

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Riesgo de ictus en pacientes con fracción de eyección reducida después de infarto de miocardio sin fibrilación auricular



João Pedro Ferreira, MD, PhD,^{a,b} Nicolas Girerd, MD, PhD,^a John Gregson, PhD,^c Ichraq Latar, MSc,^a Abhinav Sharma, MD,^{d,e} Marc A. Pfeffer, MD, PhD,^f John J.V. McMurray, MD, PhD,^g Azmil H. Abdul-Rahim, MD, MSc,^h Bertram Pitt, MD, PhD,ⁱ Kenneth Dickstein, MD, PhD,^j Patrick Rossignol, MD, PhD,^a Faiez Zannad, MD, PhD,^a por la *High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative*

RESUMEN

ANTECEDENTES El ictus puede producirse después de un infarto de miocardio (IM) sin que haya fibrilación auricular (FA).

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue identificar factores de riesgo (aparte de la FA) para la aparición del ictus y elaborar una puntuación del riesgo de ictus calibrada y validada en pacientes con IM e insuficiencia cardíaca (IC) y/o disfunción sistólica.

MÉTODOS Los conjuntos de datos incluidos en esta iniciativa de análisis conjunto procedieron de 4 ensayos clínicos: CAPRICORN (*Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Dysfunction*), OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction With Angiotensin II Antagonist Losartan*), VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), y EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*); se utilizó el EPHEUS para la validación externa. Se incluyó en este análisis a un total de 22.904 pacientes sin FA ni uso de anticoagulación oral. La variable de valoración principal fue el ictus y la muerte se consideró un "riesgo competitivo".

RESULTADOS Durante una mediana de seguimiento de 1,9 años (intervalo intercuartil: 1,3 a 2,7 años), 660 (2,9%) pacientes sufrieron un ictus. Estos pacientes eran de mayor edad, incluían un mayor porcentaje de mujeres, fumadores e hipertensión; tenían una clase de Killip superior; una filtración glomerular estimada más baja; y mostraban una mayor proporción de antecedentes de IM, IC, diabetes e ictus. En el modelo de riesgo de ictus final se mantuvieron las variables de mayor edad, clase de Killip 3 o 4, filtración glomerular estimada ≤ 45 ml/min/1,73 m², antecedentes de hipertensión e ictus previo. Los modelos estaban bien calibrados y mostraron una discriminación moderada o buena (índice C = 0,67). Las tasas de eventos observadas a los 3 años aumentaron de manera pronunciada en cada sextil de la puntuación de riesgo de ictus (1,8%, 2,9%, 4,1%, 5,6%, 8,3% y 10,9%, respectivamente) y coincidieron con las tasas de eventos esperadas.

CONCLUSIONES Se identificaron factores de riesgo fácilmente determinables asociados a la aparición del ictus y se incorporaron en una puntuación de riesgo fácil de utilizar. Esta puntuación puede facilitar la identificación de los pacientes con IM e IC que tienen un riesgo elevado de ictus a pesar de no presentar una FA. (*J Am Coll Cardiol* 2018;71:727-35)

© 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



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



^aNational Institute of Health and Medical Research (INSERM), Center for Clinical Multidisciplinary Research 1433, INSERM U1116, University of Lorraine, Regional University Hospital of Nancy, French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN) Investigation Network Initiative-Cardiovascular and Renal Clinical Trialists, Nancy, Francia; ^bDepartment of Physiology and Cardiothoracic Surgery, Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of Medicine, University of Porto, Oporto, Portugal; ^cDepartment of Biostatistics, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido;

El ictus puede comportar unas consecuencias devastadoras en los pacientes y tiene una repercusión importante en sus familias, en los cuidadores y en la sociedad (1). El ictus puede producirse después de un infarto de miocardio (IM), y ello complica aún más el manejo del IM y eleva las tasas de mortalidad asociadas a este (2). Las tasas de incidencia del ictus después de un IM oscilan entre $\approx 1\%$ y un 5% (3–6). La formación de zonas de acinesia y/o discinesia en el ventrículo izquierdo después del IM puede elevar el riesgo de formación de trombos murales y un ulterior tromboembolismo periférico e ictus (7). No obstante, en estos estudios se incluyó tan solo a pacientes con fibrilación auricular (FA) que es un factor de riesgo importante para el ictus (8). En consecuencia, resulta difícil establecer si el IM, la acinesia, la disfunción sistólica, la insuficiencia cardíaca (IC), la FA u otros factores contribuyen a la aparición del ictus después de un IM (9). Por consiguiente, el riesgo de ictus en pacientes que han sufrido un IM pero no presentan FA no está bien definido.

El IM complicado con una disfunción sistólica y/o IC (pero sin FA) puede generar un entorno que es de por sí especialmente trombogénico, al cumplir la tríada de Virchow (estasis del flujo sanguíneo, lesión endotelial e hipercoagulabilidad) (10). En consecuencia, el análisis de la incidencia y los factores de riesgo para el ictus en un grupo de pacientes con IM “complicado” y sin FA puede ser útil para identificar a los pacientes con un riesgo elevado en los que podría ser beneficiosa una intervención temprana (por ejemplo, la anticoagulación oral) para la prevención del ictus.

