

- Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
2. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107:186–194.
 3. Rossini R, Baroni M, Musumeci G, et al. Oral antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: adherence and side-effects. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14:81–90.
 4. Conselleria de Sanitat., Generalitat, Valenciana. Resolución del secretario autonómico de Sanidad sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de los antiagregantes clopidogrel, ticagrelor y prasugrel. [consultado 3 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/2693188/Resoluci%C3%B3n+antiagregantes08072014.pdf>.
 5. Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med*. 2008;359:1802–1810.

Alberto García-Lledó^{a,b,*},
Ernesto-Javier García-Pérez Velasco^{a,b}, María Del Trigo^c
y Antonio Fernández-Ortiz^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, IDSSC, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josealberto.garcia@madrid.salud.org
(A. García-Lledó).

2605-1532/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.017>

Inicio del sacubitrilo-valsartán en pacientes hospitalizados frente a ambulatorios en la vida real

Starting of sacubitril-valsartan in hospitalised versus ambulatory patients in real life



Sr. Editor:

En el estudio PARADIGM-HF¹, el sacubitrilo-valsartán (SV), inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina, demostró superioridad frente al enalapril en la reducción de la morbimortalidad en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida (ICFEr). Más recientemente, en los estudios TRANSITION^{2,3} y PIONEER-HF⁴ se observó que el SV puede iniciarse de forma segura y precoz en pacientes hospitalizados tras una descompensación por IC aguda, durante la hospitalización o precozmente tras el alta. Sin embargo, no hay datos en vida real respecto a esta indicación.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la tolerabilidad del SV en pacientes hospitalizados por un episodio de IC descompensada (perfil clínico similar a los del estudio TRANSITION) frente a pacientes ambulatorios (perfil clínico similar a los del estudio PARADIGM-HF) en una cohorte de pacientes de la vida real.

Realizamos un subanálisis de los pacientes del registro *Sacubitril/Valsartan Evidences in Real Life* (SAVE-RLIFE). Se trata de un estudio observacional, ambispectivo y multidisciplinar en el que se incluyó a pacientes con ICFEr que iniciaron SV entre septiembre de 2016 y octubre de 2018. El registro (AEMPS MGR-SAC-2018-01) se realizó conforme a las normas de buena práctica clínica y fue aprobado por el comité de ética del hospital.

Se incluyó a 231 pacientes, edad media de $65,43 \pm 11,80$ años, 25% mujeres. De ellos, 48 pacientes (20,8%) iniciaron el tratamiento con SV durante la hospitalización tras un episodio

de descompensación de IC y 183 pacientes (79,2%) lo iniciaron ambulatoriamente según las recomendaciones de las guías clínicas⁵. La mediana de seguimiento fue 338 días (Q₁: 215; Q₃: 563) en el subgrupo de pacientes ambulatorios y de 218 días (Q₁: 128; Q₃: 455) en los hospitalizados.

Las características demográficas y las comorbilidades basales se presentan en la [tabla 1](#). Se observa que ambos subgrupos son homogéneos, salvo una mayor prevalencia de diabetes entre los pacientes con inicio del tratamiento hospitalizado y mayor uso de dispositivos en los pacientes ambulatorios. En las características basales, se objetivaron unas cifras medias de presión arterial sistólica (PAS) al inicio del fármaco similares en ambos grupos (122 ± 18 mmHg y 124 ± 20 mmHg, $p = 0,554$, en el grupo de hospitalizados y ambulatorios respectivamente), similar a la cohorte del ensayo clínico TRANSITION^{2,3} (124 ± 14 mmHg) y ligeramente mayor al ensayo PIONEER-HF⁴ (118 [110; 133] mmHg).

Al analizar la evolución de la clase funcional antes y después del uso del SV ([fig. 1](#)), se observa una mejoría de la clase funcional New York Heart Association (NYHA) y la ausencia de disnea en ambos subgrupos (NYHA I en el 35,7 y 27,2% en pacientes hospitalizados frente a ambulatorios, respectivamente, $p = 0,281$). Sin embargo, considerando la mejoría de la clase funcional, no se observa diferencia entre ambos subgrupos (59,5 durante el ingreso y 54,8% ambulatorios; $p = 0,582$). Dado que la única comorbilidad que difiere es la diabetes, se realizó un análisis de regresión logística, ajustado por diabetes y se observó que no hay asociación entre tener diabetes y presentar o no una mejoría de la clase funcional ($p = 0,448$).

