infrautilización: el estrecho rango terapéutico, las interacciones con fármacos y alimentos, y la exigencia de una estrecha monitorización periódica del índice internacional normalizado (INR). A su vez, en estudios a nivel nacional, se ha documentado un escaso control de la anticoagulación con AVK y su posible asociación a factores como enfermedad renal, toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, falta de tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina, sexo femenino, diabetes mellitus, hábitos dietéticos y polimedicación. En estos estudios nacionales se ha evidenciado un mal control de los niveles de anticoagulación variable desde un 39.4% hasta un 47.3% de los pacientes según el tiempo de rango terapéutico (TRT) calculado mediante la fórmula de Rosendaal (Barrios V, 2015).

Durante los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevos fármacos Anticoagulantes Directos (ACDs) que actúan inhibiendo la trombina o el factor Xa de la coagulación. Estas moléculas ofrecen una ventaja potencial frente a los AVK ya que disponen de un perfil farmacológico más predecible, una toma diaria fija, menos interacciones farmacológicas y alimentarias. En sus diferentes ensayos clínicos pivótales y posteriormente en grandes registros en vida real han demostrado al menos igual seguridad y eficacia frente a los AVK para la prevención de Ictus y tromboembolismo sistémico, datos que han sido confirmados en recientes metaanálisis. Los resultados parecen de todas formas diferir dependiendo de las áreas geográficas.

Por otro lado, la estenosis aórtica (EAo) es una patología muy frecuente que afecta al 2-7 % de la población mayor de 65 años, con una clara asociación con la edad (1,3 % en el grupo de edad de 60-69 años, 4 % entre 70-80 años y al 10 % de los pacientes mayores de 80 años). Sin embargo, la afectación valvular aórtica con engrosamiento o calcificación, pero sin estenosis (esclerosis valvular) es mucho más frecuente, afectando al 30 % de la población (10 % entre los 50-60 años, 42 % por

encima de 80 años) con una tasa de progresión a estenosis aórtica clínica en torno al 2 % anual.

La etiología de la EAo se ha dividido clásicamente en congénita, reumática y degenerativa. Hoy en día se considera que existen muchos nexos comunes entre la estenosis aórtica y la aterosclerosis, siendo el proceso final, como en otros territorios vasculares, la rigidez y la calcificación, en este caso a nivel valvular. En los pacientes con estenosis aórtica calcificada mayores de 70-75 años la válvula suele ser tricúspide y el proceso es degenerativo o senil mientras que en los pacientes < 65-70 años, la válvula suele ser bicúspide, alteración congénita que predispone a una disfunción más precoz (Baumgartner H, 2017). En consecuencia, el diagnóstico de la estenosis aórtica es inicialmente clínico.

Además, la estenosis aórtica puede permanecer asintomática con un periodo de latencia que puede prolongarse durante varios años. No obstante, cuando se inician los síntomas —típicamente angina, síncope o disnea de esfuerzo— la supervivencia se reduce drásticamente y se estima en 5, 3 y 2 años respectivamente.

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) se considera para pacientes inoperables o con mayor riesgo quirúrgico, según las guías de práctica clínica vigentes y los documentos de consenso de expertos. Tanto en la guía americana como en la europea, la valoración del “Heart Team” aparece como una recomendación de clase I. En el caso de pacientes de alto riesgo o inoperables, el papel del “Heart Team” está claramente a favor del TAVI, con considerable consenso. En el caso de pacientes de bajo riesgo o jóvenes, la decisión puede ser más difícil, siendo muy importante la interacción entre los miembros del “Heart Team” (Baumgartner H, 2017). Es por eso que apoyamos la idea de la necesidad de tal evaluación en todos los pacientes (Roa Garrido J, 2018).

Entre las complicaciones más frecuentes del implante de TAVI destaca la necesidad de la implantación “periprocedimiento” de un marcapasos por bloqueo avanzado permanente (Ferreira, 2010), de todas formas esta complicación no parece

afectar negativamente los resultados clínicos entre los pacientes sometidos a TAVI transfemoral (Buellesfeld L, 2012). Por otro lado, las guías establecen que la TAVI solo debe realizarse en hospitales con cirugía cardíaca *in situ*, pero con un bajo nivel de evidencia, incluso si con la difusión de la técnica se han reducido drásticamente las complicaciones que requieren conversión a cirugía cardíaca abierta. De hecho, no se ha reportado más del 1% de las complicaciones intraprocedimiento según algunos registros recientes (Mack MJ 2013; Walther T, 2015).

Recientemente, se han publicado series europeas sobre TAVI en centros sin Cirugía Cardíaca (CS) *in situ* con resultados aceptables. 1332 de 17919 (7,4%) pacientes del registro alemán de garantía de calidad del reemplazo de la válvula aórtica (AQUA) (Eggebrecht H, 2016) y 290 de 1822 (15,9%) del registro austriaco TAVI (Eggebrecht H 2014) se sometieron a TAVI en hospitales sin servicio de CS *in situ*. Además, se ha publicado otra experiencia de un solo centro alemán (Gafoor S, 2015). Aunque los pacientes de los centros sin SC eran de mayor edad y de mayor riesgo perioperatorio, no hubo diferencias en las complicaciones mayores o la mortalidad intrahospitalaria, lo que sugiere la viabilidad de estos programas de TAVI.

En cuanto a España La tasa de TAVI va en aumento, pero sigue siendo menor con respecto a otros países europeos ya que existe una dishomogeneidad en el acceso de los pacientes a TAVI en nuestro país, debido a las diferencias regionales en el sistema sanitario. En el hospital de referencia con servicio de CS *in situ*, existe una demanda creciente de TAVI, provocando tiempos de espera prolongados, en ocasiones excesivos para el estado clínico de los pacientes. Además, existe una dispersión geográfica de la población con respecto a estos centros. Dadas estas premisas, proponemos un análisis de la seguridad y viabilidad del TAVI en centros sin cirugía cardíaca *in situ*, pero con cirugía vascular *in situ* y centro cardioquirúrgico de referencia a menos de 90 km.

El aumento en la expectativa de vida en las últimas décadas, así como el avance en opciones terapéuticas, ha incrementado la tasa de implantes de marcapasos

especialmente en pacientes de edad avanzada, en los que la prevalencia de trastornos del sistema de conducción es elevada. Según el último informe del Registro Nacional, en España se implantaron en el 2016 un total de 39.217 dispositivos de estimulación cardíaca, lo que arroja una tasa de 820/millón de habitantes, con una edad media al implante de 77,8 años.

En otro orden de cosas, debemos destacar que los avances en tecnología de los marcapasos y su amplia utilización ha hecho que el mundo de la estimulación cardíaca adquiera una creciente complejidad.

Desde hace tiempo son conocidos los beneficios de la estimulación permanente del haz de His en pacientes con indicación de marcapasos, ya que, mediante la captura directa del sistema específico de conducción, consigue una contracción ventricular fisiológica, evitando el deterioro a largo plazo de la función ventricular (Barba-Pichardo, 2010). La técnica presenta unas limitaciones que han impedido su uso generalizado y que la han hecho poco reproducible y sólo realizable en laboratorios de electrofisiología con alta experiencia en estimulación cardíaca. Desde su inicio la técnica se ha realizado utilizando electrodos de fijación activa convencionales y guías con curvas adaptadas que permitían mapear y registrar el electrograma del His, para posteriormente intentar la fijación del electrodo sin un soporte específico (Moriña-Vázquez P, 2001). De este modo, el éxito agudo del implante no era superior al 50%, con alta dificultad para realización de todos los pasos, y a costa de un alto tiempo de procedimiento y de exploración.

Debemos señalar que en los principios de aplicación de esta técnica se tenían dudas sobre la estimulación parahisiana con respecto a la convencional, por falta de evidencia científica sobre sus efectos beneficiosos su hemodinámica y clínica de los pacientes como se había demostrado por la estimulación hisiana. La estimulación parahisiana resultaba de hecho de más fácil extensión a la práctica clínica diaria con respecto a la hisiana considerada más complicada (Garrote JA, 2006).

Sucesivamente se ha demostrado que la estimulación hisiana permanente era factible y segura en una gran población del mundo real que requería marcapasos permanentes. Este tipo de estimulación se asoció con una reducción en el criterio de valoración combinado de muerte, insuficiencia cardíaca y necesidad de implantar un marcapaso con resincronización en comparación con la estimulación tradicional en pacientes que requerían marcapasos permanentes (Abdelrahman M, 2018). También en el contexto de la insuficiencia cardíaca con indicación a la resincronización se había estudiado la estimulación en His como alternativa a la estimulación bi-ventricular tradicional (Barba-Pichardo R, 2013) y recientemente se ha demostrado que la estimulación en His ofrece una mejor resincronización ventricular y una mayor mejora en los parámetros hemodinámicos que la estimulación bi-ventricular tradicional (Ahran D, 2018). El seguimiento de los sistemas de marcapasos para la estimulación del haz de His también puede ser complejo. Esto se relaciona con la medición del umbral ventricular en la que puede ser difícil distinguir entre estimulación Hisiana selectiva y pérdida de captura con pseudofusión ya que, por definición, los complejos QRS intrínsecos y los estimulados selectivamente a través del haz de His parecen idénticos (Israel CW, 2020)

Recientemente, se han desarrollado herramientas específicas para tal fin, que pueden facilitar la realización de la técnica. Fundamentalmente se trata de vainas preformadas que facilitan la localización del electrograma de His y la fijación del electrodo (Vijayaraman, 2018).

Por otro lado, dentro de la enumeración de EC, encontramos la hipertensión pulmonar (HP), que es una enfermedad compleja caracterizada por la elevación constante de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP). La definición más comúnmente utilizada de HP en la actualidad es un PMAP ≥ 25 mm Hg en reposo, obtenida mediante un cateterismo del lado derecho del corazón. Estudios más recientes (Galiè, 2015) sugieren que la PMAP para considerarse HP debe ser >20 mm Hg en

reposo, pero esta definición aún no ha sido incorporada a las guías de manejo actuales. Tradicionalmente, también se utilizaba la definición de una PMAP ≥ 30 mm Hg durante el ejercicio; esta, sin embargo, ha caído en desuso por falta de evidencia para sustentarla.

Dentro de los distintos grupos de HP se clasifica la Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEC). Se ha descrito que en pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, entre el 0.56-3.2% progresará a HTPTEC. El TEP no provocado, así como el TEP recurrente, son importantes factores de riesgo en el desarrollo de HTPTEC. Se piensa que el mecanismo por el cual se desarrolla la HTPTEC es mediante el remodelado de los eritrocitos y la fibrina, contenidos en el trombo, en tejido cicatricial endotelializado que lleva a la obstrucción progresiva y crónica del sistema arterial pulmonar (con formación de anillos, redes fibrosas, etc.), con aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), hipertensión pulmonar y eventual falla cardíaca derecha (Kim NH, 2013).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la insuficiencia cardíaca (IC) se puede definir como la incapacidad del corazón de bombear el volumen de sangre necesario para cubrir las necesidades metabólicas de los diferentes órganos y sistemas.

Las guías europeas abordan su definición desde un punto de vista más clínico. Determinan que es un síndrome caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga) que puede ir acompañado de signos (como edema periférico, crepitantes pulmonares o presión venosa yugular elevada). Este cuadro clínico es la expresión de alguna anomalía cardíaca estructural o funcional que compromete la eyección y/o el llenado ventricular, provocando una elevación de las presiones intracardíacas.

Se ha demostrado que la angioplastia pulmonar mejora los síntomas subjetivos y las variables objetivas, incluida la hemodinámica pulmonar y puede ser una estrategia

terapéutica prometedora para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Kataoka M, 2012)

Según la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo se diferencian tres tipos de IC. IC con FE reducida (ICFER) cuando la FE es $< 40\%$. IC con FE preservada (ICFEp) cuando la FE $> 50\%$ y la IC con FE moderadamente reducida (ICFEmr) cuando la FE se encuentra entre el 40 y el 50 %. Los principales objetivos del tratamiento farmacológico en los pacientes con IC-FER son reducir la morbilidad (mejorar el estado clínico y la capacidad funcional y reducir los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias) y la mortalidad.

En los últimos años los objetivos de la prevención de las hospitalizaciones por IC y la mejora de la capacidad funcional han cobrado una mayor relevancia en el manejo de estos pacientes, por lo que constituyen en la actualidad objetivos terapéuticos de primera línea en dichos pacientes. En cuanto a los distintos grupos terapéuticos de los que se dispone, es bien conocido que los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARAII, ARM) y los betabloqueantes mejoran la supervivencia de los pacientes con IC-FER, por lo que se recomienda su uso en todos los pacientes con IC-FER, salvo en caso de contraindicación o intolerancia. En caso de disfunción isquémica del ventrículo izquierdo se ha demostrado un beneficio sostenido en la supervivencia a 8 años con el tratamiento primario con desfibrilador automático implantable (Goldenberg I, 2010).

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo compuesto, que combina un ARAII (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) (Novartis 2015). El Sacubitril-Valsartan fue superior al Enalapril en la reducción tanto de las muertes cardíacas súbitas como de las muertes por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, que representaron la mayoría de las muertes cardiovasculares (Desai AS, 2015). También se ha demostrado la reducción de las arritmias ventriculares y las descargas

apropiadas del desfibrilador en pacientes con fracción de eyección reducida en comparación con los inhibidores tradicionales de la angiotensina (De Diego C, 2017).

OBJETIVOS GENERAL Y SECUNDARIOS

Para el desarrollo de la presente tesis doctoral nos hemos planteado estudiar tanto los medicamentos más novedosos, como las técnicas más relevantes para el tratamiento clínico de la patología cardiovascular en sus diferentes disciplinas, y analizar los efectos de su aplicación en la práctica clínica hospitalaria.

Para abordar este objetivo general, hemos planteado los siguientes objetivos secundarios, a los cuales hemos dado respuesta en las diferentes publicaciones científicas que constituyen la presente tesis doctoral y por lo cual hemos escogido el Modelo por Compendios de Publicaciones.

- a) Estudiar la implicación de la anticoagulación oral con los fármacos antivitamina K o con los anticoagulantes directos en los efectos cardiovasculares adversos mayores.
- b) Realizar un registro multicéntrico de los casos de reemplazo de válvula aórtica por cateterismo transfemoral, en hospitales sin servicio de cirugía cardíaca presencial en España.
- c) Valoración del empleo de angioplastia pulmonar en pacientes de edad avanzada o alto riesgo quirúrgico con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- d) Analizar la eficacia y seguridad de la técnica que permite el implante de un marcapasos en el Haz de His mediante el seguimiento a largo plazo (12 meses) de pacientes con indicación a implante de marcapaso definitivo.
- e) Analizar la eficacia y seguridad de la administración de sacubitrilo/valsartan en la indicación de desfibrilador automático implantable.

En la cardiología clínica hemos estudiado la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes que sufren de fibrilación auricular, patología que afecta a una amplia población, que necesita la toma de por vida de fármacos anticoagulantes para prevenir enfermedades tromboembólicas devastadoras como el

ictus, pero exponiéndose al riesgo de hemorragias que estos medicamentos tienen entre sus efectos colaterales más importantes.