La *High-Risk Myocardial Infarction Initiative* brindó una oportunidad única para el estudio de la aparición del

ictus en pacientes con IM “complicado” pero sin FA en un grupo de > 20.000 pacientes y 600 eventos de ictus. El presente estudio tuvo como objetivo identificar las características de los pacientes que sufrieron un ictus durante el seguimiento y elaborar una puntuación de riesgo de ictus calibrada y validada en este grupo de pacientes.

MÉTODOS

GRUPO DE ESTUDIO. Esta iniciativa se basa en una cohorte publicada con anterioridad con los datos combinados de pacientes de 4 ensayos clínicos (11). De forma resumida, los objetivos principales del proyecto fueron proporcionar un análisis exhaustivo y estadísticamente robusto de los resultados clínicos a largo plazo en los pacientes de alto riesgo que habían sobrevivido a un IM. Las series de datos incluidas en esta iniciativa de análisis combinado fueron las siguientes: los ensayos CAPRICORN (*Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Dysfunction*) (12,13); EPHEBUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) (14,15); OPTIMAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction With Angiotensin II Antagonist Losartan*) (16,17); y VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*) (18,19). Se ha publicado con anterioridad una descripción detallada del total de pacientes incluidos, los criterios de inclusión y exclusión de cada ensayo, las variables de valoración utilizadas y los resultados (11). En cada uno de estos ensayos se incluyó a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, IC o ambas cosas entre 12 h y 21 días

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA, fibrilación auricular
IC, intervalo de confianza
fGe, filtración glomerular estimada
IC, insuficiencia cardíaca
IM, infarto de miocardio
ACO, anticoagulante oral

^dDuke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina; ^eMazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá; ^fDivision of Cardiovascular Medicine, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^gBHF Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Escocia, Reino Unido; ^hInstitute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, Glasgow, Escocia, Reino Unido; ⁱDepartment of Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan; y el ^jDepartment of Cardiology, University of Bergen, Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega. El Dr. Ferreira ha recibido pagos por su pertenencia a un consejo asesor de Novartis; ha recibido pagos por conferencias de Roche; y es cofundador de CardioRenal. El Dr. Girerd ha recibido pagos por su pertenencia a un consejo asesor de Novartis; y ha recibido honorarios por conferencias de Servier. El Dr. Rossignol ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores de CTMA, CVRx, Fresenius Medical Care, Novartis, Relypsa, Vifor Fresenius Medical Renal Pharma y Stealth Peptides. El Dr. Sharma ha recibido subvenciones de Takeda, Bayer, Roche Diagnostics y Bristol-Myers Squibb-Pfizer. El Dr. Pfeffer ha recibido una subvención de investigación de Novartis; ha sido consultor de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, DalCor, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Sanofi, Teva y Thrasos; ha recibido opciones de compra de acciones de DalCor; y ha recibido la participación que ha sido asignada de manera irrevocable a fines benéficos, de una patente obtenida por el Brigham & Women's Hospital y licenciada por Novartis. El Dr. Pitt ha sido consultor de Bayer, AstraZeneca, Sanofi, Relypsa, Vifor, scPharmaceuticals, Stealth Peptides, Tricida, Sarfex Pharmaceuticals y KDP Pharmaceuticals; y ha recibido opciones de compra de acciones de Relypsa y scPharmaceuticals. El Dr. Zannad ha recibido pagos por formar parte del consejo asesor de Boston Scientific; ha recibido pagos por consultoría de Novartis, Takeda, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GE Healthcare, Relypsa, Servier, Boston Scientific, Bayer, Johnson & Johnson y Resmed; ha recibido pagos por conferencias de Pfizer y AstraZeneca; ha sido presidente del comité directivo de Janssen; y es cofundador de CardioRenal. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

después de un IM agudo. La información incluida en esta base de datos conjunta no incluyó las asignaciones aleatorizadas del tratamiento de cada ensayo.

El proyecto de análisis combinado lo iniciaron los respectivos presidentes de los comités de dirección de los 4 ensayos. Todos los estudios se realizaron cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por los comités de ética de los centros. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en los estudios.

Para el presente análisis, seleccionamos a los pacientes sin antecedentes de FA o con una FA presente ya en el electrocardiograma obtenido en el momento de la asignación aleatoria, o los pacientes no tratados con un fármaco anticoagulante oral (ACO).

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue el ictus. El ictus se definió de manera uniforme como un déficit neurológico focal de una duración > 24 h o que causara la muerte y se presumiera que ello estaba relacionado con el ictus. La mortalidad por cualquier causa se consideró un evento de riesgo en competencia.

Los eventos de las variables de valoración fueron validados (adjudicados) en los respectivos ensayos.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Las variables continuas se expresaron en forma de media \pm DE y las variables discretas mediante frecuencias y proporciones. Para las comparaciones de las medias y las proporciones, se utilizó la prueba de t de Student y la prueba de χ^2 , respectivamente.

