



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

FEBRERO 2018
NÚMERO 1

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIONES ORIGINALES

- 4 **Implante valvular aórtico transcatóter frente a quirúrgico: comparación con *propensity score***
J. Matthew Brennan, Laine Thomas, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Reemplazo valvular aórtico quirúrgico frente a percutáneo en pacientes de riesgo intermedio-alto: de los estudios aleatorizados al mundo real
Marina Urena, Josep Rodés-Cabau
- 19 **Cuidados paliativos en insuficiencia cardiaca. El ensayo clínico controlado y aleatorizado PAL-HF**
Joseph G. Rogers, Chetan B. Patel, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Aprender a morir con insuficiencia cardiaca
Elisabet Zamora, Mar Domingo, Antoni Bayés-Genís
- 33 **Enfermedad coronaria en pacientes con paro cardiaco extrahospitalario por fibrilación ventricular refractaria al tratamiento**
Demetris Yannopoulos, Jason A. Bartos, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Mejorando el tratamiento de la parada cardiaca por fibrilación ventricular refractaria: ¿quimera o realidad?
Fernando Sarnago-Cebada, Adolfo Fontenla, Héctor Bueno
- 46 **Fibrosis auricular izquierda y riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular**
Jordan B. King, Peyman N. Azadani, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** La fibrosis auricular es un predictor de ictus en pacientes con fibrilación auricular
Helena Martínez-Sellés, María Jesús Valero, Manuel Martínez-Sellés
- 62 **Pacientes con valvulopatías tratados con edoxabán o warfarina en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48**
Raffaele De Caterina, Giulia Renda, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Nuevos anticoagulantes (NACO) y valvulopatías: salir de dudas
Pilar Tornos
- 76 **La importancia del desayuno en la enfermedad aterosclerótica: perspectivas aportadas por el estudio PESA**
Irina Uzhova, Valentín Fuster, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Nuestras madres tenían razón: hay que desayunar bien
Carlos G. Santos-Gallego, Juan Badimon



La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la traducción, el lector debe basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información presentada en esta publicación, y debe verificarla siempre en fuentes originales. Ni traductor ni el Redactor Jefe de la revista en español asumen responsabilidad alguna en relación con el uso de cualquier información contenida en la publicación, ni tampoco de cualquier posible error, omisión o inexactitud, debidos a negligencia o a cualquier otro motivo, ni de las consecuencias derivadas de ello.

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y la posología de los medicamentos. En el grado máximo que permita la ley, Elsevier, la American College of Cardiology Foundation, el traductor o el Redactor Jefe de la edición en español no asumen responsabilidad alguna por lesión y/o daño alguno sufridos por personas o por propiedades como consecuencia de responsabilidad de productos, negligencia ni ninguna otra, ni por uso u operación algunos de cualquier método, producto, instrucción o idea contenidos en este material. Aunque es de esperar que todo el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), la inclusión en esta publicación no constituye ninguna garantía ni aval de la calidad o el valor de un producto ni de las afirmaciones realizadas sobre él por su fabricante.

The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

GUEST EDITORS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Kimberly Murphy, Washington, DC

EDITORIAL DIRECTOR

Justine Varieur Turco, Washington, DC

INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,
Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION



REDACTOR JEFE

Prof. Antonio Bayés de Luna
Investigador Sènior - ICCV
Fundació d'Investigació Cardiovascular
Hospital Sta. Creu i St. Pau
C/ Sant Antoni Maria Claret, 167 - Pab. 11
08025 Barcelona
Spain

COMITÉ EDITORIAL

Almendral Jesús

Arritmias

Alonso Fernando

Hemodinamia

Anguita Sánchez Manuel

Cardiología Clínica

Asín Cardiel Enrique

Cardiología Clínica

Badimon Lina

Investigación Básica

Badimon Juan José

Investigación Básica

Bayés-Genís Antoni

Insuficiencia Cardíaca,

Investigación

Brugada Josep

Arritmias

Brugada Pedro

Arritmias

Brugada Ramón

Genética

Bueno Héctor

Cardiopatía isquémica,

Cuidados intensivos

Cequier Ángel

Hemodinamia

Cosín Sales Juan

Cardiología Clínica

Cruz Fernández Jose M^a

Cardiología Clínica

Delgado Victoria

Cardiología Clínica, Imagen

Cardiaca

Díez Javier

Investigación Básica

Elosua Roberto

Epidemiología

Fernández Avilés Francisco F.

Cardiología Clínica

Fernández Lozano Ignacio

Arritmias

Fiol-Sala Miguel

Cardiopatía Isquémica

García-Cosío Francisco

Arritmias

García Moll Marimon Xavier

Cardiología Clínica

González Juanatey José Ramón

Cardiología Clínica

Guerra Ramos José M^a

Arritmias

Ibáñez Borja

Investigación, Cardiopatía

Isquémica

Íñiguez Romo Andrés

Cardiología Clínica,

Hemodinamia

Lacalzada Almeida Juan

Cardiología Clínica. Imagen

Macaya Carlos

Cardiopatía Isquémica.