En la cardiología intervencionista hemos valorado una técnica que promete de cambiar de forma radical el abordaje a la patología valvular aórtica, especialmente en aquellas poblaciones que no pueden someterse a la cirugía tradicional. Se trata de la **Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR)**, una técnica mínimamente invasiva que permite la sustitución de la válvula aórtica sin necesidad de esternotomía y cirugía cardiaca. Hemos estudiado si esta técnica tan prometedora se puede aplicar también en centros hospitalarios que no tengan especialistas de cirugía cardiaca, y lo hemos valorado con un estudio que ha involucrado a los hospitales principales de este tipo de toda España.

En lo referente a la arritmología también hemos estudiado una técnica innovadora que permite la estimulación cardiaca mediada por marcapasos, de una forma más fisiológica y menos dañina por el corazón. Los beneficios de la estimulación por marcapasos permanente en el haz de His (p-HBP) que residen en una contracción ventricular fisiológica. El desarrollo de herramientas específicas que han facilitado y agilizado la implantación del electrodo de estimulación en His abre la perspectiva de un uso más generalizado de esta técnica: nuestro objetivo era conocer su fiabilidad a largo plazo, por lo que seguimos la historia clínica de los pacientes durante un año.

Dentro de la cardiología intervencionista, hemos estudiado un procedimiento hemodinámico que permite remover los trombos de las arterias pulmonares, que provocan la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. También en este caso se trata de una técnica novedosa y todavía aplicada en pocos centros en el mundo (Ogawa A, 2018).

En el campo de la insuficiencia cardiaca, hemos estudiado la eficacia y seguridad de una nueva molécula, el sacubitril, que junto a una molécula ya conocida, el valsartan, promete mejorar de forma importante la función del corazón en los casos en que, por

varias patologías, resultaba disminuida de forma significativa, mejorando el pronóstico de personas que con anterioridad en la mayoría de los casos necesitaban un trasplante cardíaco o no podían curarse.

En conclusión, el hilo que une todas estas investigaciones es la innovación en cardiología tanto quirúrgica como farmacológicamente. Nuestros resultados demuestran que estas nuevas técnicas son más eficaces y seguras que las técnicas tradicionales, por lo que contribuir en la difusión de los fármacos y técnicas descritos, puede representar para la población con enfermedad cardiovascular un cambio radical en su calidad y duración de vida.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Por el cumplimiento de los objetivos antes implicados, hemos llevado a cabo la siguiente metodología que exponemos de forma general y que será especificada en los capítulos.

Los estudios diseñados fueron estudios de cohorte prospectivos, observacionales, multicéntricos. Recogimos en total de 936 pacientes consecutivos en 13 centros diferentes en 5 diferentes regiones de España. Se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos y se realizó un seguimiento clínico prospectivo a 18 meses. Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher (si los valores esperados en las celdas eran <5). Las variables continuas se presentan en forma de media $\pm$ desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables continuas que no presentaban una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. En el caso de distribuciones asimétricas se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann Whitney). El análisis multivariado fue a base de regresión logística y se empleó el test de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de mortalidad en el seguimiento. Los modelos multivariados se aplicaron utilizando las variables seleccionadas que estadísticamente estaban asociadas en el análisis univariado. La curva ROC (*“receiver operating characteristic”*), se empleó para determinar el valor predictivo del modelo obtenido en el estudio multivariado de regresión logística. Para evaluar diferencias entre el grupo AVK y ACDs, así como entre el grupo con INR bien controlado y mal controlado, se utilizó un modelo de riesgos proporcional con regresión de Cox para el análisis de eventos adversos en el seguimiento (presentados como razones de riesgo (HR) con sus intervalos de confianza).

Finalmente, la probabilidad de supervivencia y eventos en el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier, utilizándose la prueba *log rank* de

Mantel para comparar las curvas de supervivencia entre subgrupos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo

CAPITULO I: Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo.

Patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with antivitamin K or direct anticoagulants: patient profile and long-term effects.

El estudio que se presenta a continuación ha sido publicado con la siguiente referencia:

Andrea Sigismondi, Santiago J. Camacho-Freire, Javier León-Jiménez, Guillermo Isasti-Aizpurua, María D. García-Lizana, José I. Morgado-García de Polavieja, Francisco J. Caro-Fernández, Jessica Roa-Garrido, Francisco Navarro-Roldán, José F. Díaz-Fernández. Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo. Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):382-392. doi: 10.24875/ACM.19000023

BREVE SINOPSIS:

Introducción: La llegada de los anticoagulantes directos (ACD) ha supuesto un cambio en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV) en los últimos años. Los objetivos de este estudio son determinar el grado de control de la anticoagulación con antivitamina K (AVK) y su posible implicación en efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) y evaluar las diferencias entre el grupo en tratamiento con AVK respecto del grupo con ACD.

Pacientes y métodos: Estudio de cohorte prospectivo que incluyó a pacientes consecutivos diagnosticados con FANV valorados en el Servicio de Cardiología con un seguimiento de 18 meses. Se analizaron diferencias demográficas, clínicas y analíticas entre grupos, incluido el grado de control de la anticoagulación del grupo AVK y su posible relación con ECAM.

Resultados: Se incluyó a 273 pacientes: 46.5% tratados con AVK, 42.5% con ACD y 11% sin tratamiento anticoagulante. El control de la anticoagulación con AVK fue del 62.1%, sin diferencias en ECAM en función de control. El grupo ACD presentó menos ECAM que el grupo de AVK (13.4 vs. 4.3%; HR, 0.90; 0.83-0.98; p = 0.01), con una menor mortalidad cardiovascular (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; p = 0.01) y total (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; p < 0,01), aunque sin diferencias

significativas en eventos hemorrágicos (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$) ni isquémicos (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$).

Discusión: Los pacientes con AVK poseen un perfil clínico diferente en comparación con los que reciben ACD. El control de anticoagulación del grupo de AVK fue inadecuado en casi la mitad de los casos. El grupo de AVK presentó más ECAM que el grupo de ACD.

Palabras Clave: Fibrilación auricular no valvular. Antagonistas de la vitamina K. Anticoagulantes directos. Anticoagulación. Estudio REACOH

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares y su prevalencia aumenta con la edad. Tradicionalmente se ha definido FA No Valvular (FANV) como aquella en ausencia de enfermedad valvular reumática (estenosis mitral al menos moderada) y prótesis valvular cardíaca mecánica.

Los fármacos Anti-Vitamina K (AVK) han sido utilizados de forma rutinaria para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA durante décadas. Aunque los AVK se han demostrado efectivos en la reducción de ictus isquémicos en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, existen diversas razones que han condicionado su infrautilización: el estrecho rango terapéutico, las interacciones con fármacos y alimentos, y la exigencia de una estrecha monitorización periódica del INR. A su vez, en estudios a nivel nacional, se ha documentado un escaso control de la anticoagulación con AVK y su posible asociación a factores como enfermedad renal, toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, falta de tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina, sexo femenino, diabetes mellitus, hábitos dietéticos y polimedicación. En estos estudios nacionales se ha evidenciado un mal control de los niveles de anticoagulación que oscila entre un 39.4% hasta un 47.3% de

los pacientes, determinado mediante el Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) calculado mediante la fórmula de Rosendaal.

Durante los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevos fármacos Anticoagulantes Directos (ACDs) que actúan inhibiendo la trombina o el factor Xa. Estas moléculas ofrecen una ventaja potencial frente a AVK ya que disponen de un perfil farmacológico más predecible, una toma diaria fija, menos interacciones farmacológicas y alimentarias. En sus diferentes ensayos clínicos pivótales y posteriormente en grandes registros en vida real han demostrado al menos igual seguridad y eficacia frente a AVK para la prevención de Ictus y tromboembolismo sistémico, datos que han sido confirmados en recientes metanálisis. Sin embargo, estos resultados parecen diferir dependiendo de las áreas geográficas y población estudiada.

A la luz de la nueva evidencia, las guías de práctica clínica para el manejo de la FA Europea y Americana, proponen como primera opción el uso de un ACD en pacientes con FANV. Sin embargo, la implementación a la práctica clínica por parte de los profesionales en <<vida real>> es inferior a la esperada.

Nuestro objetivo fue conocer el manejo de anticoagulación oral de pacientes con FANV en nuestra área, analizando por un lado el control de los niveles de anticoagulación en pacientes en tratamiento con AVK y posibles factores relacionados con un mal control, y por otro lado los eventos cardiovasculares mayores (ECAM) ocurridos en el grupo de los ACD frente a AVK (Acenocumarol) en nuestra área hospitalaria

METODOLOGÍA

En nuestro programa de investigación diseñamos un estudio de cohortes prospectivo, observacional (estudio REACOH, REgistro de AntiCoagulación Oral en Huelva) en el que se incluyeron todos los pacientes con FANV atendidos en las consultas

externas del Servicio de Cardiología de nuestro hospital durante un periodo de 3 meses consecutivos. Los criterios de inclusión fueron el criterio temporal y el diagnóstico de FANV, independientemente de su edad y sexo. Se excluyeron a los pacientes diagnosticados de fibrilación auricular valvular y aquellos que no diesen su consentimiento para la recogida de datos.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos y se realizó un seguimiento clínico prospectivo a 18 meses, determinando la tasa de eventos cardiovasculares mayores (ECAM). Se analizaron la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, eventos hemorrágicos (ictus hemorrágico, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal mayor) y eventos isquémicos (ictus isquémicos, embolia periférica, infarto del miocardio).

Además, nos propusimos determinar el nivel de control de anticoagulación en el grupo AVK y si existían factores asociados a dicho control.

Para el cálculo del nivel de control de anticoagulación con AVK se utilizó el tiempo en rango terapéutico por el método de Rosendaal.

Para la evaluación del riesgo trombotico se utilizaron las escalas recomendadas, siendo la preferida CHA₂DS₂-VASc, sobre CHADS₂ por discriminar esta primera de manera más fiable a los pacientes de bajo riesgo.

Para la evaluación del riesgo hemorrágico se utilizó la escala HASBLED.

Las variables cuantitativas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar, y las categóricas, como proporción. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 22.0.

Para valorar si existía diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones del grupo Acenocumarol y del grupo ACDs, se procedió al estudio mediante la U de Mann-Whitney en el caso de las variables cuantitativas. Para el análisis de la relación de dependencia entre el resto de variables categóricas, se ha llevado a cabo la prueba de χ^2 .

Todos los resultados se presentan con la media y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los valores de p reportados son a dos lados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un total de 130 pacientes (47.3%) recibían AVK (grupo 1), 113 pacientes (41,1%) recibían un ACD (grupo 2) y 32 pacientes (11.6%) no recibieron ningún tratamiento (grupo 3). En el grupo 2 el 8.7% de los pacientes recibieron Dabigatran 110 mg/12h, el 3.2% Dabigatran 150 mg/12h, el 11.2% Rivaroxaban 20 mg/24h, el 4.3% Rivaroxaban 15 mg/24h, el 7.2% Apixaban 5 mg/12h y el 7.2% Apixaban 2,5/12h mg. (Figura 1). Los pacientes del grupo 3 no recibieron tratamiento para no cumplir las indicaciones de anticoagulación según las recomendaciones de la guía de la sociedad europea de cardiología, tratándose de pacientes con bajo riesgo embólico, o por decisión del clínico frente a pacientes con alto riesgo hemorrágico. Se aportaron datos de 275 pacientes.

En la tabla 1 se expresan las características clínico-epidemiológicas de los pacientes del grupo AVK y del grupo ACD y en la tabla 2 los valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en ambos grupos. Se observa que las proporciones de género, de HTA, del DM, del DLP, del ICC, del Ictus Previo, de la Cardiopatía Isquémica, del Sangrado previo, del tratamiento con Ácido Acetilsalicílico (AAS) y de los valores de la FEVI no son estadísticamente diferentes en los sujetos que toman Acenocumarol o ACDs.

En la tabla 3 se reportan las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico del grupo Acenocumarol y del grupo ACDs. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Acenocumarol y el grupo ACDs en Edad, CHADS y CHADS2-VASC2, siendo la media de la edad, y los valores medio de CHADS y CHADS2-VASC2

superiores en el grupo Acenocumarol. No existían diferencias significativas en los valores medio de la escala HASBLED entre los dos grupos.

Durante un seguimiento clínico a 18 meses, la mortalidad por todas las causas ocurrió en 1 paciente en el grupo ACDs, y en 16 pacientes en el grupo Acenocumarol (0.88% vs 12.31%; RR 0.53, 0.45-0.63; $p=0.001$). En lo que concierne a mortalidad por causas cardiovasculares se registraron 0 eventos en el grupo ACDs y 7 eventos en el grupo Acenocumarol (0.00% vs 5.38%; RR 0.52, 0.46-0.58; $p=0.034$). En las tablas 4 y 5 se expresan respectivamente las causas de muerte cardiovascular y de mortalidad total registradas. En términos de seguridad y eficacia no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ACDs y el grupo Acenocumarol: se documentaron 1 evento hemorrágico mayor en el grupo ACDs y 6 en el grupo Acenocumarol (0.88% vs 4.61%; $p=0.177$); los eventos isquémicos mayores fueron 3 en el grupo ACDs y 1 en el grupo Acenocumarol (2.65% vs 0.76%; $p=0.518$). No se observaron eventos en el grupo que no recibió anticoagulación.

Analizando el grupo de pacientes que recibieron ACDs no hubo diferencias significativas de eventos entre los diferentes ACDs ni entre las distintas dosis, sin embargo, el tamaño muestral en estos subgrupos era demasiado pequeño para mostrar diferencias.

Analizando el grupo AVK (130 pacientes), mediante método de Rosendaal un 47.66% de los pacientes se encontraban fuera del mínimo tiempo en rango terapéutico. Los pacientes con mal control según el método de Rosendaal (grupo 1) no difirieron frente a los controlados (grupo 2) en el número medio de comprimidos diarios de tratamiento ni en la función renal. El grupo fuera de rango presentó mayor puntuación media en la escala HAS-BLED (2.49 vs 2.29; $p=0.157$). No se registraron diferencias significativas, aunque si una tendencia a presentar más eventos hemorrágicos mayores (4.16% vs 1.85%; $p=0.503$), eventos isquémicos mayores (2.04% vs 0%; $p=0.29$),

mortalidad por causas cardíacas (4.16% vs 1.85%; $p=0.503$) y mortalidad por causas no cardíacas (6.38% vs 12.24%; $p=0.369$) en el grupo fuera de rango terapéutico.

Los resultados del estudio REACOH, realizado en una amplia muestra de pacientes anticoagulados representativa de la población de Huelva atendida en el servicio de Cardiología, muestra que la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total estaban significativamente reducidas en los pacientes que recibieron un anticoagulante directo. Conceptualmente este beneficio fue suportado sobre todo a expensas de una tendencia a la reducción de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibían ACDs, aunque esta tendencia parecía clara la reducción no fue estadísticamente significativa. Probablemente, una mayor potencia del estudio, gracias a una muestra más grande, hubiese permitido marcar esta diferencia de forma estadísticamente significativa. Por otro lado, en la prevención de eventos isquémicos los ACDs han demostrado similar eficacia que el AVK en nuestra población, dado que la tasa de eventos isquémicos era mínima.