Se llevó a cabo un análisis del tiempo hasta el evento con el empleo de un modelo de riesgos en competencia, según lo descrito por Fine y Gray (20), tomando el ictus como evento de valoración y la muerte como riesgo en competencia. Se verificó la linealidad logarítmica mediante pruebas de las formas funcionales de la covariable con la prueba suprema de tipo Kolmogorov y mediante el examen visual de los gráficos de las estimaciones de beta frente a la media en los diversos deciles. Las covariables se introdujeron en el modelo multivariable con un análisis de regresión escalonado, tomando como valores de p para la entrada y la permanencia en el modelo los de $p = 0,15$ y $p = 0,05$, respectivamente. Las covariables para las que se consideró que podía haber una repercusión pronóstica fueron las siguientes: edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, clase de Killip, filtración glomerular estimada (FGe, calculada con la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [21]), IM previo, antecedentes de IC, enfermedad arterial periférica, hipertensión, diabetes mellitus, ictus previo y medicamentos (uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, estatinas y

ácido acetilsalicílico). En estas variables había un porcentaje pequeño de valores no disponibles (< 10%), y no se aplicó ningún método de imputación múltiple. Evaluamos las interacciones con los parámetros siguientes: logaritmo de tiempo, edad, sexo, presión arterial sistólica y diabetes, pero ninguna de ellas fue significativa ($p > 0,10$ en todos los casos).

La discriminación del modelo de regresión de riesgos en competencia se evaluó mediante el cálculo del estadístico C. La evaluación de la calibración se llevó a cabo mediante el examen visual del gráfico de la incidencia acumulada de los eventos de ictus observados frente a los esperados, obtenidos en los diversos sextiles de riesgo predicho del modelo de riesgos en competencia. La validación interna del modelo se realizó mediante remuestreo (*bootstrapping*) (50x), y la validación externa se realizó en el conjunto de datos del ensayo EPHEBUS.

Con objeto de crear una puntuación de riesgo sencilla con valores enteros, las variables continuas incluidas en el modelo elegido se clasificaron en 2 o 3 grupos utilizando una combinación de valores de corte clínicos establecidos y un examen gráfico de las tasas en los diversos quintiles. Para simplificar la puntuación de riesgo, se asignaron puntos enteros a cada factor pronóstico en función de las estimaciones del logaritmo de la *hazard ratio*. La puntuación de riesgo total de cada paciente se calculó mediante la suma de los puntos correspondientes a todas las variables pronósticas elegidas. Para la distribución general de la puntuación de riesgo, establecimos 6 categorías de riesgo, que contenían un número de eventos aproximadamente igual en cada una. Dentro de cada categoría de riesgo, y según el grupo de tratamiento, calculamos el número de eventos, los años-persona en riesgo y la tasa global de eventos. Se elaboraron los gráficos de Kaplan-Meier que mostraban las curvas de incidencia acumulada de cada grupo de tratamiento y categoría de riesgo.

Todos los análisis se realizaron con el programa informático STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO. De los 28.771 pacientes iniciales incluidos en el conjunto de datos combinado de pacientes con IM de alto riesgo (11), 3754 fueron excluidos debido a la presencia y/o antecedentes de FA, y otros 2113 pacientes fueron excluidos porque se les había prescrito ACO, con lo que quedaron 22.904 pacientes que fueron incluidos en el presente análisis.

La media de edad fue de 64 ± 11 años, y un 30% de los pacientes eran mujeres. Los pacientes que sufrieron un

ictus durante el periodo de seguimiento fueron de mayor edad, y con mayor frecuencia mujeres y fumadores; tenían una presión arterial sistólica superior; se encontraban con más frecuencia en las clases 3 o 4 de Killip; tenían una FGe más baja; y tenían una mayor proporción de eventos previos de IM, antecedentes de IC, hipertensión, diabetes e ictus previos (tabla 1).

Durante una mediana de seguimiento de 1,9 años (intervalo intercuartil: 1,3 a 2,7 años), 660 (2,9%) pacientes sufrieron un ictus. La tasa de incidencia de ictus fue de 4,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,9 a 4,5) por 1000 años-paciente (tabla 1).

MODELOS DE RIESGO. En la tabla 2 se indican las covariables que se mantuvieron en el modelo de riesgo de ictus final. La mayor edad, la clase 3 o 4 de Killip, la FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m², los antecedentes de hipertensión y el ictus previo mostraron una asociación independiente con un mayor riesgo de ictus.

Los modelos estaban bien calibrados: se observó un gradiente pronunciado del riesgo en los diversos sextiles de riesgo predicho (figuras 1 y 2, tabla 1 online), y la discriminación fue moderada/buena (índice C = 0,67). La puntuación de riesgo en números enteros obtenida a partir de estas covariables va de 0 a 11 puntos (tabla 2).

La calibración del modelo continuó siendo buena cuando se excluyó del análisis a los pacientes con un ictus previo (tabla 2 online).

La validación externa se llevó a cabo en el conjunto de datos del estudio EPHEBUS, también con una buena calibración y discriminación (tabla 3, tabla 3 online).

TASAS DE EVENTOS. Las tasas de incidencia acumulada de ictus observadas a 1, 2 y 3 años fueron del 1,3% (IC del 95%: 1,2% a 1,4%), 1,5% (IC del 95%: 1,4% a 1,6%) y 1,6% (IC del 95%: 1,5% a 1,7%), respectivamente.

Las tasas de ictus a 3 años observadas mostraron un aumento pronunciado para cada categoría de la puntuación de riesgo (1,8%, 2,9%, 4,1%, 5,6%, 8,3% y 10,9%, respectivamente) y fueron coherentes con las tasas de eventos esperadas (figura 1, tabla 1 online).

La *Online Calculator* es una herramienta que permite calcular la predicción de riesgo de cualquier paciente individual (que tenga las características de los incluidos en el presente estudio).