Tabla 1 – Características basales, seguridad y efectos adversos entre ambos subgrupos

		Pacientes hospitalizados (n = 48)	Pacientes ambulatorios (n = 183)	p
Características demográficas y comorbilidades	Edad (años)	64,54 ± 10,39	65,67 ± 12	0,344
	Mujeres	12 (25%)	45 (25,1%)	0,985
	Cardiopatía isquémica	24 (50%)	93 (50,8%)	0,919
	Hipertensión	37 (77,1%)	130 (71%)	0,405
	Diabetes mellitus tipo 2	28 (58,3%)	73 (39,9%)	0,022
	Enfermedad renal crónica	14 (29,2%)	66 (36,1%)	0,491
	Fibrilación auricular	18 (38,3%)	65 (35,5%)	0,723
	Bloqueo de rama izquierda	24 (50%)	67 (37%)	0,102
	Terapia de resincronización cardiaca /desfibrilador automático implantable	3 (6,3%)/5 (10,4%)	30 (16,4%)/41 (22,5%)	0,173/0,062
	PAS basal (mmHg)	122 ± 18	124 ± 20	0,554
	FEVI basal (%)	30,3 ± 7,8	31,5 ± 7,1	0,295
	Diámetro telediastólico del VI basal (mm)	63,1 ± 8,5	63,57 ± 8,9	0,739
	Presión de arterial pulmonar (mmHg)	43 ± 13	43,15 ± 12,7	0,969
	Insuficiencia mitral moderada - grave/grave	28 (59,6%)	69 (52,3%)	0,388
Efectos adversos	Fracaso renal agudo	9 (18,9%)	30 (16,5%)	0,710
	Hipotensión sintomática	5 (10,4%)	18 (9,9%)	0,914
	Hipotensión asintomática	4 (8,3%)	18 (9,9%)	0,744
	Hiperpotasemia	10 (20,8%)	23 (12,6%)	0,150
	Diarrea	3 (6,3%)	6 (3,3%)	0,348
	Mareos	2 (4,2%)	11 (6%)	0,622
	Náuseas/vómitos	0 (0%)	4 (2,2%)	0,300
	Discontinuación del SV	3 (6,3%)	24 (13,1%)	0,191
	Ingresos o visitas al servicio de urgencia por IC	0,35 ± 0,81	0,40 ± 0,957	0,790
	Fallecidos	2 (4,2%)	12 (6,6%)	0,532

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; SV: sacubitrilo-valsartán; VI: ventrículo izquierdo.

Los datos se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

En los datos analíticos, los pacientes hospitalizados frente a los ambulatorios presentan una reducción de la media del filtrado glomerular (MDRD-4) de $69,17 \pm 17,12$ a $65,67 \pm 20,30$ ml/min y $69,29 \pm 28,10$ a $68,82 \pm 27,35$ ml/min respectivamente, así como un pequeño aumento no significativo de la creatinina en ambos subgrupos. Existe una reducción de la mediana del NT-proBNP tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, sin diferencias (3.088 a 563 pg/ml en hospitalizados y 2.335 a 1.150 pg/ml en ambulatorios, $p = ns$).

La seguridad del fármaco se evaluó en función de la aparición de fracaso renal agudo (FRA) (definido como un aumento de la creatinina > 50% respecto a la basal), hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mEq/l), hipotensión sintomática o asintomática (PAS < 90 mmHg), diarreas, mareos, náuseas y vómitos. En ambos subgrupos no se aprecian diferencias significativas en los efectos secundarios, salvo un pequeño aumento de la incidencia de hiperpotasemia, no significativo y clínicamente no relevante, en pacientes hospitalizados (tabla 1). La hiperpotasemia sucedió en el 11,6 y 11,3% de los pacientes del PIONEER-HF⁴ y TRANSITION^{2,3} respectivamente, y en el 16,1% de los pacientes del PARADIGM-HF¹. La mayor tasa de hiperpotasemia en nuestro estudio podría estar relacionada con un mayor uso de antagonistas de la aldosterona en nuestra cohorte, respecto al de los ensayos PARADIGM-HF¹ y

PIONEER-HF⁴ (54,5 y 10,9% respectivamente, frente a 69,7% en el SAVE-RLIFE).

La discontinuación del SV difiere en ambos grupos, pero no significativamente (13,1 y 6,3%; $p = 0,191$). Las causas de discontinuación dentro del subgrupo de pacientes ambulatorios fueron: 2,7% por FRA, 2,2% por hipotensión sintomática, 1,6% por falta de respuesta, 1,1% debido al coste del fármaco y el 6% por causas desconocidas. En el subgrupo de pacientes hospitalarios, las causas fueron el 2,1% por FRA y el 4,2% por causas desconocidas. El porcentaje de pacientes fallecidos fue similar (6,6 y 4,2%; $p = 0,532$) en ambos subgrupos.