Una hipótesis que explique, en parte, estos resultados podría ser el mal control terapéutico en los pacientes anticoagulados con AVK, dado que casi el 50% de los pacientes no alcanzaban el mínimo tiempo en rango terapéutico, y en estos pacientes se observó una mayor tendencia a eventos hemorrágicos. Por otro lado, en el subanálisis de los pacientes anticoagulados con AVK, no existían diferencias en términos de mortalidad entre los pacientes en rango terapéutico y los pacientes fuera de rango terapéutico.

Otro punto que podría explicar la diferencia de eventos entre los dos grupos podría radicar en una edad levemente superior en el grupo Acenocumarol. No consideramos que la media superior en las escalas de riesgo tromboembólico en el grupo Acenocumarol haya influenciado los resultados, por el tipo de riesgo valorado por estas escalas y las características de los eventos registrados en el estudio.

Podemos concluir que nuestro estudio de vida real confirma los resultados de los principales ensayos clínicos, demostrando un beneficio de ACDs respecto a AVK en términos de reducción de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, con una tendencia a la reducción de eventos hemorrágicos. La mitad de los pacientes que reciben un AVK no están en rango terapéutico el tiempo suficiente, y esto podría explicar parcialmente los beneficios de los ACDs respecto a los AVK. De todas formas, esta no puede ser considerada la única razón porque el beneficio de los ACDs respecto a los AVK en términos de seguridad y eficacia es más extenso.

Tabla 1. Características basales del grupo AVK y del grupo Anticoagulantes Directos

	AVK (n=127)	ACD (n=116)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	72 ± 10	0,01
Mujeres	60 (47%)	59 (51%)	0,57
Tabaquismo	20 (16%)	25 (22%)	0.34
Hipertensión	107 (84%)	103 (89%)	0,30
Diabetes Mellitus	43 (34%)	33 (28%)	0,36
Dislipemia	53 (42%)	61 (53%)	0,09
Enfermedad renal*	43 (34%)	26 (22%)	0,08
Insuficiencia cardiaca	31 (24%)	20 (17%)	0,17
Ictus/AIT previo	14 (11%)	13 (12%)	0,63
Cardiopatía isquémica	25 (20%)	25 (22%)	0,72
Sangrado mayor previo	3 (2%)	6 (5%)	0,60
Tratamiento con AAS	22 (17%)	22 (19%)	0,72
SAME-TTR	1,5±0,9	1,9±1,1	<0,01
0	15 (12%)	8 (7%)	
1	56 (44%)	32 (28%)	

2	41 (32%)	40 (34%)	
3	14 (11%)	26 (22%)	
4	1 (1%)	6 (6%)	
5	0 (0%)	3 (3%)	
Número comprimidos diarios	8,85	8,14	0,541
FEVI			
Normal (>55%)	108 (85%)	104 (90%)	0,283
45-54%	6 (5%)	7 (5%)	
35-44%	5 (4%)	2 (2%)	
<35%	8 (6%)	3 (3%)	
Tipo de Fibrilación			<0.01
auricular	31 (24%)	49 (42%)	
Paroxística	16 (13%)	35 (30%)	
Persistente	80 (63%)	32 (28%)	
Permanente			
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2,24 ± 1,06	1,99± 1,20	0,035
CHA2DS2-VASc	3,84 ± 1,53	3,44± 1,67	0,046
HASBLED	2,31 ± 1,05	2,04± 1,08	0,052

* Se consideró enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina >1.3 mg/dl en los hombres y >1.2 mg/dl en las mujeres. AAS: Ácido acetilsalicílico; AIT: Accidente isquémico transitorio; AVK: Anti-vitamina K; ACD: Anticoagulantes directos

Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses.

	AVK (n=127)	ACD (n=116)	Sig.	HR (IC95%)
Mortalidad CV	7 (5,5%)	0 (0)	0,01	0,94; 0,90-0,98
Mortalidad total	16 (12,6%)	1 (0,9%)	<0,01	0,88; 0,82-0,94
Eventos tromboembólicos	1 (0,8%)	3 (2,6%)	0,27	1,02; 0,98-1,05
Eventos hemorrágicos	6 (4,7%)	1 (0,9%)	0,07	0,96; 0,92-1,00
ECAM Total	17 (13,4%)	5 (4,3%)	0,01	0,90; 0,83-0,98

ACD: Anticoagulantes directos; AVK: Anti-vitamina K; CV: Cardiovascular; ECAM: Eventos cardiovasculares adversos mayores; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3. Diferencias entre pacientes anticoagulados con AVK en función del grado de control.

	Buen control (TRT >60%) (n=59)	Mal control (TRT <60%) (n=48)	Sig.
Edad (años)	75±10	74±10	0,46
Mujeres	28 (48%)	24 (50%)	0,79
Tabaquismo	6 (10%)	8 (17%)	0,61
Hipertensión	51 (86%)	38 (79%)	0,31
Diabetes Mellitus	18 (31%)	14 (29%)	0,88
Dislipemia	21 (36%)	22 (46%)	0,28
Enfermedad renal*	23 (39%)	15 (30%)	0,18
Insuficiencia cardiaca	16 (27%)	10 (21%)	0,45
Ictus/AIT previo	8 (14%)	3 (6%)	0,22
Cardiopatía isquémica	12 (20%)	9 (19%)	0,84
Sangrado mayor previo	1 (2%)	2 (4%)	0,47
Tratamiento con AAS	10 (17%)	11 (22%)	0,63
SAME-TTR	1,3±0,8	1,50±0,9	0,70
0	9 (15%)	5 (10%)	
1	27 (46%)	20 (42%)	
2	18 (31%)	18 (38%)	
3	5 (9%)	4 (8%)	
4	0 (0%)	1 (2%)	
Número comprimidos diarios	8,83	9,00	0,12
FEVI			0,30
Normal (>55%)	51 (86%)	39 (81%)	
45-54%	2 (3%)	3 (6%)	

35-44%	1 (2%)	4 (8%)	
<35%	5 (9%)	2 (4%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2,31 ± 0,95	1.96 ± 0,97	0,05
CHA2DS2-VASc	3,98 ± 1,48	3,56 ± 1,41	0,08
HASBLED	2,25 ± 1.03	2,54 ± 1.12	0,15
Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses			
Mortalidad CV	4 (6,8%)	2 (4,2%)	0,56
Mortalidad total	9 (15,3%)	4 (8,3%)	0,28
Eventos tromboembólicos	0 (0%)	1 (2,1%)	0,27
Eventos hemorrágicos	1 (1,7%)	2 (4,2%)	0,44
ECAM Total	9 (15,3%)	7 (14,6%)	0,92

* Se consideró enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina >1.3 mg/dl en los hombres y >1.2 mg/dl en las mujeres. AAS: Ácido acetilsalicílico; AIT: Accidente isquémico transitorio; AVK: Anti-vitamina K; ACD: Anticoagulantes directos; CV: Cardiovascular; ECAM: Eventos cardiovasculares adversos mayores; TRT: Tiempo en rango terapéutico por método de Rosendaal.

Figura 1. Dosis utilizadas de anticoagulantes directos.

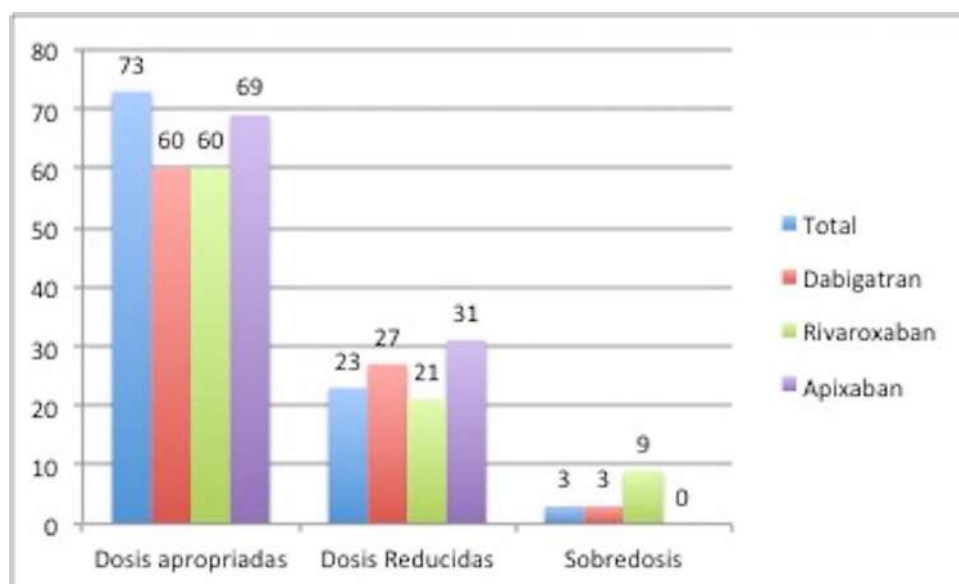


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de ECAM en función del tratamiento anticoagulante recibido.

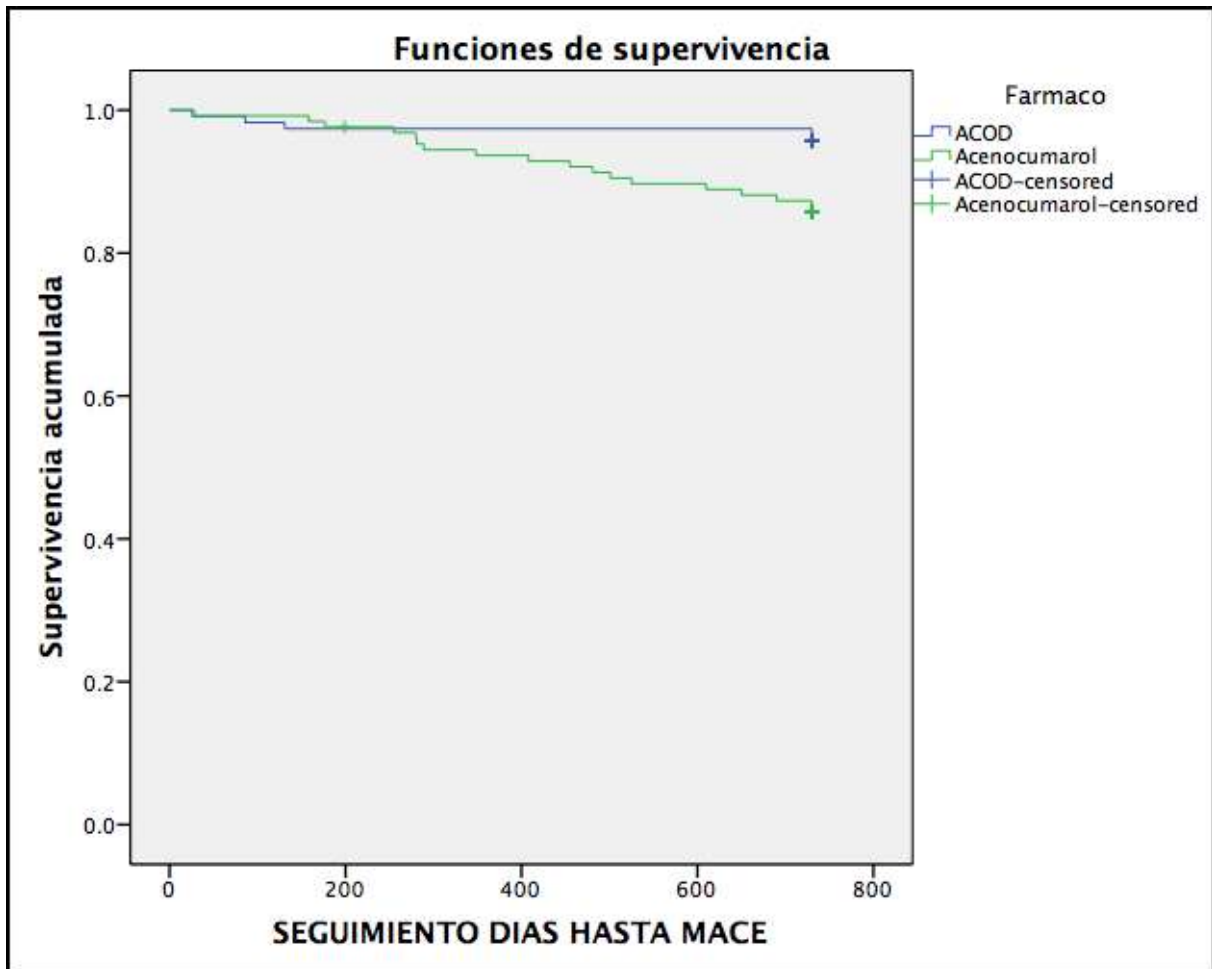
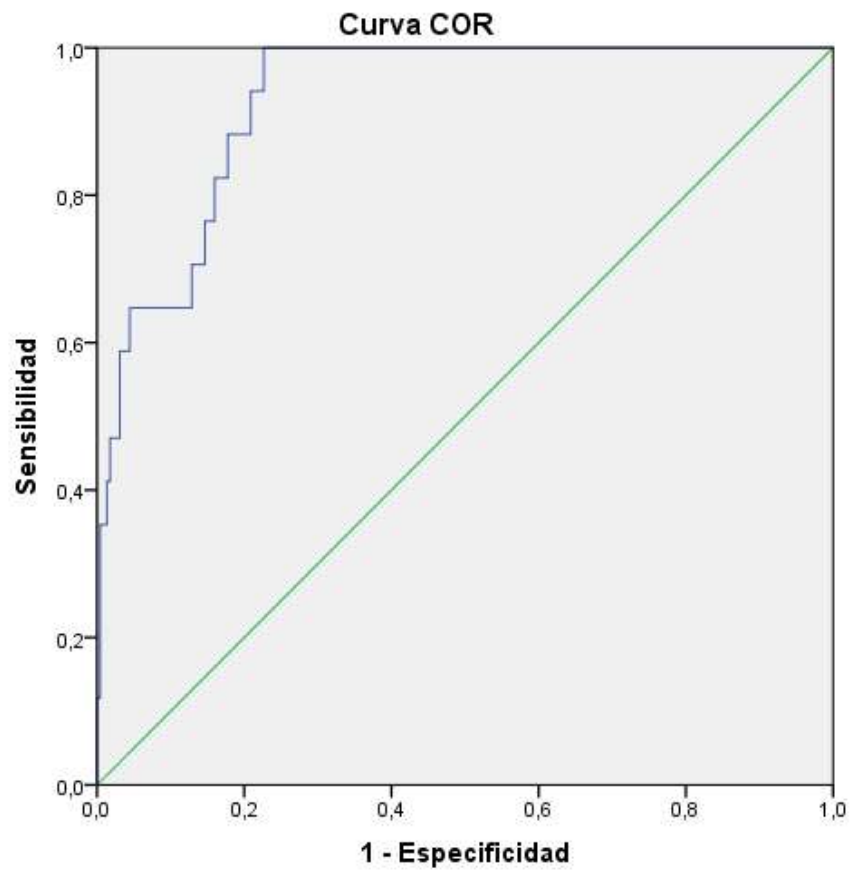


Figura 3. Curva ROC asociada al análisis multivariado de factores predictores de ECAM.