Tasas de eventos en pacientes con fibrilación auricular. De los 3754 pacientes con FA en la situación inicial, 215 (5,7%) presentaron un ictus durante una mediana de seguimiento de 1,7 años (intervalo intercuartil: 1,0 a 2,4 años). La tasa de incidencia de ictus fue de 9,5 (IC del 95%: 8,3 a 10,8) por 1000 años-paciente. La incidencia acumulada a los 1, 2 y 3 años fue del 2,9% (IC del 95%: 2,7% a 3,1%), 3,3% (IC del 95%: 3,0% a 3,6%) y 3,4% (IC del 95%: 3,1% a 3,7%), respectivamente.

TABLA 1 Características de los pacientes sin fibrilación auricular y sin uso de anticoagulantes orales

	N	Sin ictus (n = 22.244)	Con ictus (n = 660)	Valor de p
Edad, años	22.904	64,1 ± 11,4	68,7 ± 10,0	< 0,0001
Mujeres	22.904	6570 (29,5)	224 (33,9)	0,015
IMC, kg/m ²	22.368	27,5 ± 4,9	27,2 ± 4,2	0,064
Fumadores actuales	22.882	6730 (30,3)	244 (37,0)	< 0,0001
PAS, mm Hg	22.863	121,8 ± 16,8	125,1 ± 18,6	< 0,0001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	22.850	75,3 ± 12,4	76,0 ± 13,4	0,15
FEVI, %	15.578	34,7 ± 8,8	34,4 ± 9,4	0,60
Clase de Killip 3 o 4	22.819	3876 (17,5)	162 (24,6)	< 0,0001
FGe, ml/min/1,73 m ²	21.974	71,3 ± 38,8	66,5 ± 31,9	0,002
Hemoglobina, g/l	10.298	133,7 ± 15,9	133,1 ± 14,6	0,55
Sodio, mmol/l	10.550	139,4 ± 3,8	139,1 ± 3,5	0,14
Potasio, mmol/l	10.497	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,16
IM previo	22.902	5537 (24,9)	207 (31,4)	0,0002
CBAC	22.904	1117 (5,0)	31 (4,7)	0,71
ICP	22.904	4673 (21,0)	82 (12,4)	< 0,0001
Antecedentes de IC	22.904	8215 (36,9)	270 (40,9)	0,037
EAP	22.903	1694 (7,6)	63 (9,5)	0,066
Hipertensión	22.904	11.890 (53,5)	407 (61,7)	< 0,0001
Diabetes mellitus	22.904	5576 (25,1)	202 (30,6)	0,001
EPOC	22.904	1769 (8,0)	56 (8,5)	0,62
Ictus previo	22.904	1522 (6,8)	115 (17,4)	< 0,0001
Ácido acetilsalicílico	22.904	19.791 (89,0)	592 (89,7)	0,56
Inhibidores de la ECA/ARA	18.283	9951 (55,8)	240 (52,1)	0,11
Betabloqueadores	21.282	13.908 (67,4)	391 (61,7)	0,003
Diuréticos	22.904	9415 (42,3)	323 (48,9)	0,0007
Estatinas	22.904	7654 (34,4)	167 (25,3)	< 0,0001
Ictus	22.904	0 (0,0)	660 (100,0)	< 0,0001
MCC	22.904	3372 (15,2)	281 (42,6)	< 0,0001

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

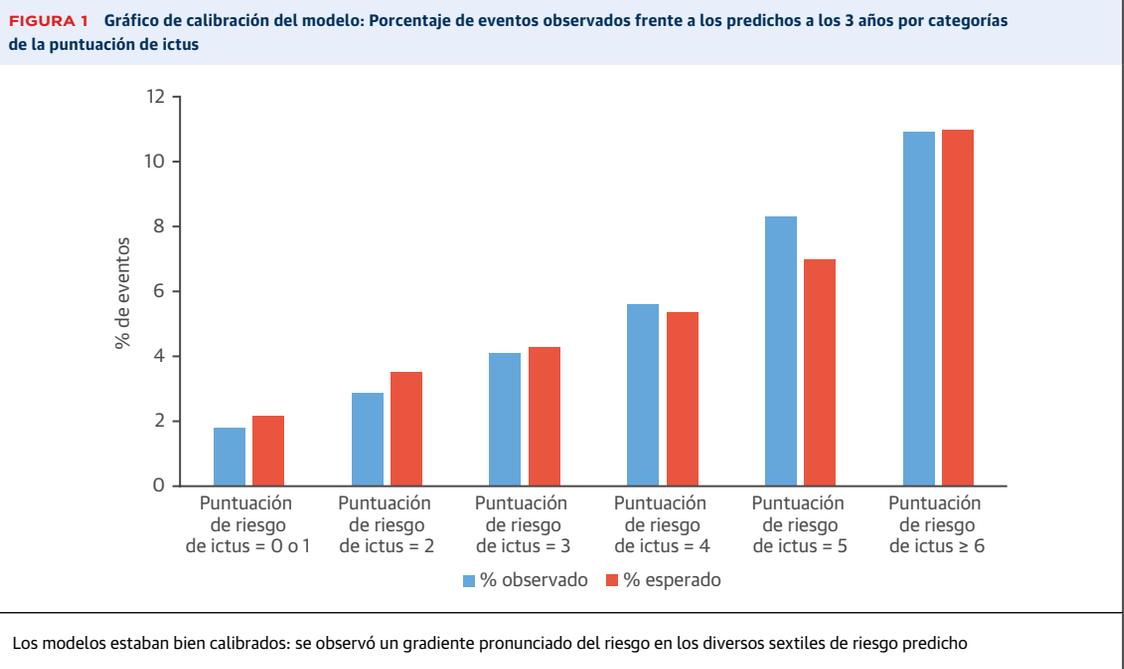
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; MCC = mortalidad por cualquier causa; ARA = antagonistas de los receptores de angiotensina; IMC = índice de masa corporal; CBAC = cirugía de bypass arterial coronario; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FGe = filtración glomerular estimada; IC = insuficiencia cardíaca; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IM = infarto de miocardio; EAP = enfermedad arterial periférica; ICP = intervención coronaria percutánea; PAS = presión arterial sistólica.