El SV se inició tras alcanzar estabilidad clínica y no precisar tratamiento diurético intravenoso. Se comenzó con la dosis baja (24/26 mg cada 12 h), excepto en pacientes con una PAS > 110 mmHg, un filtrado glomerular estimado > 60 ml/min o dosis medias/altas de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina/antagonista del receptor de aldosterona II previamente, en los que se inició a dosis medias (49/51 mg cada 12 h). Una vez comenzado el fármaco, se evaluaba al paciente en una primera visita en consulta (entre la segunda y la cuarta semana) y posteriormente en las visitas de seguimiento. Según el estado clínico, la presión arterial y la función renal e iones, se modificaba la dosis tanto del SV como del

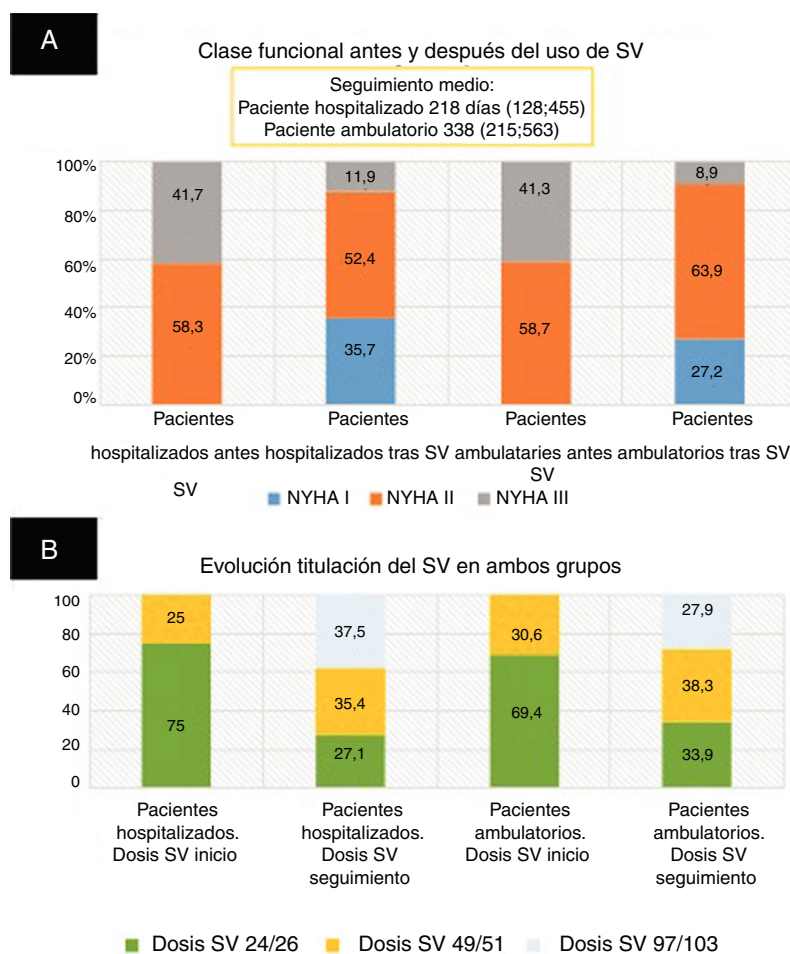


Figura 1 – A) Impacto del sacubitrilo-valsartán en la evolución de la clase funcional y B) dosificación del sacubitrilo-valsartán en pacientes hospitalizados en comparación con pacientes ambulatorios. NYHA: New York Heart Association; SV: sacubitrilo-valsartán.

resto de la medicación para la ICFeR, a criterio del clínico y sin que la dosificación o seguimiento posterior estuvieran estipulados por protocolo. Como se aprecia en la figura 1, en ambos subgrupos se observa una modificación hasta dosis máximas (97/103 mg cada 12 h) del 37,5 y 27,9%; $p = 0,194$ en los subgrupos hospitalizados y ambulatorios respectivamente. Dicha modificación de las dosis es menor a la alcanzada en los ensayos clínicos TRANSITION^{2,3} (tras la semana 10 de tratamiento del 45 y 50% en el grupo de inicio del SV antes del alta y después del alta respectivamente); y PIONEER-HF⁴ (55,2% en el grupo del SV a las 8 semanas). Este menor logro de dosis objetivo en nuestro estudio puede deberse a los estrictos protocolos de seguimiento que conllevan los ensayos clínicos comparados con la práctica clínica habitual.