		Variables en la ecuación						95% C.I. para EXP(B)	
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 ^a	EDAD	,169	,046	13,610	1	,000	1,184	1,082	1,295
	Constante	-15,776	3,733	17,864	1	,000	,000		

Paso 2 ^b	SINTROM (ACENOCUMAROL)(1)	-2,576	1,053	5,989	1	,014	,076	,010	,599
	EDAD	,162	,049	10,848	1	,001	1,175	1,068	1,294
	Constante	-14,655	3,993	13,469	1	,000	,000		
Paso 3 ^c	SINTROM (ACENOCUMAROL)(1)	-3,978	1,410	7,956	1	,005	,019	,001	,297
	CHA2DS2-VASC			13,976	8	,082			
	CHA2DS2-VASC(1)	-17,581	15340,318	,000	1	,999	,000	,000	.
	CHA2DS2-VASC(2)	-17,486	9167,695	,000	1	,998	,000	,000	.
	CHA2DS2-VASC(3)	-3,123	2,308	1,830	1	,176	,044	,000	4,062
	CHA2DS2-VASC(4)	-4,629	2,318	3,988	1	,046	,010	,000	,918
	CHA2DS2-VASC(5)	-4,930	2,178	5,123	1	,024	,007	,000	,516
	CHA2DS2-VASC(6)	-4,024	2,175	3,422	1	,064	,018	,000	1,271
	CHA2DS2-VASC(7)	-2,927	2,176	1,809	1	,179	,054	,001	3,813
	CHA2DS2-VASC(8)	-,096	2,201	,002	1	,965	,909	,012	67,877
	EDAD	,204	,070	8,499	1	,004	1,226	1,069	1,407
	Constante	-14,196	5,793	6,006	1	,014	,000		

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD.

b. Variables especificadas en el paso 2: SINTROM (ACENOCUMAROL).

c. Variables especificadas en el paso 3: CHA2DS2-VASC.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Error estándar ^a	Significación n asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,929	,022	,000	,886	,973

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

CAPITULO II: Transfemoral TAVR at Hospitals Without On-Site Cardiac Surgery Department in Spain: A Multicenter Registry

TAVI en hospitales sin servicio de cirugía cardíaca presencial en España: un registro multicéntrico

El estudio que se presenta a continuación ha sido publicado con la siguiente referencia:

Jessica Roa Garrido, Jesús Jiménez Mazuecos, Andrea Sigismondi, Rosa Cardenal-Piris, Arsenio Gallardo-López, Beatriz Vaquerizo, Rosa Lázaro-García, Fernando Lozano Ruiz-Poveda, Francisco Jiménez-Cabrera, José F Díaz-Fernández. Transfemoral TAVR at Hospitals Without On-Site Cardiac Surgery Department in Spain: A Multicenter Registry. JACC Cardiovasc Interv 2019 May 13;12(9):896-898.
DOI: 10.1016/j.jcin.2019.02.006.

El presente capítulo se presenta en lengua inglesa como requisito para poder optar a la Mención Internacional.

BRIEF SYNOPSIS:

Objectives: Current guidelines stipulate that transcatheter aortic valve implantation (TAVI) should only be performed in hospitals with on-site cardiac surgery (CS). So far, only a few series have analyzed the safety and feasibility of TAVI in this context.

Methods and results: 384 patients (82.2% male, 5.0% female, 52.6% women) were prospectively recruited for TAVI in 10 centers without on-site cardiac surgery in Spain from 2010 to 2018. Patients undergoing TAVI in our population exhibited a high prevalence of comorbidities such as heart failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), atrial fibrillation, and a history of coronary artery disease. The population had a

moderate risk of predicted mortality according to Logistic EuroSCORE (14.3 ± 5.3) and STS (5.91 ± 3.67). Complication rates and in-hospital mortality were comparable to other series and met current standards. Only 1 case (0.3%) required conversion to open-heart surgery.

Conclusions: In our registry, patients undergoing TAVI in hospitals without on-site CS exhibited low rates of major complications and in-hospital mortality, with results similar to other European TAVI registries, confirming the feasibility and safety of TAVI in non-CS hospital sites.

INTRODUCTION

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is considered for patients deemed inoperable or at increased surgical risk, according to current clinical practice guidelines and expert consensus documents. In both the American and European guidelines, the assessment by the Heart Team appears as a class I recommendation. In the case of high-risk or inoperable patients, the role of the Heart Team is clearly in favor of TAVI, with considerable scientific consensus. In the case of low-risk patients or young people, the decision can be more difficult, with the interaction between the members of the Heart Team becoming very important. That is why the authors of this article support the idea for the need of such an assessment in all patients.

On the other hand, guidelines state that TAVI should only be performed in hospitals with cardiac surgery on site but with a low level of evidence^{1, 2} even if, with the spread of the technique, complications requiring conversion to open cardiac surgery have been dramatically reduced. In fact, no more than 1% of intraprocedural complications have been reported according to some recent registries.

Recently, European series concerning TAVI in centers without on-site Cardiac Surgery (CS) have been reported with acceptable outcomes. 1332 of 17919 (7.4%) patients in the German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) and

290 of 1822 (15.9%) in the Austrian TAVI registry underwent TAVI at hospitals without an on-site CS department. Also, another German single center experience has been published⁷. Although patients in centers without CS were older and at higher perioperative risk, there were no differences in major complications or in-hospital mortality, suggesting the feasibility of these TAVI programs.

The rate of TAVI performed in Spain is increasing but it is still lower with respect to other European countries. There is disomogeneity of access for patients to TAVI in our country, due to regional differences in the health system. In the hospital of reference with an on-site CS department, there is an increasing demand for TAVI, causing long waiting times which are sometimes excessive for the clinical state of the patients. Furthermore, there is a geographical dispersion of the population with respect to these centers. Given these premises, we propose an analysis of the safety and feasibility of TAVI in centers without on-site cardiac surgery but with on-site vascular surgery and a cardiosurgical center of reference less than 90 km away.

We present data from patients enrolled in a TAVI program in 10 non-CS centers in Spain after assessment by a Heart Team, including cardiac surgeons from the reference hospital. These 10 centers represent all the centers in Spain where TAVI is performed in a non-CS hospital.

METHODS

We designed a prospective observational study. The inclusion criteria were that the patients were to undergo TAVI at one of the 10 centers participating in the registry between May 2010 and May 2018. All the procedures were performed by the same operators in each center, without the support of an external visiting cardiac surgery team. The centers were located in 10 different provinces in 5 regions across Spain.

A multidisciplinary Heart Team at each center was involved in the decision-making process, consulting a cardiac surgeon at the hospital with a CS on site that is the reference for each center. The cardiac surgeon was consulted at each phase of the decision-making process. Patients with severe symptomatic aortic stenosis considered unsuitable for conventional surgery, based on comorbidities, were selected for TAVI.

We analyzed the basic characteristics of our population and the outcomes according to The Valve Academic Research Consortium (VARC) consensus.

The procedure was the following: firstly, a transthoracic echocardiogram, aortic computerized tomography (CT) and an aortic angiogram were performed in order to measure the aortic annulus and to choose the size of the prosthetic valve. Generally, we selected the biggest prosthesis size possible.

According to the access, the transfemoral approach was chosen in a majority of patients. In the case of unsuitable arterial access for severe calcification, the patient was rejected.

Operators at each center had significant experience in the coronary field (more than 1000 angiograms and 400 angioplasties per year) and in structural heart procedures (more than 100 in total or more than 30 per year, 60% being aortic valvuloplasties) in accordance with American guideline criteria². All the centers had a vascular surgery department in-house.

The standard transarterial approach was selected in all the cases, with previous aortic balloon valvuloplasty for predilatation and provisional pacemaker implantation. Self-expanding prostheses were implanted in all patients.

The statistical analysis was performed using the SPSS statistical program (version 22.0). All data were reported using a unified standardized electronic database but

without routine on-site-monitoring. The quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and categorical variables as a proportion.

RESULTS

Between May 2010 and May 2018 a total of 384 patients underwent TAVI in our centers. Patient demographics are reported in **table 4**. Our sample included old patients, with just a few patients younger than 75, and a great prevalence of comorbidity such as diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral vascular disease (PVD), atrial fibrillation and heart failure as expressed by high NYHA symptom classes. On quarter of the patients had left ventricular ejection fraction reduced. The prevalence of pulmonary hypertension was also relevant, partially due to the presence of high rates of mitral regurgitation, as assessed by echocardiography. There was a high frequency of previous percutaneous coronary interventions (PCI), and only a small number of patients had undergone open-heart surgery beforehand.

Table 4. *Patients' demographics (n = 384)*

Age, years	82.2 $\pm$ 5.0
Females (%)	202 (52.6%)
NYHA $\geq$ III	256 (66.7%)
Systolic PA pressure	47.4 $\pm$ 13.7
Grade III-IV mitral regurgitation	49 (12.8%)

Atrial Fibrillation	145 (37.8%)
Left ventricular ejection fraction (<30%)	19 (5.0%)
Left ventricular ejection fraction (<50%)	81 (26.1%)
Previous myocardial infarction	66 (17.2%)
Previous PCI	129 (33.6%)
Previous open heart surgery	35 (9.1%)
Diabetes Mellitus	175 (45.6%)
COPD	107 (27.9%)
PVD	55 (14.3%)
Creatinine clearance <60 mg/dl	136 (35.4%)
Hepatic cirrhosis	3 (0.8%)

The average surgical risk of the population as calculated by the Logistic EuroSCORE (14.3 ± 5.3) and STS (5.91 ± 3.67) was moderate. An important factor for TAVI selection was a high predicted mortality risk per logEuroSCORE I (>20%) and STS scoring system (>10%). In the other patients, important factors were frailty (≥ 3 Fried frailty criteria), anatomical criteria (porcelain aorta, hostile thorax for surgery and small annulus size), important comorbidities such as advanced liver or lung disease expressed by a high Child-Pugh score or a bad respiratory functional test, advanced age and the refusal of the patient to undergo cardiac surgery.

A summary of anatomical characteristics is shown in **table 5**. The main reason for TAVI was severe degenerative aortic stenosis and, just in a few cases, severe aortic regurgitation. Presentation with bicuspid aortic valves or low-flow low-gradient aortic stenosis was infrequent.

Table 5. Anatomic characteristics (n=384)

Aortic valve area (cm ²)	0.72 ± 0,41
Low-flow low-gradient aortic stenosis	14 (3.6%)
Bicuspid aortic valve	4 (1%)
Annulus diameter (mm)	TEE: 22.00±2.46 CT: 24.11±3.02
TAVI indication for severe aortic regurgitation	14 (3.6%)
Porcelain aorta	41 (10.7%)
Thorax Hostile	14 (3.6%)

TEE = transesophageal echocardiography; CT = cardiac computed tomography

In the majority of patients (95.8%) TAVI was performed as an elective procedure. A self-expanding Medtronic CoreValve System (Medtronic®)(n=212, 86.53%) and a Portico valve (St. Jude Medical®) (n=33, 13.46 %) were implanted in our group, whereas an -Edwards Sapien valve was not used in any of the cases. A prostar percutaneous closure device (Abbott Vascular®) was used in 266 cases (69.3%), surgical access in 27 patients (7.0%) and Proglide (Abbott®) in 91 patients (23.7%) The average procedure time was 133.00 ± 58.12 min, fluoroscopy time 26.27 ± 14.03 min, and contrast needed during the procedure 195.48 ± 82.36 ml.

Complications rate are shown in **Table 6**. TAVI was successfully performed in 371 patients (96.6%). Conversion to surgery was needed in just 1 case, due to ventricular perforation and cardiac tamponade, with good clinical course and outcome after surgery. Low rates of complications were registered and the atrioventricular block needing pacemaker implantation was the most frequent. We

registered an in-hospital mortality of 5.2%, a first 30-day mortality of 6.1%, and during the follow-up (mean 618 ± 591 days.) a total mortality of 18.7%. Mortality rates are reported in **table 7**, and Figure 4 shows the survival function in the follow-up by Kaplan-Meyer calculation. No prosthetic valve dysfunction has been reported so far.

Table 6. *Complication rates (n=384)*

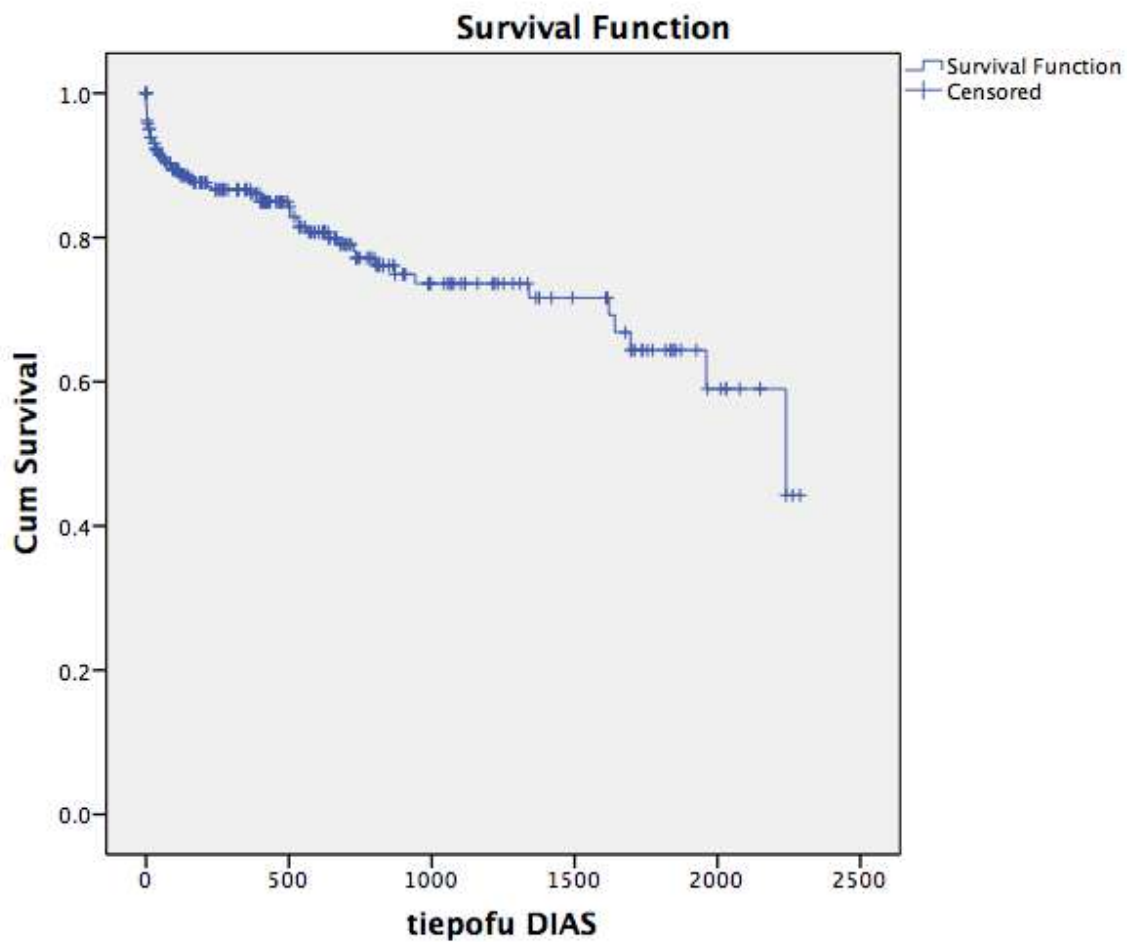
Vascular complications	- Major 15 (3,9%) - Minor 30 (7.8%)
Femoral balloon angioplasty	24 (6.3%)
Femoral stenting	17 (4.4%)
New permanent pacemaker/ICD implantation	77 (20.2 %)
Post procedure atrial fibrillation	16 (4.2%)
Conversion to open heart surgery	1 (0.3 %)
Coronary obstruction	3 (0.8 %)
Cardiac tamponade	6 (1.6 %)
Valve malposition	6 (1.6 %)
TAVI in TAVI deployment	6 (1.6 %)
Aortic dissection	0 (0 %)
Annular rupture	0 (0 %)
Acute heart failure	13 (3.4%)
Aortic regurgitation ≥ 2	56 (14.7%)
Myocardial infarction	3 (0.8%)
Stroke	2 (0,5 %)

Bleeding	- Major 28 (7,3 %) - Minor 52 (13,5%)
Acute kidney injury	- Stage 1: 28 (7.3%) - Stage 2: 6 (1.6%) - Stage 3: 11 (2.9 %)

Table 7. Mortality rates.