TABLA 2 Modelo de riesgos en competencia multivariante para el ictus*

Modelo final	HR (IC del 95%)	Coficiente	Valor de p	Entero
Edad, años				
<60	Referencia	—	—	
≥ 60 a 75	1,82 (1,48-2,25)	0,60	< 0,001	+2
> 75	2,12 (1,65-2,73)	0,75	< 0,001	+3
Clase de Killip 3 o 4	1,31 (1,09-1,57)	0,27	0,004	+1
FGe, ml/min/1,73 m ²				
> 60	Referencia	—	—	
> 45 a 60	0,91 (0,74-1,11)	-0,09	0,37	—
≥ 30 a ≤ 45	1,29 (1,02-1,63)	0,26	0,031	+1
Hipertensión	1,18 (1,00-1,40)	0,17	0,045	+1
Ictus previo	2,21 (1,78-2,74)	0,80	< 0,001	+3

* Índice C del modelo (C de Harrell) = 0,67. Informe final después de 50x remuestros.

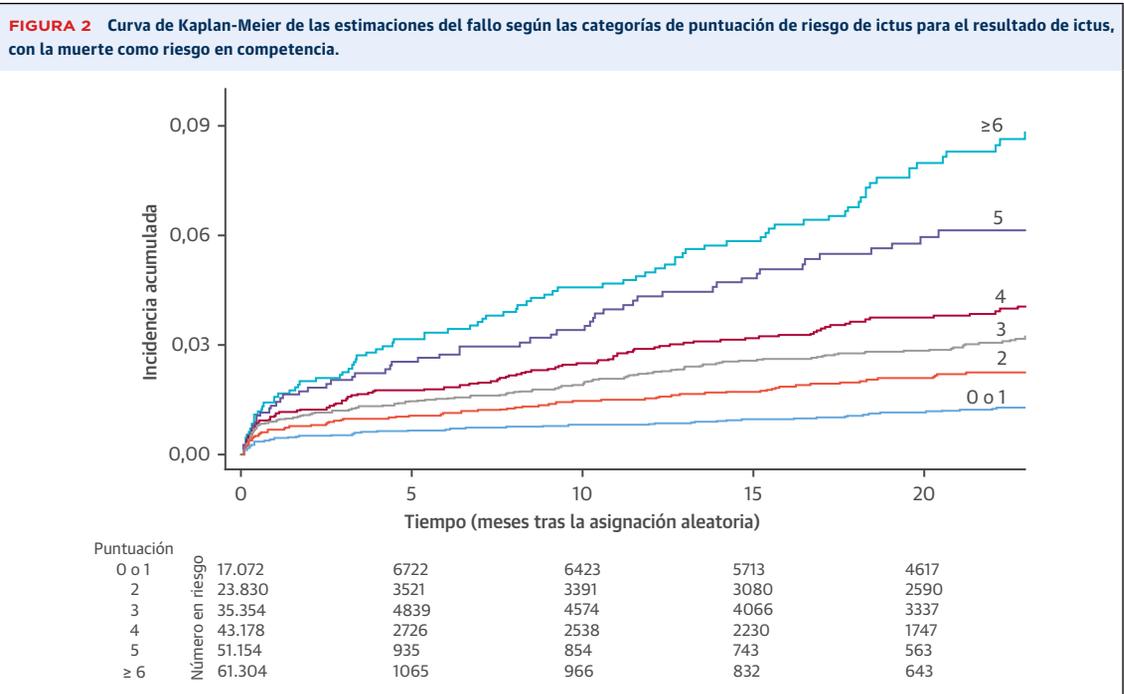
IC = intervalo de confianza; FGe = filtración glomerular estimada; HR = hazard ratio.



DISCUSIÓN

Nuestro estudio permitió identificar factores de riesgo clínicos fáciles de determinar, que se asociaban al ictus en un grupo de pacientes con IM complicado por una disfunción sistólica y/o IC, pero sin FA (ni tratamiento con

ACO) (ilustración central). Estos factores de riesgo se utilizaron para calcular una puntuación de riesgo fácil de utilizar, que proporciona una información pronóstica útil a los clínicos y puede permitir la determinación de “estrategias de mejora del riesgo” en futuros ensayos clínicos para la prevención del ictus en pacientes con esas



Las tasas de eventos de ictus aumentan según la categoría de puntuación de riesgo de ictus.

características. Sin embargo, la toma de decisiones en la práctica clínica respecto a la anticoagulación en este grupo de estudio requerirá disponer de una evidencia obtenida en estudios prospectivos y aleatorizados antes de que pueda proponerse ninguna recomendación de este tipo.