En consistencia con los datos conocidos del ensayo clínico TRANSITION^{2,3}, nuestro estudio en vida real refleja que el SV es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con ICFeR y que puede utilizarse tanto de forma ambulatoria como hospitalaria tras una estabilización de un episodio de IC aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: primary results of the TRANSITION study. [Abstract] *Eur Heart J*. 2018;39(suppl-1):167.
- Senni M, Wachter R, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with HFrEF after hemodynamic stabilization: baseline characteristics of the TRANSITION study compared with TITRATION and PARADIGM-F. [Abstract]. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl-1):1392-1393.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Eng J Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>. Consultado 31 Dic 2018.

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart J*. 2016;37:2129–2200.

Mario Galván Ruiz*, Miguel Fernández de Sanmamed Girón, Manjot Singh, María del Val Groba Marco, Eduardo Caballero Dorta y Antonio García Quintana
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria
Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariogalvanr@hotmail.com

(M. Galván Ruiz).

2605-1532/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.016>

The other side of anticoagulant therapy

La otra cara del tratamiento anticoagulante



To the Editor,

Anticoagulant therapy is one of the most widely used treatments for patients with atrial fibrillation, due to its ability to reduce mortality. However, anticoagulant therapy may cause potentially life-threatening complications. To alert clinicians to the side effects of anticoagulant therapy, which can be quite serious (major bleeding), identifying those risk factors that could justify a more conservative therapy approach, we present two cases of spontaneous hematoma occurring in women over age 75 years while undergoing anticoagulant therapy.

A 77-year-old female patient with a history of a mechanical mitral valve replacement and echocardiographic signs of severe pulmonary hypertension was admitted to our institution following a first episode of cardiac failure with signs of right cavity overload and moderate pleural effusion refractory to treatment with intravenous diuretics. A thoracentesis was ordered for drainage and laboratory testing. Before the procedure, the patient's usual treatment with warfarin was withheld and bridging treatment with low-molecular-weight heparin was started with enoxaparin at a dose of 60 mg BID (the patient weighed 72 kg, had a GFR of 44 mL/min and INR of 1.7). On the second day after initiating treatment with heparin, the patient began to complain of diffuse abdominal pain, which later became localized in the right iliac fossa, showing signs of peritonism. Blood tests revealed severe anemia and lactic acidosis. The patient's hemodynamic condition deteriorated to progressive instability. An urgent computed tomography scan revealed a large retroperitoneal hematoma, with active bleeding in the right psoas muscle (fig. 1). Hemodynamic support was provided with intravenous fluids, transfusion therapy, and vasopressors, and an emergency angiography was performed, failing to reveal active bleeding. During the procedure, the patient presented extreme bradycardia, with worsening consciousness and finally asystole. Cardiopulmonary resuscitation was provided, though unsuccessfully.

The second patient, an 85-year-old woman, was admitted to hospital presenting atrial flutter with a rapid ventricular response and symptoms of cardiac failure. Simultaneous treatment with low-molecular-weight heparin and warfarin

was started with the objective of achieving an on-target international normalized ratio (INR) (Upon admission presented an INR of 1.19). The patient received a dose of 80 mg of Enoxaparin BID and had a GFR of 56 mL/min. After 48 h of treatment, the patient presented syncope and hemodynamic instability (blood pressure (BP) 60/40 mmHg). Blood tests revealed progressive anemia and acute kidney injury, as well as an INR of 4. Vasopressors were administered, and an emergency computed tomography scan revealed presence of a perihepatic hematoma (Fig. 2). The patient was taken to the operating room, where successful embolization of the left hepatic artery was performed by the interventional radiology team after correction of coagulopathy with fresh frozen plasma and prothrombin. After the procedure, the patient presented transitory improvement, with BP of 140/86 mmHg. Minutes after leaving the operating room, however, the patient's hemodynamic status deteriorated again, with subsequent tests evidencing severe hypotension and worsening of anemia. An emergency exploratory laparotomy was ordered, evidencing presence of a hemoperitoneum of 2.5–3 L and a hematoma in the left hepatic lobule. Hemostasis was achieved by manual compression. However, over the following hours the patient's situation worsened. She developed multiple organ dysfunction syndrome, which did not respond to treatment, eventually leading to death.

The prevalence of hemorrhagic complications of anticoagulant therapy has been reported at 5%, though this rate is greater in the case of elderly females.¹ Most hemorrhagic events are intracranial, and the location of the two episodes presented here is relatively infrequent.² The first is a muscular hematoma in the right psoas muscle (the most frequent site of muscular hematomas).¹ These hematomas are usually produced through spontaneous bleeding and are associated with anticoagulant therapy.³ Large hematomas are rare, and can produce hemodynamic instability, in which case embolization is the procedure of choice.¹

Diagnosis of hemorrhagic complications following anticoagulant therapy is challenging. Early clinical suspicion is critical. It is important to consider the characteristics of the patient and possible predisposing factors such as