In-hospital mortality	20 (5.2%)
- intraprocedural death	3 (0.8%)
- death in the first 72h	4 (1%)
- death after the first 72h	13 (3.4%)
In-hospital cardiovascular mortality	
In-hospital no cardiovascular mortality	8 (2.1%)
	12 (3.1%)
Mortality in the first 30 days	23 (6.1%)
Mortality in the first year	47 (12.2%)
Total mortality in the follow-up (618 ± 591 days)	72 (18.7%)

Figure 4. *Kaplan-Meyer survival curve.*



DISCUSSION

At the present time, there are no formal national requirements in Spain for TAVI. However, international scientific societies such as SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), AATS (American Association for Thoracic Surgery), ACCF (American College of Cardiology Foundation) and STS (Society of Thoracic Surgeons) have provided recommendations. These guidelines

limit this technique to centers with CS. However, this recommendation was published in 2012 with a level of evidence C. According to new evidence showing improved results for the technique, in 2014 the German Cardiac Society published a position paper that stated that hospitals without an on-site CS department could operate a TAVI program if they had documented cooperation with an external CS department. But after that, the Federal Joint Committee in Germany excluded the use of TAVI at non-CS hospitals, based on ESC guideline recommendations. This is similar to the reaction to the emergence of coronary angioplasty when it was also deemed necessary to have on-site cardiac surgery.

The number of TAVI is increasing because of better knowledge of the technique, huge improvements in technology, fewer complications, new indications in intermediate-risk surgical patients, bicuspid aortic valves, aortic regurgitation and degenerative aortic bioprosthesis. The rationale for CS on site is as a rescue strategy in case of complications, requiring conversion to open CS. However, these are usually very low (around 1%). Another reason is the need for the participation of cardiac surgeons in the therapeutic decision, which has been achieved in our cases thanks to the participation in the Heart Team of cardiac surgeons from the hospital of reference, external to the hospital where the TAVI was performed.

Our population was less risky than in other registries if considered from the point of view of the surgical risk scores, but was characterized by advanced age and high rates of comorbidity and frailty, which made the Heart Team consider non-operable the majority of the patients. Our complication rates, including permanent pacemaker implantation, were similar to other registries of TAVI, and far less important with respect to the benefits of the intervention. The main complications were vascular or access complications that could be managed in every case with

stenting or prolonged balloon inflation, with no cases requiring vascular surgery. There was just one case requiring open CS (0.3%) and the patient survived, even if conversion to cardiac surgery is reported in other series with a high mortality rate.

The rate of hospital mortality was comparable to other registries and within the recommended range by the Spanish Society of Cardiology and the European guidelines.

One of the main characteristics of our registry with respect to the others is the inclusion of all the Spanish centers performing TAVI in non-CS on-site hospitals. We used unified criteria based on VARC2, and in all the cases similar devices and self-expandable implanted valves were used.

The operator's experience plays a crucial role. Centralization of complex interventions is recommended in order to lower mortality rates. However, consensus documents propose a minimum of 20 cases per year to maintain operator competence. So, the TAVI program could be possible when this number of patients has been reached. In any case, centers that perform TAVI have to achieve the quality standards established by consensus documents such as a global 30-day mortality <15%, stroke < 15%, major vascular complications < 15% and one-year survival >60%. These requirements are met in all our centers.

Using the "visiting on-site" model, conversion to surgery is not required, and most of the complications could be solved without open CS. One of the most important advantages of this new possible model is the situation of patients in rural regions with limited access to hospitals.

Our results seem to confirm that a TAVI program in a center without an on-site CS could be a feasible option in patients selected by a heart team and a thorough implantation technique.

Finally, it is necessary to mention the importance of the multidisciplinary Heart Team in coordinating the management of the patients, and the performance of all the professionals (cardiac surgeons, cardiologists, etc.) is essential for optimal outcomes.

The limitations are the following: different sub-investigators collected data, one in each center. The main investigator has completed the final report. Two centers did not have extensive experience in structural heart interventions. In addition, we could not do a contrast of hypotheses with the patients with or without CS on-site and we are unable to use multivariate analysis because additional information was necessary. In conclusion, we provide a simple descriptive interpretation of our data on safety and feasibility of the technique. So, randomized studies involving a larger number of patients are required to go deeper into this issue.

Transcatheter aortic valve implantation has evolved and expanded due to positive outcomes even in new settings such as intermediate-risk patients, bicuspid valves or severe aortic regurgitation in recent years. This technique has a low rate of complications and the conversion to surgery is anecdotal. Our registry shows good results in centers without an on-site CS but with close cooperation, with the Heart Team making the final decision.

ANEXO I

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales del grupo AVK y del grupo Anticoagulantes Directos.....	34
Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses.....	35
Tabla 3. Diferencias entre pacientes anticoagulados con AVK en función del grado de control.....	36
Tabla 4. Patients' demographics.....	47
Tabla 5. Anatomic characteristics.....	49
Tabla 6. Complication rates.....	50
Tabla 7. Mortality rates.....	51
Tabla 8. Study cohort: baseline characteristics.....	80
Tabla 9. Comparison of baseline characteristics versus PARADIGM-HF	82
Table 10. Efficacy: before-after sacubitril/valsartan and combined endpoint.....	83
Table 11. Safety: before-after sacubitril/valsartan and combined endpoint.....	84
Table 12. Main characteristics of real-life studies with sacubitril/valsartan.....	90

ANEXO II

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dosis utilizadas de anticoagulantes directos.....	37
Figura 2. Curvas de supervivencia libre de ECAM en función del tratamiento anticoagulante recibido.....	38
Figura 3. Curva ROC asociada al análisis multivariado de factores predictores de ECAM.....	39
Figura 4. Kaplan-Meyer survival curve.....	52
Figura 5. Paciente con bloqueo AV de alto grado y bloqueo de rama derecha	70
Figura 6. Estimulación con His en un paciente con bloqueo AV de alto grado y QRS basal estrecho	71
Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio. IC, insuficiencia cardíaca; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRD, función del ventrículo derecho	77
Figura 8. Main efficacy parameters of the study.....	91

ANEXO III

ARTICULOS

ARTICULO I

Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo

Patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin k antagonists or direct-acting oral anticoagulants: patients profile and long-term follow up outcomes

Andrea Sigismondi^{1*}, Santiago J. Camacho-Freire¹, Javier León-Jiménez¹, Guillermo Isasti-Aizpurva¹, María D. García-Lizana¹, José I. Morgado-García de Polavieja¹, Francisco J. Caro-Fernández¹, Jessica Roa-Garrido¹, Francisco Navarro-Roldán² y José F. Díaz-Fernández¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez; ²Departamento de Ciencias Integradas, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Huelva, Huelva, España.

Resumen

Introducción: La llegada de los anticoagulantes directos (ACD) ha supuesto un cambio en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV) en los últimos años. Los objetivos de este estudio son determinar el grado de control de la anticoagulación con antivitamina K (AVK) y su posible implicación en efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) y evaluar las diferencias entre el grupo en tratamiento con AVK respecto del grupo con ACD. **Pacientes y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo que incluyó a pacientes consecutivos diagnosticados con FANV valorados en el Servicio de Cardiología con un seguimiento de 18 meses. Se analizaron diferencias demográficas, clínicas y analíticas entre grupos, incluido el grado de control de la anticoagulación del grupo AVK y su posible relación con ECAM. **Resultados:** Se incluyó a 273 pacientes: 46.5% tratados con AVK, 42.5% con ACD y 11% sin tratamiento anticoagulante. El control de la anticoagulación con AVK fue del 62.1%, sin diferencias en ECAM en función de control. El grupo ACD presentó menos ECAM que el grupo de AVK (13.4 vs. 4.3%; HR, 0.90; 0.83-0.98; $p = 0.01$), con una menor mortalidad cardiovascular (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$) y total (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$), aunque sin diferencias significativas en eventos hemorrágicos (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$) ni isquémicos (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). **Discusión:** Los pacientes con AVK poseen un perfil clínico diferente en comparación con los que reciben ACD. El control de anticoagulación del grupo de AVK fue inadecuado en casi la mitad de los casos. El grupo de AVK presentó más ECAM que el grupo de ACD.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Antagonistas de la vitamina K. Anticoagulantes directos. Anticoagulación. Estudio REACOH.

Correspondencia:

*Andrea Sigismondi

E-mail: sigismondiaandrea@gmail.com

Fecha de recepción: 04-01-2019

Fecha de aceptación: 19-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000023

Disponible en internet: 10-09-2019

Arch Cardiol Mex. xxxxx(x): 1-11

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 © 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: The arrival of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) has led to a change in the management of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) in recent years. The objectives of this study are to determine the level of therapeutic control of anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA) and its possible involvement in major adverse cardiovascular events (MACE) and to evaluate differences between the group on VKA with respect to the group on DOACs. **Patients and methods:** Prospective cohort study that included consecutive patients diagnosed with NVAF in Cardiology Consultations with a clinical follow-up of 18 months. Demographic, clinical and analytical differences between groups were analyzed, including the level of therapeutic control of anticoagulation on the VKA group and its association with MACE. **Results:** Overall, 273 patients were included: 46.5% on VKA, 42.5% on DOACs, 11% without antithrombotic treatment. Patients on VKA spent 62.1% of their time within therapeutic range (TTR by the Rosendaal formula). There were no differences in MACE depending on anticoagulation control. The DOACs group presented lesser MACE rate than the VKA group (13.4 vs. 4.3%; 0.90; HR 0.90; 0.83-0.98; $p = 0.01$) with lower cardiovascular mortality (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$) and total mortality (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$) although without significant differences in hemorrhagic (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$), or ischemic events (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). **Conclusions:** Patients on VKA have a different clinical profile than those who receive DOACs. Patients on VKA have an inadequate control of the anticoagulation in quite the half of the cases. The VKA group presented more MACE than the DOACs group.

Key words: Non-valvular atrial fibrillation. Vitamin K antagonists. Direct-acting oral anticoagulant. Anticoagulation. REACOH study.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular y su prevalencia aumenta con la edad. Por lo regular se ha definido la FA no valvular (FANV) como aquella en ausencia de enfermedad valvular reumática (estenosis mitral al menos moderada) y prótesis valvular cardíaca mecánica¹.

Los fármacos antivitamin K (AVK) se han utilizado de forma sistemática para la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes con FA durante décadas. Aunque los AVK se han demostrado efectivos en la reducción de ictus isquémicos en múltiples estudios clínicos aleatorizados, existen diversas razones que han dado lugar a su infratutilización: el estrecho espectro terapéutico, las interacciones con fármacos y alimentos, y la exigencia de una estricta vigilancia periódica del INR²⁻⁶. A su vez, en estudios nacionales se ha documentado un escaso control de la anticoagulación con AVK y su posible relación con factores, como enfermedad renal, consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, falta de tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina, sexo femenino, diabetes mellitus, hábitos dietéticos y polimedición. En estos estudios nacionales se ha identificado un mal control de los grados de anticoagulación, que oscila entre 39.4 y 47.3% de los pacientes, determinado mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado mediante la fórmula de Rosendaal⁷⁻¹⁰.

Durante los últimos años se ha observado el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes directos (ACD) que inhiben a la trombina o al factor Xa¹¹⁻¹⁴. Estas moléculas ofrecen una ventaja potencial frente a la AVK, ya que disponen de un perfil farmacológico más predecible, una toma diaria fija y menos interacciones farmacológicas y alimentarias. En sus diferentes estudios clínicos fundamentales, y con posterioridad en grandes registros en vida real, han demostrado al menos igual seguridad y eficacia frente a la AVK para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico, datos que se han confirmado en recientes metaanálisis¹⁵. Sin embargo, estos resultados parecen diferir según sean las áreas geográficas y la población estudiada¹⁶.

A la luz de la nueva evidencia, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la FA, europeas y americanas¹, proponen como primera opción el uso de un ACD en pacientes con FANV. Sin embargo, la implementación en la práctica clínica por parte de los profesionales en la "vida real" es inferior a la esperada¹².

El objetivo fue conocer el tratamiento de anticoagulación oral de pacientes con FANV en esta área y analizar por un lado el control de los grados de anticoagulación en pacientes en tratamiento con AVK y los posibles factores relacionados con un mal control y, por el otro, los efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) ocurridos en el grupo de los ACD respecto de la AVK (acenocumarol) en el área hospitalaria de los autores.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y observacional en el que se incluyó a pacientes con FANV atendidos en las consultas externas del Servicio de Cardiología del hospital durante un periodo de tres meses consecutivos (mayo a julio de 2015). Los criterios de inclusión fueron el temporal y el diagnóstico de FANV, al margen de su edad y sexo. Se excluyó a los pacientes diagnosticados con fibrilación auricular valvular, es decir, los pacientes con prótesis valvular mecánica o individuos con estenosis mitral al menos moderada y quienes no concedieron su consentimiento para la recolección de datos. Los pacientes que acuden a las consultas externas del Servicio de Cardiología los deriva el médico de atención primaria, otros especialistas o el seguimiento tras una hospitalización en el Servicio de Cardiología. El comité ético correspondiente del centro hospitalario aprobó el protocolo del estudio en el año 2015.

La asignación de uno u otro fármacos a los pacientes ha sido una libre elección de los diferentes médicos que han instituido el tratamiento. Los factores que han guiado esta elección han sido la experiencia personal de cada profesional, las características clínicas del paciente y las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. De esta forma se ha intentado describir las características de la anticoagulación en la práctica clínica diaria, sin influencias externas que determinen la asignación del tratamiento, y sin ninguna injerencia de los fabricantes.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos y se realizó un seguimiento clínico prospectivo a 18 meses.

Se analizaron las diferencias clínicas, analíticas y la aparición de ECAM entre los grupos de AVK y ACD durante el seguimiento, que incluían muerte cardiovascular y total, episodios hemorrágicos (ictus hemorrágico, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal mayor) y eventos isquémicos (ictus isquémicos, embolia periférica, infarto del miocardio). Para la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico se utilizaron las escalas recomendadas, CHA2DS2-VASc, CHADS2 y HASBLED^{1,17,18}.