En términos generales, los pacientes que han sufrido un IM y presentan una disfunción sistólica pero sin FA pueden tener un riesgo de ictus superior al de los individuos sin IM. Sin embargo, este riesgo puede mostrar considerables diferencias entre los pacientes que sobreviven a un IM, y puede ser bajo (< 2% a los 3 años) en los pacientes del sextil inferior de nuestra puntuación de riesgo o alto (> 10%) en los pacientes con varios factores de riesgo (por ejemplo, mayor edad, deterioro de la función renal, hipertensión, ictus previo o clase 3 o 4 de Killip) en el sextil superior de la puntuación de riesgo.

La tasa de ictus global en nuestro análisis de los datos combinados se solapaba con la descrita en otras cohortes de pacientes que han sufrido un IM. En el ensayo *Survival and Ventricular Enlargement* (6) en el que se incluyó a 2231 pacientes que habían presentado un IM, tenían una disfunción sistólica ventricular izquierda y fueron objeto de un seguimiento durante ≈42 meses, un 4,6% (n = 103) sufrieron un ictus durante el estudio (tasa de eventos del 1,5% por año de seguimiento). Sin

TABLA 3 Validación externa del modelo de riesgo en el conjunto de datos del estudio EPHEBUS*

Puntuación de riesgo de ictus (6 categorías)	n (%)	Eventos, n	Observados, %	Esperados, %
0 o 1	1789 (35,5)	17	1,5	1,8
2	689 (13,7)	14	3,7	3,0
3	1217 (24,2)	31	3,8	3,6
4	734 (14,6)	24	4,2	4,1
5	277 (5,5)	12	6,7	5,0
≥ 6	332 (6,6)	12	7,0	8,2

* Índice C del modelo de riesgo de ictus en el conjunto de datos del ensayo EPHEBUS = 0,66.
EPHEBUS = Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.

embargo, un 16% de los pacientes con ictus tenían una FA en comparación con el 10% de los pacientes sin ictus (p = 0,03). De forma análoga, la mayor edad fue también un factor de riesgo independiente para el ictus. Los estudios basados en datos de la población muestran una incidencia de ictus de ≈4% 1 año después de un IM y describen unos factores de riesgo independientes similares para el ictus, como la edad y los antecedentes de un ictus previo (5). Un metaanálisis (22) ha descrito unas tasas de ictus inferiores en el contexto posterior a un IM (≈1% a 2%), pero también observó que la mayor edad, la hipertensión y los antecedentes de ictus previo (además del IM de cara anterior, la IC, la diabetes y la FA) eran

ILUSTRACIÓN CENTRAL Puntuación de riesgo de ictus en los pacientes con un IM complicado con disfunción sistólica y/o IC.

Puntuación de riesgo de ictus

- Edad, años: 60-75 = 2, >75 = 3
- Clase de Killip: 3 o 4 = 1
- IM con FE ≤ 35% sin FA
- Ictus previo: Sí = 3
- Hipertensión: Sí = 1
- FGe, ml/min/1,73 m²: 30-45 = 1

Puntuación máxima = 11 puntos

Los pacientes con ≥ 3 puntos tienen un riesgo similar al de los pacientes con FA

Ferreira, J.P. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):727-35.

Los pacientes con una puntuación ≥ 3 tienen un riesgo de ictus similar o superior al de los pacientes con fibrilación auricular (FA) en esta población. FE = fracción de eyección; FGe = filtración glomerular estimada; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio.

factores de riesgo independientes para el ictus. Aunque estos estudios refuerzan la validez externa de nuestros resultados, debe apreciarse que el grupo de estudio incluido en nuestra serie de datos combinados es un grupo de "alto riesgo" (es decir, todos los pacientes tenían un IM complicado por una disfunción sistólica y/o una IC [o diabetes en el ensayo EPHEBUS]); por consiguiente, no es de extrañar que observáramos unas tasas de ictus superiores a las descritas en los "datos procedentes de la población". Sin embargo, al examinar a pacientes con unas características similares (como las del ensayo *Survival and Ventricular Enlargement*), observamos unas tasas de ictus solapadas (a pesar de que en nuestra cohorte no había pacientes con FA). Aunque se ha descrito que un valor inferior de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo es un factor de riesgo para el ictus (6), no fue este el caso en nuestro análisis. Es posible que esta observación refleje la fracción de eyección en general baja de nuestro grupo de estudio, en el que una fracción de eyección < 35% fue uno de los criterios de inclusión en estos ensayos.

En los pacientes con FA el riesgo de ictus y también las estrategias para evitarlo están mucho más desarrollados. Se dispone de puntuaciones de riesgo fáciles de determinar para el uso en la práctica clínica. Por ejemplo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc (IC congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años y categoría de sexo [mujeres]) (23) es la recomendada por las guías actuales y ha sido ampliamente validada (24,25) (aunque el índice C de esta puntuación no supera el valor de 0,6 en la mayor parte de las poblaciones [23]). No obstante, en la práctica clínica diaria, la mayor parte de los pacientes con FA y una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 o superior (según la guía de la *European Society of Cardiology*) o ≥ 2 (según la guía conjunta de la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society*) deben recibir un tratamiento anticoagulante (salvo que ello esté contraindicado o su necesidad sea contrarrestada por un riesgo alto de hemorragia) (24,25). En el grupo del presente estudio, la puntuación CHA₂DS₂-VASc obtuvo un resultado peor que el de nuestra puntuación de riesgo en la predicción del ictus (índice C = 0,63 para la puntuación CHA₂DS₂-VASc frente a 0,67 para nuestra puntuación; p < 0,001).