En el área hospitalaria de los autores se utilizó acenocumarol como AVK en todos los casos. Para el cálculo del grado de control de la anticoagulación con AVK se usó el TRT por el método directo y por la fórmula de Rosendaal¹⁹. Se consideró mal control cuando el TRT no alcanzó el 65% (grupo A) y buen control (grupo B) cuando superaba el 65%. Se analizaron diferencias entre ambos grupos.

Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher (si los valores esperados en las celdas eran <5). Las variables continuas se presentan en forma de media $\pm$ desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables continuas que no tenían una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. En el caso de distribuciones asimétricas se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney). El análisis multivariado se basó en regresión logística y la prueba de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de mortalidad en el seguimiento. Los modelos multivariados se aplicaron mediante las variables seleccionadas que estadísticamente se relacionaban en el análisis univariado. La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se empleó para determinar el valor predictivo del modelo obtenido en el estudio multivariado de regresión logística. Para evaluar diferencias entre los grupos de AVK y ACD, así como entre el grupo con INR bien y mal controlado, se utilizó un modelo de riesgos proporcional con regresión de Cox para el análisis de efectos adversos en el seguimiento (presentados como razones de riesgo [HR] con sus intervalos de confianza).

Por último, la probabilidad de supervivencia y eventos en el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier y la prueba *log rank* de Mantel se usó para comparar las curvas de supervivencia entre subgrupos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Perfil clínico y tratamiento de pacientes con FANV

Hasta 127 pacientes (46.5%) recibieron AVK (grupo 1), 116 (42.5%) un ACD (grupo 2) y 30 (11%) no recibieron ningún tratamiento (grupo 3). En el grupo 2, el 8.7% de los pacientes recibió dabigatrán (110 mg/12 h), el 3.3% dabigatrán (150 mg/12 h), el 11.4% rivaroxabán (20 mg/24 h), el 4.4% rivaroxabán (15 mg/24 h), el 7.4% apixabán (5 mg/12 h) y el 7.4% apixabán (2.5 mg/12 h). Sólo el 73% de los pacientes que recibieron un ACD tomaba la dosis recomendada según la ficha técnica del fármaco; en el 23% se utilizó una dosis reducida y en el 3% una dosis superior a la recomendada. La dosis reducida de forma inapropiada fue del 27% con dabigatrán, 21% con rivaroxabán y en el 31% con

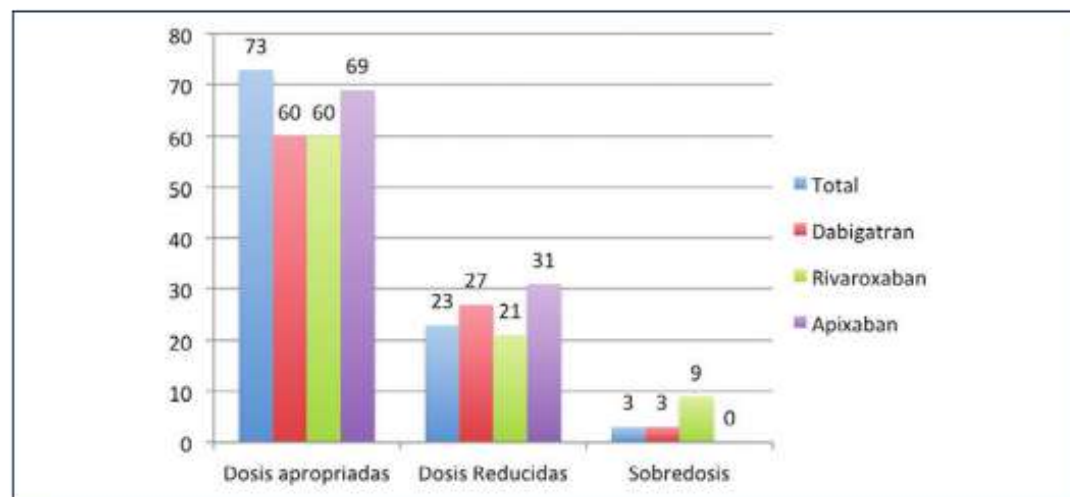


Figura 1. Dosis utilizadas de anticoagulantes directos.

apixabán (Fig. 1). El médico de la consulta eligió la dosis con base en la evaluación individualizada del riesgo trombotico y hemorrágico y las principales motivaciones que llevaron a utilizar una dosis reducida fueron la edad, la fragilidad, un alto riesgo de sangrado y la insuficiencia renal.

Los pacientes del grupo 3 ($n = 30$) no recibieron tratamiento por las siguientes razones: 15 pacientes (50%) tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc baja (11 sujetos con CHA₂DS₂-VASc de 0 puntos, 4 con CHA₂DS₂-VASc de 1 punto¹ mujer y 3 hombres que no se anticoagularon por tener indicación limitrofe), 4 pacientes (13.3%) por antecedentes de episodios hemorrágicos mayores (un ictus hemorrágico, tres sangrados gastrointestinales), 11 pacientes (37%) por voluntad suya de no recibir tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación clínica.

Se aportaron datos de 273 pacientes. En la tabla 1 se expresan las características basales de la población de los pacientes de los grupos AVK y ACD. No existieron diferencias entre grupos en cuanto a género, dislipemia, antecedentes de cardiopatía isquémica, sangrado previo o tratamiento antiagregante concomitante, si bien, a pesar de no alcanzar una significación estadística, se reconocieron diferencias numéricas en las características basales de los pacientes de los grupos AVK y ACD. Los pacientes del grupo AVK fueron mayores, con más prevalencia de hipertensión, diabetes, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca respecto del grupo ACD. A su vez, los valores medios de las escalas de riesgo tromboembólico fueron significativamente más altos en el grupo AVK respecto del ACD

(CHA₂DS₂, 2.24 ± 1.06 vs. 1.99 ± 1.20 , $p = 0.035$; CHA₂DS₂-VASc, 3.84 ± 1.53 vs. 3.44 ± 1.67 , $p = 0.046$) con tendencia a valores medios más altos también en la escala de riesgo hemorrágico, sin alcanzar la significación estadística (HASBLED, 2.31 ± 1.0 vs. 2.04 ± 1.08 , $p = 0.052$). A su vez, el tipo de fibrilación auricular fue más permanente en el grupo tratado con AVK.

Eventos cardiovasculares en el seguimiento

Durante un seguimiento clínico de 24 meses, la mortalidad por todas las causas se registró en un paciente en el grupo de ACD, y en 16 pacientes en el grupo de AVK (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$). En lo que concierne a la mortalidad por causas cardiovasculares no se identificó ningún evento en el grupo de ACD y siete en el grupo de AVK (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$); véase la tabla 2. En términos de seguridad y eficacia no se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí numéricas entre los grupos de ACD y AVK. Los eventos isquémicos mayores fueron tres en el grupo de ACD y uno en el grupo de AVK (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). No se observaron eventos isquémicos en el grupo que no recibió anticoagulación. En cuanto a eventos hemorrágicos, ocurrió uno hemorrágico mayor en el grupo de ACD y seis en el grupo de AVK (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$); de los cinco pacientes en tratamiento con AVK que sufrieron eventos hemorrágicos letales, tres pacientes (60%) se encontraban con un INR fuera de rango terapéutico cuando ocurrió el evento. En el

Tabla 1. Características basales de los grupos AVK y ACD

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	72 ± 10	0.01
Mujeres	60 (47%)	59 (51%)	0.57
Tabaquismo	20 (16%)	25 (22%)	0.34
Hipertensión	107 (84%)	103 (89%)	0.30
Diabetes mellitus	43 (34%)	33 (28%)	0.36
Dislipemia	53 (42%)	61 (53%)	0.09
Enfermedad renal*	43 (34%)	26 (22%)	0.08
Insuficiencia cardíaca	31 (24%)	20 (17%)	0.17
Ictus/AIT previo	14 (11%)	13 (12%)	0.63
Cardiopatía isquémica	25 (20%)	25 (22%)	0.72
Sangrado mayor previo	3 (2%)	6 (5%)	0.60
Tratamiento con AAS	22 (17%)	22 (19%)	0.72
SAME-TTR	1.5 ± 0.9	1.9 ± 1.1	<0.01
0	15 (12%)	8 (7%)	
1	56 (44%)	32 (28%)	
2	41 (32%)	40 (34%)	
3	14 (11%)	26 (22%)	
4	1 (1%)	6 (6%)	
5	0 (0%)	3 (3%)	
Número de comprimidos diarios	8.85	8.14	0.541
FEV1			
Normal (> 55%)	108 (85%)	104 (90%)	0.283
45–54%	6 (5%)	7 (5%)	
35–44%	5 (4%)	2 (2%)	
<35%	8 (6%)	3 (3%)	
Tipo de fibrilación auricular			<0.01
Paroxística	31 (24%)	49 (42%)	
Persistente	16 (13%)	35 (30%)	
Permanente	80 (63%)	32 (28%)	
Escala de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHA2DS2	2.24 ± 1.06	1.99 ± 1.20	0.035
CHA2DS2-VASc	3.84 ± 1.53	3.44 ± 1.67	0.046
HASBLED	2.31 ± 1.05	2.04 ± 1.08	0.052

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres.
AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antitrombóticos; ACD: anticoagulantes directos.

análisis de supervivencia se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de ambos grupos (Fig. 2).

Al analizar el grupo de pacientes que recibieron ACD no hubo diferencias significativas de eventos entre los diferentes ACD ni entre las distintas dosis; sin embargo, había demasiados subgrupos con un tamaño muestral muy escaso para mostrar diferencias significativas.

En el análisis multivariado se reconocieron diversas variables predictoras de ECAM: uso de AVK ($p < 0.05$), edad ($p < 0.05$) y puntuaciones CHA2DS2-VASc

elevadas (CHA2DS2-Vasc, 3 y 4) que fueron significativas, por lo que se introdujeron en el modelo representado en la figura 3.

Control de anticoagulación en pacientes con AVK

Al analizar el grupo de AVK, el tiempo medio en rango terapéutico directo fue del $59.6 \pm 25.8\%$ y calculado mediante la fórmula de Rosendaal del $62.1 \pm 27.7\%$, sin diferencias en función del método empleado

Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.	HR (IC 95%)
Mortalidad CV	7 (5.5%)	0 (0)	0.01	0.94; 0.90-0.98
Mortalidad total	16 (12.6%)	1 (0.9%)	< 0.01	0.88; 0.82-0.94
Eventos tromboembólicos	1 (0.8%)	3 (2.6%)	0.27	1.02; 0.98-1.05
Eventos hemorrágicos	6 (4.7%)	1 (0.9%)	0.07	0.96; 0.92-1.00
ECAM total	17 (13.4%)	5 (4.3%)	0.01	0.90; 0.83-0.98

ACD: anticoagulantes directos; AVK: antitrombóticos; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; HR: razones de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza de 95%.

($p = 0.09$). El 55.1% de los pacientes resultó adecuadamente anticoagulado de acuerdo con el método de Rosendaal. Las características basales de los pacientes con mal control, según el método de Rosendaal, no difirieron respecto de aquéllos controlados ($TRT > 65\%$) incluidos en el número medio de comprimidos diarios de tratamiento en la puntuación SAME-TTR ni en la función renal (Tabla 3). No obstante, si bien sólo de forma numérica no significativa, el grupo fuera de rango tuvo mayor puntuación media en la escala HAS-BLED (2.54 vs. 2.25; $p = 0.16$), y más eventos hemorrágicos (4.2 vs. 1.7%; $p = 0.44$) e isquémicos mayores (2.1 vs. 0%; $p = 0.27$), aunque con menor mortalidad por causas cardiovasculares (4.2 vs. 6.8%; $p = 0.56$) y mortalidad por todas las causas (8.3 vs. 15.3%; $p = 0.27$) en el grupo fuera de rango terapéutico (Tabla 3 y Fig. 4).

Discusión

Los resultados del estudio REACOH reflejan el tratamiento de la FANV en una amplia muestra de pacientes anticoagulados representativa de la población del área hospitalaria de los autores atendida en el Servicio de Cardiología. Es importante señalar que la vigilancia de este trabajo fue muy meticulosa y se aplicó un riguroso control que permitiera garantizar la calidad de los datos registrados. Se muestran diferencias en el perfil de pacientes que reciben anticoagulación con AVK o un ACD. Los pacientes que recibieron AVK fueron más añosos y tenían más factores de riesgo cardiovasculares, incluidas insuficiencia cardíaca y enfermedad renal, lo que ocasionó que los pacientes que recibían un AVK tuvieran puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en comparación con los que recibieron un ACD (Tabla 1). La puntuación de la escala SAME-TTR fue mayor en el grupo de ACD y tiene sentido la elección de estos

fármacos para un grupo que podría ser más difícil mantenerse en el rango terapéutico con AVK.

Al analizar el subgrupo de pacientes en tratamiento con AVK (acenocumarol en este caso), llama la atención que casi la mitad de los pacientes carecía de un grado adecuado de control de anticoagulación. Sin embargo, no es de extrañar que aquéllos con mal control mostraran una tendencia no significativa a presentar más ECAM durante el seguimiento con respecto al grupo que tenía un adecuado control de anticoagulación. Se conoce que un control inadecuado de la INR incrementa tanto el riesgo de ictus como el de hemorragias²⁰. En realidad, se ha demostrado que en pacientes con FANV y puntuación CHADS2 ≥ 2 tratados con warfarina, en comparación con los no tratados, se observó mejoría significativa en el tiempo hasta la aparición de un ictus sólo en los sujetos que alcanzaron control de INR $> 70\%$ del tiempo en rango terapéutico²¹. El grado de control de anticoagulación, incluso en los estudios clínicos controlados, alcanza como máximo un 65 a 70%²⁰; no obstante, existe escasa evidencia del control en el medio en una población real. Los dos registros más amplios en el medio de los autores han documentado un control de anticoagulación pobre y han relacionado factores como sexo femenino, puntuación HASBLED elevada, diabetes mellitus, enfermedad renal, hipertensión, entre otros, con un peor control de INR^{7,8}. Fuera del medio de los autores, múltiples estudios han relacionado diversos factores con el mal control de INR, incluso opuestos a los encontrados en este medio^{20,22,23}. Este estudio dilucida en cierta manera lo anterior, pero no se han identificado factores predictores de mal control de INR (Tabla 3).

La mortalidad cardiovascular y la mortalidad total estaban significativamente reducidas en los pacientes que recibieron un ACD en comparación con los que recibieron AVK. Como ya se ha mencionado, estas diferencias podrían estar justificadas en parte

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	6.855	1	0.009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos valores de fármaco.

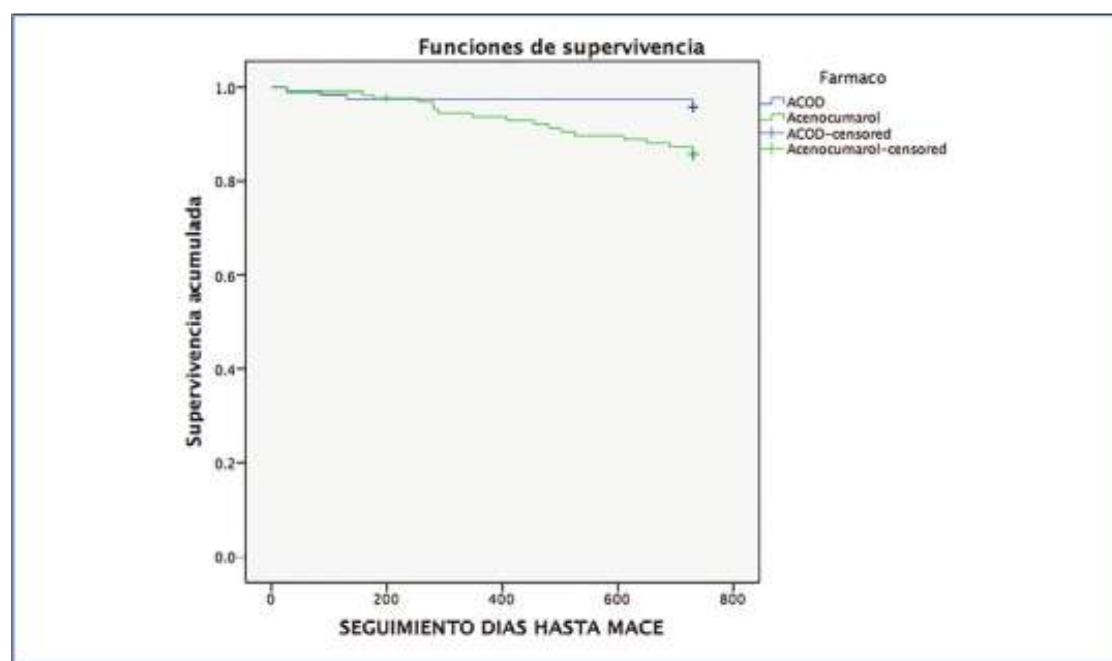


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de ECAM en función del tratamiento anticoagulante recibido.

por la diferencia de edad y factores de riesgo cardiovascular entre los dos grupos. Sin embargo, este beneficio se explica sobre todo a expensas de una clara tendencia a la reducción de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibían ACD. Por otro lado, en la población de estudio, y de forma similar a los estudios fundamentales con ACD en la prevención de eventos isquémicos, los ACD han demostrado similar eficacia que los AVK, con tasas de eventos isquémicos muy escasas en ambos subgrupos. Cabe resaltar que en un porcentaje elevado de pacientes que recibieron un ACD, las dosis no eran apropiadas, fundamentalmente a expensas de la infradosificación; este hecho coincide con lo reflejado en estudios previos en vida real²⁴ y podría justificar una diferencia numérica a mostrar más eventos respecto del grupo de AVK.

Llama la atención la gran diferencia en el número de complicaciones mayores en detrimento del grupo de

AVK, algo que en estudios más grandes se diluye en apariencia¹²⁻¹⁵. Es probable que una mayor potencia del estudio, gracias a un mayor tamaño muestral, además de las diferencias clínicas y un mayor tiempo en rango terapéutico en el grupo AVK, habría permitido acercar el número de complicaciones entre ambos grupos. Con todas estas limitaciones, los autores consideran que estas diferencias, incluso si fueran menos marcadas, evidencian una tendencia hacia un tratamiento de la anticoagulación más seguro y predecible con los ACD.

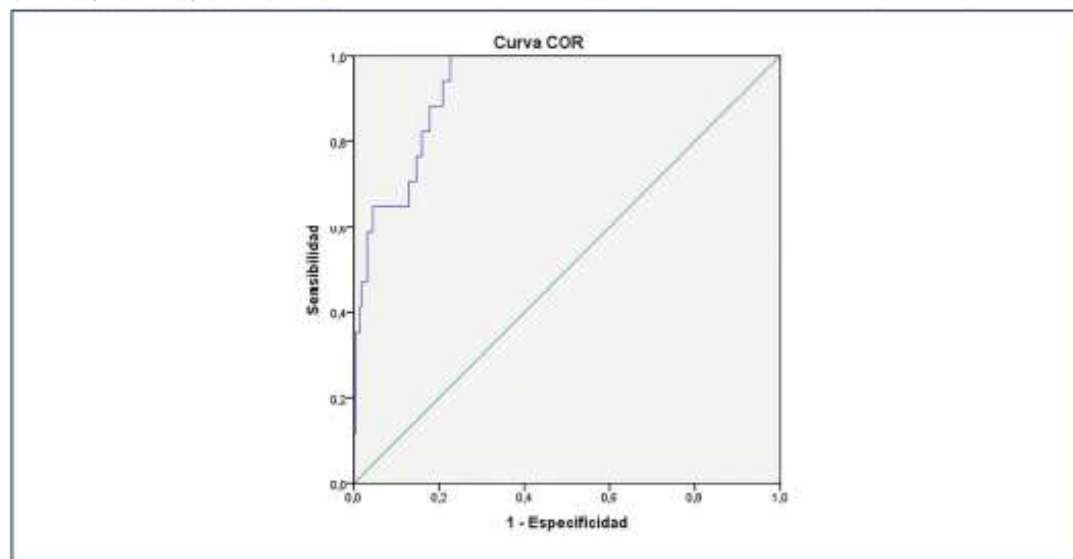
A pesar de que las evidencias científicas tanto en los estudios clínicos aleatorizados como en vida real demuestran una mayor o igual seguridad de los ACD en comparación con AVK¹⁵, la tendencia en este estudio fue administrar los AVK en pacientes con mayor edad y mayor número de comorbilidades, si bien conceptualmente podrían beneficiarse más de la posible disminución del riesgo hemorrágico que podrían aportar los

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) Inferior	IC 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Paso 1^a								
Edad	0.169	0.046	13.610	1	0.000	1.184	1.082	1.295
Constante	-15.776	3.733	17.864	1	0.000	0.000		
Paso 2^b								
SINTROM (acenocumaro) (1)	-2.576	1.053	5.989	1	0.014	0.076	0.010	0.599
Edad	0.162	0.049	10.848	1	0.001	1.175	1.068	1.294
Constante	-14.655	3.993	13.469	1	0.000	0.000		
Paso 3^c								
SINTROM (acenocumaro) (1)	-3.978	1.410	7.956	1	0.005	0.019	0.001	0.297
CHA2DS2-VASC			13.976	8	0.082			
CHA2DS2-VASC(1)	-17.581	15340.318	0.000	1	0.999	0.000	0.000	-
CHA2DS2-VASC(2)	-17.486	9167.695	0.000	1	0.998	0.000	0.000	-
CHA2DS2-VASC(3)	-3.123	2.308	1.830	1	0.176	0.044	0.000	4.062
CHA2DS2-VASC(4)	-4.629	2.318	3.988	1	0.046	0.010	0.000	0.918
CHA2DS2-VASC(5)	-4.930	2.178	5.123	1	0.024	0.007	0.000	0.516
CHA2DS2-VASC(6)	-4.024	2.175	3.422	1	0.064	0.018	0.000	1.271
CHA2DS2-VASC(7)	-2.927	2.176	1.809	1	0.179	0.054	0.001	3.813
CHA2DS2-VASC(8)	-0.096	2.201	0.002	1	0.965	0.909	0.012	67.877
EDAD	0.204	0.070	8.499	1	0.004	1.226	1.069	1.407
Constante	-14.196	5.793	6.006	1	0.014	0.000		

a. Variables especificadas en el paso 1: edad.

b. Variables especificadas en el paso 2: SINTROM (acenocumaro).

c. Variables especificadas en el paso 3: CHA2DS2-VASC.



Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0.929	0.022	0.000	0.886	0.973

a. Bajo el supuesto no paramétrico.

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0.5.

Figura 3. Curva ROC relacionada con el análisis multivariado de factores predictores de ECAM. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

Tabla 3. Diferencias entre pacientes anticoagulados con AVK en función del grado de control

	Buen control (TRT > 60%) (n = 59)	Mal control (TRT < 60%) (n = 48)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	74 ± 10	0.46
Mujeres	28 (48%)	24 (50%)	0.79
Tabaquismo	6 (10%)	8 (17%)	0.61
Hipertensión	51 (86%)	38 (79%)	0.31
Diabetes mellitus	18 (31%)	14 (29%)	0.88
Dislipemia	21 (36%)	22 (46%)	0.28
Enfermedad renal*	23 (39%)	15 (30%)	0.18
Insuficiencia cardíaca	16 (27%)	10 (21%)	0.45
Ictus/AIT previo	8 (14%)	3 (6%)	0.22
Cardiopatía isquémica	12 (20%)	9 (19%)	0.84
Sangrado mayor previo	1 (2%)	2 (4%)	0.47
Tratamiento con AAS	10 (17%)	11 (22%)	0.63
SAME-TTR	1.3 ± 0.8	1.50 ± 0.9	0.70
0	9 (15%)	5 (10%)	
1	27 (46%)	20 (42%)	
2	18 (31%)	18 (38%)	
3	5 (9%)	4 (8%)	
4	0 (0%)	1 (2%)	
Número de comprimidos diarios	8.83	9.00	0.12
FEVI			0.30
Normal (>55%)	51 (86%)	39 (81%)	
45-54%	2 (3%)	3 (6%)	
35-44%	1 (2%)	4 (8%)	
<35%	5 (9%)	2 (4%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHA2DS2	2.31 ± 0.95	1.96 ± 0.97	0.05
CHA2DS2-VASc	3.98 ± 1.48	3.56 ± 1.41	0.08
HASBLED	2.25 ± 1.03	2.54 ± 1.12	0.15
Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses			
Mortalidad CV	4 (6.8%)	2 (4.2%)	0.56
Mortalidad total	9 (15.3%)	4 (8.3%)	0.28
Eventos tromboembólicos	0 (0%)	1 (2.1%)	0.27
Eventos hemorrágicos	1 (1.7%)	2 (4.2%)	0.44
ECAM total	9 (15.3%)	7 (14.6%)	0.92

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres.
 AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antivitamina K; ACD: anticoagulantes directos; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; TRT: tiempo en rango terapéutico por método de Rosendaal.

ACD, sobre todo si se considera que justo en esta población resulta más difícil alcanzar un adecuado control terapéutico²⁰.

Limitaciones

La principal limitación de este registro, su carácter observacional y no controlado, introduce un posible

sesgo de selección que podría afectar su validez externa. Por una parte, una clara limitación del estudio es su tamaño muestral reducido que afecta en particular a las comparaciones entre los diferentes subgrupos. El subgrupo con edoxabán no queda representado en el estudio por no hallarse en el mercado cuando se realizó la inclusión de pacientes y sólo se utilizó acenocumarol como fármaco AVK. Por último, habría que mencionar

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log-rank (Mantel-Cox)	0.017	1	0.898

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

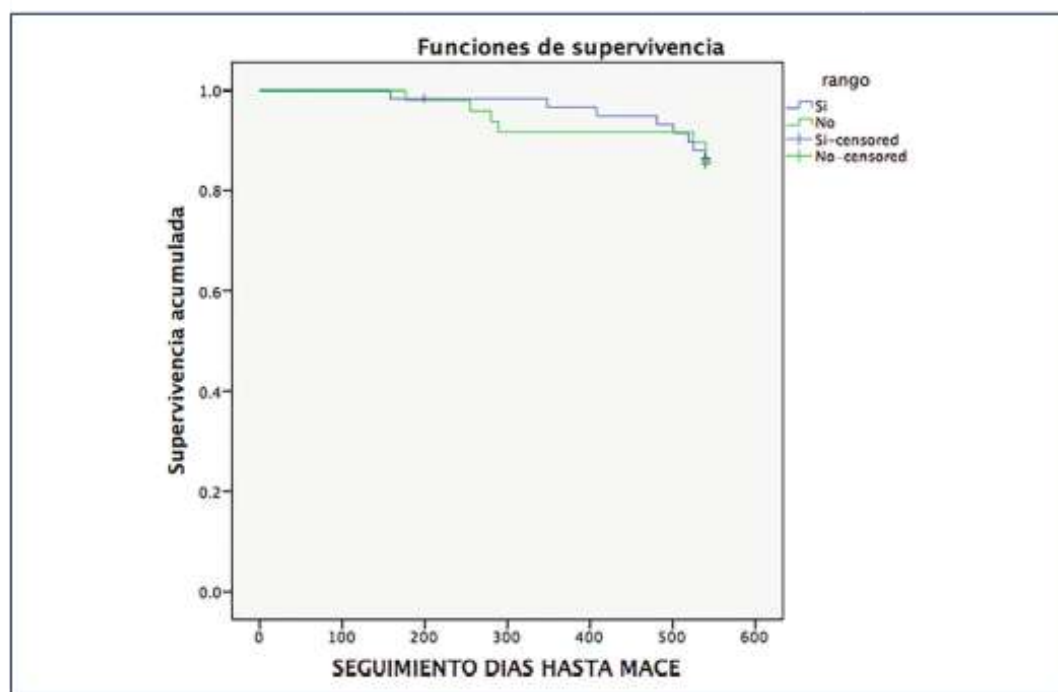


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de ECAM del grupo AVK en función del grado de control de anticoagulación.

que las comparaciones de eventos entre el grupo de AVK y ACD son limitadas dadas las características basales diferentes de ambos grupos y deben tomarse a modo de referencia. Todo ello indica que los resultados de este trabajo deben considerarse tan sólo como generadores de hipótesis y que son necesarios nuevos estudios para confirmar los hallazgos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio indican, en primer lugar, que el perfil del paciente anticoagulado por FANV es diferente en caso de tratarse con AVK o ACD. Los pacientes anticoagulados con AVK se encontraban casi la mitad del tiempo fuera de rango terapéutico. Este hecho, junto con un perfil de riesgo más elevado en comparación con los tratados con ACD, ha podido justificar un aumento de ECAM en este subgrupo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El investigador principal no tiene conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
- Glazer NL, Dublin S, Smith NL, French B, Jackson LA, Hachover JB, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167:246-52.
- Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Cardiol*. 2009;103:227-31.
- Ogilvie IM, Newton N, Weiner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45 e4.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729-36.
- Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med*. 2010;123:446-53.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Rillat A. Quality of vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol (English ed)*. 2015;68:761-8.
- Barríos V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: the PAULA study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
- Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero-Hinojosa J, Surrinch JM, Acosta de Bilbao F, Tamart JJ, et al. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Patent Preference Adherence*. 2018;12:267-74.
- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in primary health care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol (English ed)*. 2015;68:753-60.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., Committee R-LS and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
- Gómez-Outes A, Teixeira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Ges ML, Vargas-Castellón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:633-44.
- Clesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis Haemostasis*. 2012;107:1172-9.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis Haemostasis*. 1993;69:236-9.
- Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thrombosis J*. 2016;14:14.
- Morgan GL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombosis Research*. 2009;124:37-41.
- Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thrombosis Haemostasis: JTH*. 2014;12:626-34.
- Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valadão RA, Moreira Mda C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1511-20.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-90.

ARTICULO II

After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis) trial allows randomization of patients with anticoagulation, but without antiplatelet therapy, and might thus shed light on the value of ASA treatment to prevent HALT.

We agree with Dr. Jimenez Diaz and colleagues that the patients not having undergone post-TAVR computed tomography (CT) scans may be at greater risk to display high on-clopidogrel platelet reactivity due to predisposing patient characteristics, reported for patients with coronary artery disease (4). Conversely in our study, median adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet reactivity in the group without CT scans was nominally lower as compared with the group with post-TAVR CT scans (159 AU\$ min [interquartile range: 82 to 354 AU\$ min] vs. 180 AU\$ min [interquartile range: 81 to 344 AU\$ min]; $p = 0.852$, Mann-Whitney U test). These data suggest that a higher rate of post-TAVR CT scans would not have altered the results of our study. They also imply that predictors of high on-clopidogrel platelet reactivity may vary between TAVR and coronary artery disease patients.