En nuestro grupo de estudio, las tasas de incidencia de ictus en los pacientes con FA fueron ≈2 veces superiores en comparación con las de los pacientes sin FA. Los pacientes sin FA y con una puntuación de riesgo de 3 o superior presentaron unas tasas de ictus similares (para la puntuación de riesgo de ictus = 3) o más altas (para la puntuación de riesgo de ictus > 3). Estos datos dan una idea de la magnitud del problema. Los pacientes sin FA y con las características que se describen aquí que tienen

una puntuación de riesgo de ictus ≥ 3 pueden obtener también un beneficio con la anticoagulación oral, como ocurre en los que presentan una FA.

A pesar de los datos observacionales que muestran que algunos grupos de pacientes pueden tener también un riesgo elevado de ictus aun sin tener una FA (9), en la actualidad no se recomienda la anticoagulación oral como estrategia ordinaria para la prevención del ictus en los pacientes sin FA. Se ha evaluado una estrategia de tratamiento con ACO en pacientes con IC crónica que están en ritmo sinusal (lo cual es un contexto diferente del descrito aquí) en el ensayo WARCEF (*Warfarin Versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*) (26). La tasa de ictus fue similar a la descrita en nuestro estudio (≈1,4% a los 3 años). En comparación con el ácido acetilsalicílico, la warfarina no redujo la variable de valoración principal combinada formada por el ictus isquémico, la hemorragia intracerebral y la muerte por cualquier causa. Sin embargo, la warfarina se asoció a una tasa de ictus isquémico inferior (0,72 eventos por 100 años-paciente frente a 1,36 por 100 años-paciente; p = 0,005), pero aumentó la tasa de hemorragias mayores (1,78 eventos por 100 años-paciente frente a 0,87; p < 0,001), sin que hubiera diferencias en las tasas de hemorragia intracraneal.

Más recientemente, en el ensayo COMPASS (*Rivaroxaban With or Without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease*) (27) se evaluó si el rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) solo o en combinación con ácido acetilsalicílico (100 mg una vez al día) era más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención cardiovascular secundaria en pacientes con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable. Aproximadamente un 62% y un 22% de los pacientes presentaban antecedentes de IM e IC en la situación inicial, respectivamente. La variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el ictus y el IM se produjo en un menor número de pacientes en el grupo de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo de ácido acetilsalicílico solo (4,1% frente a 5,4%; *hazard ratio*: 0,76; IC del 95%: 0,66 a 0,86; p < 0,001), pero los eventos de hemorragia mayor se dieron con más frecuencia en el grupo de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico, sin que hubiera una diferencia en las hemorragias mortales ni en las intracraneales. La tasa de ictus isquémico fue inferior en el grupo de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico y en el de rivaroxabán solo en comparación con el grupo de ácido acetilsalicílico solo; esta observación sugiere que el rivaroxabán a dosis bajas puede prevenir la aparición del ictus incluso en ausencia de FA.

El ensayo COMMANDER HF (*A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure*)

(28) se está llevando a cabo en la actualidad para determinar si el rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) puede prevenir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida que presentan también una enfermedad coronaria, sin FA. La variable de valoración principal es la combinación formada por la muerte, el IM y el ictus. El ensayo COMMANDER-HF podría ayudar a determinar si el rivaroxabán a dosis bajas permite prevenir el ictus en los pacientes con IC y sin FA. Tras los ensayos COMPASS y COMMANDER-HF, si la puntuación que hemos diseñado aquí puede ser útil para identificar un subgrupo de riesgo de ictus aún mayor es algo que requerirá un examen específico, junto al efecto de las estrategias antitrombóticas en este subgrupo.

Un punto fuerte de especial importancia de este estudio es la validación de nuestro modelo predictivo en otra serie de datos. Esto hace que nuestros resultados tengan consecuencias clínicas importantes: con un pequeño número de variables clínicas que se registran de manera habitual, es posible identificar a los pacientes con IM (y disfunción sistólica y/o IC) pero sin FA que presentan un riesgo de ictus. En los pacientes con una puntuación de riesgo de ictus ≥ 3 hay unas tasas de ictus similares o superiores a las de los pacientes con FA. Hasta la fecha no se ha obtenido ninguna evidencia basada en ensayos clínicos que justifique el tratamiento anticoagulante en estos pacientes, pero nuestros resultados pueden ser útiles para identificar a pacientes para un ensayo de este tipo. De las 5 variables que se mantuvieron en nuestro modelo de riesgo de ictus final, 2 se observaron también en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida y con IC y una fracción de eyección preservada (9,29,30): la mayor edad y el ictus previo. Sin embargo, la FGe más baja, los antecedentes de hipertensión y la clase 3 o 4 de Killip son factores específicos para los pacientes con IM y una fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo que no se había especificado *a priori* de un conjunto de datos combinado de varios ensayos clínicos aleatorizados. Aunque las variables de valoración se adjudicaron de manera independiente en cada ensayo, no puede establecerse una relación de causalidad, y las asociaciones que se describen aquí están sujetas al mismo sesgo potencial que tienen las de los estudios de observación. En segundo lugar, aunque se realizó sistemáticamente un electrocardiograma al incluir a los pacientes en la asignación aleatoria, no podemos determinar qué pacientes desarrollaron una FA después de dicha asignación ni qué pacientes tenían una FA paroxística que no se registrara en el formulario de recogida de datos. Así pues, es posible que muchos de los