The overall low rate of high on-clopidogrel platelet reactivity (14.8%) in the entire cohort is in line with recent data from the EVERY-TAVI (Everyday Practice With Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry (12%) (5). There, a higher bleeding rate was observed among patients with low platelet reactivity despite a relatively small number of patients (5). Therefore, caution should be exercised using more potent ADP-receptor antagonists such as ticagrelor or prasugrel in patients undergoing TAVR irrespective of on-clopidogrel platelet reactivity.

*Thomas G. Nührenberg, MD
Alexander Kille, MD
Franz-Josef Neumann, MD
Christian Stratz, MD
Philipp Rulle, MD

*University Heart Center Freiburg
Bad Krozingen
Department of Cardiology and Angiology II
D-79189 Bad Krozingen
Germany
E-mail: thomas.nuehrenberg@universitaets-herzzentrum.de
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.001>

© 2019 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Rease note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

- Nührenberg TG, Hromek J, Kille A, et al. Impact of on-clopidogrel platelet reactivity on incidence of hypoattenuated leaflet thickening after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv* 2019;12:12–8.
- Pozin A, Schleicher M, Seidel H, et al. High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients. *Eur J Pharmacol* 2015;751: 24–7.
- Orvin K, Eisen A, Perf L, et al. Platelet reactivity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:11–8.
- Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2427–34.
- Gross L, Jodheim D, Nitschke T, et al. Platelet reactivity and early outcomes after transfemoral aortic valve implantation. *Thromb Haemost* 2018; 118:1832–8.

RESEARCH CORRESPONDENCE

Transfemoral TAVR at Hospitals Without On-Site Cardiac Surgery Department in Spain



A Multicenter Registry

The number of transcatheter aortic valve replacements (TAVR) is increasing, partly related to improvements in techniques and devices, reductions in complications, and expanded usage for intermediate-risk surgical patients, bicuspid aortic valves, aortic regurgitation, and degenerative aortic bioprosthesis. The American and European guidelines state that TAVR should only be performed in hospitals with cardiac surgery on site (with a low level of evidence) (1,2) even though complications requiring conversion to open cardiac surgery have been dramatically reduced, and no more than 1% of intra-procedural complications have been reported.

As recently evidenced in the German registry AQUA (Aortic Valve Replacement Quality Assurance) (3) and in the Austrian TAVR registry (4), there were no differences in major complications or in-hospital mortality between centers performing TAVR without versus with cardiac surgery on site, suggesting the acceptability of such an approach.

In Spain, the availability of TAVR is highly variable due to regional differences in the health system and to geographical dispersion of the population with respect to the hospitals with on-site cardiac surgery. Faced with steadily increasing demand for TAVR, waiting times can be long. Given these

TABLE 1 Clinical Profiles and Outcomes of Patients Undergoing TAVR in 10 Centers Without On-Site CS in Spain (N = 384)

Demographic characteristics	
Age, yrs	82.2 (77.2-87.2)
Females	202 (52.6)
Medical history	
NYHA functional class III	256 (66.7)
Systolic PA pressure	47.4 (33.7-61.1)
Grade III-IV mitral regurgitation	49 (12.8)
Atrial fibrillation	145 (37.8)
Left ventricular ejection fraction <30%	19 (5.0)
Left ventricular ejection fraction <50%	81 (26.1)
Previous myocardial infarction	66 (17.2)
Previous PCI	129 (33.6)
Previous open heart surgery	35 (9.1)
Diabetes mellitus	175 (45.6)
COPD	107 (27.9)
PVD	55 (14.3)
Creatinine clearance <60 mg/dl	136 (35.4)
Hepatic cirrhosis	3 (0.8)
Anatomic characteristics	
Aortic valve area, cm ²	0.72 0.41
Low-flow low-gradient aortic stenosis	14 (3.6)
Bicuspid aortic valve	4 (1.0)
Annulus diameter, mm	
TEE	22.0 2.5
CT	24.1 3.0
TAVR indication for severe aortic regurgitation	14 (3.6)
Porcelain aorta	41 (10.7)
Thorax hostile	14 (3.6)
Periprocedural complications	
Conversion to open-heart surgery	1 (0.3)
Coronary obstruction	3 (0.8)
Cardiac tamponade	6 (1.6)
Valve malposition	6 (1.6)
TAVR in TAVR deployment	6 (1.6)
Aortic dissection or annular rupture	0 (0)
Acute heart failure	13 (3.4)
Aortic regurgitation ≥2	56 (14.7)
Myocardial infarction	3 (0.8)
Stroke	2 (0.5)
Bleeding	
Major	28 (7.3)
Minor	52 (13.5)
Acute kidney injury	
Stage 1	28 (7.3)
Stage 2	6 (1.6)
Stage 3	11 (2.9)
Mortality rates	
In-hospital mortality	20 (5.2)
Intraprocedural death	3 (0.8)
Death in the first 72 h	4 (1)
Death after the first 72 h	13 (3.4)
In-hospital cardiovascular mortality	8 (2.1)
In-hospital no cardiovascular mortality	12 (3.1)
Mortality in the first 30 days	23 (6.1)
Mortality in the first year	47 (12.2)
Total mortality in the follow-up, 618-591 days	72 (18.7)

Values are median (interquartile range), n (%), or mean ± SD.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CS: cardiac surgery; CT: computed tomography; NYHA: New York Heart Association; PA: pulmonary artery; PCI: percutaneous coronary intervention; TAVR: transcatheter aortic valve replacement; TEE: transesophageal echocardiography.

premises, we propose an analysis of the safety and feasibility of TAVR in centers without on-site cardiac surgery, but with on-site vascular surgery and a cardiosurgical center of reference <90 km away. As a result, we designed a prospective observational study including consecutive patients undergoing TAVR at 10 centers without on-site cardiac surgery, located in 10 different provinces in 5 regions across Spain between May 2010 and May 2018. A multidisciplinary heart team was involved in the decision-making process for all cases by consulting a cardiac surgeon at a reference hospital. Patients with severe symptomatic aortic stenosis considered unsuitable for conventional surgery, on the basis of comorbidities, were selected for TAVR.

A standard transarterial approach was used in all the cases, with previous aortic balloon valvuloplasty for pre-dilatation and provisional pacemaker implantation. Self-expandable transcatheter heart valves were routinely implanted. Operators at each center had extensive annual experience in coronary angiography (>1,000), coronary interventions (>400), and structural heart procedures (>100 in total or more than 30/year, 60% being aortic valvuloplasties) in accordance with American guideline criteria (2). All centers had an on-site vascular surgery department.

A total of 384 patients underwent TAVR, and demographics and outcomes are reported in Table 1. The average surgical risk of the population as calculated by the Logistic EuroSCORE (14.3 ± 5.3) and STS (5.9 ± 3.7) was moderate. Even though our population was lower risk than in some other registries, if considered from the point of view of the surgical risk scores, it was characterized by advanced age and greater prevalence of frailty. Some patients had anatomic features adverse for (repeat) thoracic surgery, which made the heart team deem the majority of the patients non-operable. A few patients refused to undergo surgical aortic valve replacement.

In 95.8% of cases, the TAVR was performed electively, and a self-expanding CoreValve System (Medtronic, St. Paul, Minnesota) (n = 351, 91.4%) or a Portico valve (St. Jude Medical) (n = 33, 8.5%) were implanted. A Prostar percutaneous closure device (Abbott Vascular, Santa Clara, California) was used in 266 cases (69.3%), surgical access in 27 patients (7.0%), and ProGlide (Abbott Vascular) in 91 patients (23.7%). The average procedure time was 133 ± 58 min; fluoroscopy time was 26 ± 14 min;

and contrast needed during the procedure was 195 ± 82 ml.

TAVR was successfully performed in 37.1 patients (98.6%). Conversion to surgery was needed in 1 case, due to ventricular perforation and cardiac tamponade, with good outcome after surgery. Low rates of complications were registered (Table 1), with heart block needing pacemaker implantation being the most frequent. The observed mortality rate was within the acceptable range by the European guidelines.

Our research shows results comparable to the outcomes of centers with on-site cardiac surgery, with low complication rates and hospital mortality, and seem to confirm that a TAVR program in a center without an on-site cardiac surgery could be a feasible option for specific patients selected by a multidisciplinary heart team.

The "visiting on-site" model appears safe, and nearly every observed complication could be addressed without cardiac surgery thereby allowing access to TAVR to a widespread population in rural zones.

Jessica Roa Garrido, MD
Jesús Jiménez Mazuecos, MD
*Andrea Sigismundi, MD
Rosa Cardenal-Pirís, MD
Arsenio Gallardo-López, MD
Beatriz Vaquerizo, MD
Rosa Lázaro-García, MD
Fernando Lozano Ruiz-Poveda, MD
Francisco Jiménez-Cabrera, MD
José F. Díaz-Fernández, MD
*University Hospital Juan Ramón Jiménez
RONDA NORTE S/N
Huelva 21002
Spain
E-mail: sigismundiandrea@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.005>

© 2019 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: Dr. Díaz-Fernández has been a proctor at Portico St. Jude Medical. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. Guidelines for the management of valvular heart disease (version 2017). *Eur Heart J* 2017;38:2739-86.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCA/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54.
- Engelbrecht H, Bestehorn M, Haude M, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients. *Eur Heart J* 2016;37:2240-8.
- Egger F, Zweiker D, Freyhof MK, et al. Impact of on-site cardiac surgery on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:2160-7.

RESEARCH CORRESPONDENCE

Hospital-Specific Mortality for Acute Myocardial Infarction Versus Emergency Percutaneous Coronary Intervention in New York State



Percutaneous coronary intervention (PCI) is the treatment of choice for acute myocardial infarction (AMI). In an effort to improve care delivery, public reporting of PCI outcomes has been adopted in several states, including New York. Until recently, cardiovascular programs were ranked according to procedural mortality for PCI. However, they were not ranked according to disease-related mortality for AMI. Using AMI mortality to assess cardiovascular programs has been proposed to reduce risk-aversion among interventional cardiologists, as avoidance of high-risk, but potentially life-saving, procedures on patients with AMI might lead to improvements in measured PCI mortality but worse AMI mortality (1). In this study, we sought to identify the relationship between publicly reported hospital-specific disease mortality for AMI and hospital-specific procedural mortality for emergency PCI in New York.

For this analysis, publicly available aggregate risk-adjusted outcomes of emergency PCI between 2013 and 2015 and AMI in 2015 were used for each PCI-performing hospital in New York from the Department of Health website (2). Emergency PCI patients were hemodynamically unstable or had AMI onset within 24 h before PCI. Because published risk-adjusted mortality rates may be statistically unstable at low-volume hospitals, we "shrunk" risk-adjusted mortality rates to produce risk-standardized mortality rates (RSMR) for emergency PCI and AMI at each hospital using previously described methods (3). Summary statistics were obtained for case volume, 30-day crude mortality, and 30-day RSMR for AMI and emergency PCI at all participating hospitals. Hospitals were ranked according to RSMR rates for emergency PCI, and summary statistics were obtained for the top and bottom quartiles. Continuous variables were compared using Student's t-test. The RSMR for AMI was plotted against the RSMR for emergency PCI, and a Spearman's rank correlation coefficient was calculated. Analyses were conducted using STATA software version 15.0 (StataCorp, College Station, Texas).

ARTICULO III

ARTICULO IV

ARTICULO V

ANEXO IV

INDICIOS DE CALIDAD

ARTÍCULO 1:

Autores: Andrea Sigismondi, Santiago J. Camacho-Freire, Javier León-Jiménez, Guillermo Isasti-Aizpurua, María D. García-Lizana, José I. Morgado-García de Polavieja, Francisco J. Caro-Fernández, Jessica Roa-Garrido, Francisco Navarro-Roldán, José F. Díaz-Fernández.

Título: Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo.

Publicado en: Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):382-392. doi: 10.24875/ACM.19000023

Año de publicación: 2019

Indicios de calidad: Journal Citation Report (2019):

- **Impact Factor:** 0.165

- Cardiology and cardiovascular medicine -SCIE: 187/208 (**Q4**).

- SJR 0.13.

ARTÍCULO 2:

Autores: Jessica Roa Garrido, Jesús Jiménez Mazuecos, Andrea Sigismondi, Rosa Cardenal-Piris, Arsenio Gallardo-López, Beatriz Vaquerizo, Rosa Lázaro-García, Fernando Lozano Ruiz-Poveda, Francisco Jiménez-Cabrera, José F Díaz-Fernández

Título: Transfemoral TAVR at Hospitals Without On-Site Cardiac Surgery Department in Spain: A Multicenter Registry

Publicado en: JACC Cardiovasc Interv 2019 May 13;12(9):896-898 DOI: 10.1016/j.jcin.2019.02.006.

Año de publicación: 2019

Indicios de calidad: Journal Citation Report (2019):

- **Impact Factor:** 8.432

- Cardiac and cardiovascular systems -SCIE: 11/138 (**Q1**).

- SJR 3.10.

ARTÍCULO 3:

Autores: Andrea Sigismondi, Maria T Moraleda-Salas, Pablo Moriña-Vazquez, Juan M Fernández-Gómez, Álvaro Arce-León, José Venegas-Gamero, José Francisco Díaz Fernández

Título: A more physiological way to substitute the cardiac pacemaker: effectiveness and security of a technique that restores the heart rhythm via the natural pathway of electrical cardiac conduction.

Publicado en: Preslia Journal

Año de publicación: 2021

Indicios de calidad: Journal Citation Report (2021):

- Impact Factor: 2.233
- Plant sciences -SCIE: 117/239 (**Q2**).
- SJR 1.79.

ARTÍCULO 4:

Autores: Andrea Sigismondi, Antonio Gómez Menchero, José Morgado García De Polavieja, Ana Manovel Sánchez, Jessica Roa Garrido, José Francisco Díaz Fernández.

Título: Angioplastia pulmonar en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Un último pero eficaz recurso.

Publicado en REC: Cardioclinics. 2019 Jan-Mar 54; 1:57-59. Doi: 10.1016/j.rccl.2018.12.008

Año de publicación: 2019

Indicios de calidad: Journal Citation Report (2019):

- **Impact Factor:** 4.642
- Cardiac and cardiovascular systems -SCIE: 30/138 (**Q1**).
- SJR 0.41.

ARTÍCULO 5:

Autores: José I. Morgado García-Polavieja, Andrea Sigismondi, Samuel Ortiz Cruces, Elena Gálvez Ríos, José Raúl López Aguilar, Ana J. Manovel Sánchez, Ana López Suárez, José Francisco Díaz Fernández

Título: Impact of sacubitril/valsartan on the indication for defibrillator and left ventricular remodelling: real life data.

Publicado en REC: Cardioclinics 2022 Jul-Sep, 57; 3 172-181. Doi: 10.1016/j.rccl.2021.12.005

Año de publicación: 2022

Indicios de calidad: Journal Citation Report (2021):

- **Impact Factor:** 7.050
- Cardiac and cardiovascular systems -SCIE: 33/143 (**Q1**).
- SJR 0.41.