pacientes incluidos en este análisis tengan de hecho una FA (o la hayan desarrollado). El hecho de que no se observara una interacción con el tiempo puede haber sugerido que no hubo una influencia sustancial ya que los factores de riesgo presentes poco después del IM no variaron de manera significativa a lo largo del seguimiento. En tercer lugar, los resultados que se presentan aquí no pueden generalizarse a otros pacientes que no tengan estas características, en especial los pacientes que han sufrido un IM y tienen una fracción de eyección preservada. En cuarto lugar, en la base de datos no se indica el tipo de ictus. Nosotros asumimos que la mayor parte de los ictus eran isquémicos, pero es posible que haya habido también ictus hemorrágicos (31). En quinto lugar, hay diferencias clínicamente relevantes entre la cohorte de derivación (ensayo EPHEBUS) y las demás cohortes (ensayos OPTIMAAL, CAPRICORN y VALIANT). Diferencias como las existentes en los antecedentes previos de IC (13% en el EPHEBUS frente a 44% en las demás cohortes) y de diabetes (32% en el EPHEBUS frente a 23% en las demás cohortes) podrían haber influido también en la discriminación del modelo de riesgo. Sin embargo, la capacidad de discriminación del modelo de riesgo de ictus elaborado es similar en las cohortes de validación y de derivación (0,67 frente a 0,66). En sexto lugar, los pacientes sin FA pero que recibían tratamiento con ACO fueron excluidos del presente análisis, que se ha realizado de manera específica para los pacientes con IM y una fracción de eyección reducida que no presentan FA ni reciben tratamiento con ACO. Además, no pudimos determinar las razones del uso de anticoagulación en este grupo de estudio; estas razones podrían ser muy diversas (por ejemplo, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombo ventricular izquierdo) y podrían afectar a la validez del modelo de riesgo de ictus. Por último, la discriminación del mejor modelo de riesgo de ictus elaborado aquí fue moderada o buena (índice C $\approx 0,7$). Una mayor discriminación del modelo ($> 0,7$) aportaría una predicción más exacta de la discriminación entre los pacientes con y sin ictus. No obstante, una mayor discriminación no modificaría la práctica clínica. Para cambiar u orientar el tratamiento de los pacientes, es necesaria una evidencia basada en estudios controlados, aleatorizados y de una potencia estadística suficiente.

CONCLUSIONES

En un grupo amplio de pacientes con IM complicado por una disfunción sistólica o una IC, pero sin FA, se identificaron factores de riesgo fáciles de determinar y se combinaron en una puntuación de riesgo de uso sencillo. Esta puntuación de riesgo puede ser útil para la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de ictus a pesar de no presentar una FA.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Faiez Zannad, Centre d'Investigations Cliniques-INSERM CHU de Nancy, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, Francia. Correo electrónico: f.zannad@chru-nancy.fr.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En los pacientes que sobreviven a un IM y presentan una fracción de eyección de ventrículo izquierdo

reducida, pero sin FA, los que tienen las siguientes características clínicas afrontan un mayor riesgo de ictus: edad avanzada, ictus previo, antecedentes de hipertensión, clase 3 o 4 de Killip y FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m².

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Estos factores de riesgo podrían utilizarse en futuros estudios para abordar estrategias de prevención del ictus en los pacientes con un mayor riesgo tras un IM.

BIBLIOGRAFÍA

- Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray CJ, Roth GA. Atlas of the global burden of stroke (1990-2013): the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology* 2015;45:230-6.
- Budaj A, Flasinska K, Gore JM, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events. *Circulation* 2005;111:3242-7.
- Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and the International Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1-6.
- Behar S, Tanne D, Abinader E, et al. Cerebrovascular accident complicating acute myocardial infarction: incidence, clinical significance and short-and long-term mortality rates. The SPRINT Study Group. *Am J Med* 1991;91:45-50.
- Ulvénstam A, Kajermo U, Modica A, Jernberg T, Soderstrom L, Moøe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction. *Stroke* 2014;45:3263-8.
- Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251-7.
- Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:31-5.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;379:648-61.
- Abdul-Rahim AH, Perez AC, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation* 2015;131:1486-94.
- Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424-6.
- Dickstein K, Bechuk J, Wittes J. The high-risk myocardial infarction database initiative. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:362-6.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Dargie HJ. Design and methodology of the CAPRICORN trial: a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2000;2:325-32.
- Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHE-SUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83: 477-81.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
- Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-50.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893-906.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr., Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119. 354.e1-9.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
- Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366: 1859-69.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-30.
- Zannad F, Greenberg B, Cleland JG, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:735-42.

29. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Maclsaac RL, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J* 2017;38:742-50.

30. Freudenberger RS, Cheng B, Mann DL, et al. The first prognostic model for stroke and death in patients with systolic heart failure. *J Cardiol* 2016; 68:100-3.

31. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009;40:2068-72.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, puntuación de riesgo, ictus

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y una calculadora de predicción del riesgo de ictus en la versión online de este artículo