Hemodinamia

Martínez-Rubio Antoni

Cardiología Clínica

Martínez-Sellés Manuel

Cardiología Geriátrica

Pascual Figal Domingo

Cardiología Clínica.

Insuficiencia Cardíaca

Rodés-Cabau Josep

Valvulopatías, Hemodinamia

Sionis Alessandro

Cardiopatía Isquémica

Sitges Marta

Imagen Cardíaca

Subirana Maite

Congénitos adultos

Tamargo Juan

Farmacología

Tornos Pilar

Valvulopatías

Zamorano José Luis

Imagen Cardíaca

Representantes de América Latina:

México

Pedro Iturralde

Marco A. Martínez Ríos

Guatemala

Fernando Wyss

Colombia

Gustavo Restrepo

William Uribe

Chile

Fernando Lanas

Andrés Enríquez

Edgardo Escobar

Uruguay

Walter Reyes Caorsi

Argentina

Marcelo Elizari

Adrián Baranchuk

Álvaro Sosa Liprandi

Sergio Dubner

Juan Carlos Kaski

Venezuela

Iván Mendoza

Cuba

Eduardo Rivas Estany



¿HA LLEGADO LA HORA DE PROBAR OTRO MÉTODO?

Procedimiento de denervación renal para la hipertensión

Ahora existe un procedimiento único para disminuir la presión arterial. La denervación renal, junto con la atención médica, puede ayudarle a poner a sus pacientes en el camino hacia una salud mejor.

Descúbralo en
bloodpressureprocedure.com

¹ Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. The Lancet. 2017;390(10108):2160–2170.

Presentación

Como Editor en Jefe de la revista JACC, tengo una gran satisfacción en presentarles la edición española de la misma. En ella encontrará el cardiólogo e internista de habla hispana, una serie de artículos de gran interés clínico, seleccionados por los miembros del Comité Editorial, dirigido por el Prof. Antoni Bayés de Luna, de entre todos los artículos publicados en la revista JACC en inglés en los últimos meses.

Quiero resaltar que cada artículo va acompañado de un comentario editorial, realizado por un prestigioso cardiólogo hispanohablante, gran experto en la materia, que ayuda a comprender el valor clínico del mismo.

Espero que la versión española de la revista JACC que ahora presentamos, represente un beneficio para sus lectores, y pueda ayudar a un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Deseo expresar las gracias al Dr. Bayés de Luna por haber aceptado mi invitación como Editor en Jefe de JACC versión española. Como siempre, estoy convencido de que su trabajo será de la más alta calidad.

*Valentin Fuster, M.D., Ph.D.
Editor-in-Chief of JACC*

PARA USTED MISMO, ¿CONSIDERARÍA TANTO LA EFICACIA COMO LA SEGURIDAD?



En los pacientes con FANV, ELIQUIS® es el único inhibidor del factor Xa que ha demostrado¹:

- Superioridad demostrada en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en comparación con warfarina¹, y
- Superioridad demostrada en la reducción significativa del sangrado mayor en comparación con warfarina¹

Eliquis®
apixaban

FANV: fibrilación auricular no-valvular

ELIQUIS® (apixaban): Un inhibidor oral directo del factor Xa indicado para:

- La prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; ≥75 años de edad; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase II en la escala NYHA).²
- El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), así como la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.²
- La prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla.²

Bibliografía: 1. Granger et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992 2. Ficha técnica de ELIQUIS® (apixaban).

Código del documento/Fecha de preparación: PP-ELI-ESP-0146 / feb 2018. www.anticoagulaciononline.com. Ficha técnica disponible aquí.

Prólogo

Como Editor de la versión española de la revista JACC, tengo una gran satisfacción en presentarles esta importante iniciativa. Hemos preparado la misma gracias a la confianza y el apoyo que hemos recibido de su Editor en jefe, el Prof. Valentin Fuster, y trabajando en estrecha colaboración con el *staff* de la Editorial Elsevier.

Es para mí un gran honor participar en esta experiencia que permite poner a disposición de la clase médica de habla hispana, algunos de los artículos más importantes publicados recientemente por esta prestigiosa revista. Para el mejor éxito de la misma, contamos con un Comité Editorial extremadamente competente, formado por cualificados cardiólogos de habla hispana de ambos lados del

Atlántico. Ellos serán en general los responsables de escribir los comentarios editoriales de los artículos elegidos, los cuales serán de gran interés para el cardiólogo clínico.

Todos los miembros del Comité Editorial, yo mismo, el *staff* de Elsevier, y el Prof. Valentin Fuster confiamos que la presente iniciativa represente una buena plataforma para la mejor formación y puesta al día de los cardiólogos de países de habla hispana. Es nuestra intención que todo ello favorezca el mejor diagnóstico y tratamiento de nuestros enfermos.

Prof. Antoni Bayés de Luna

INVESTIGACIONES ORIGINALES

Implante valvular aórtico transcatóter frente a quirúrgico

Comparación con *propensity score*



J. Matthew Brennan, MD, MPH,^a Laine Thomas, PhD,^{a,b} David J. Cohen, MD, MSC,^c David Shahian, MD,^d Alice Wang, MD,^b Michael J. Mack, MD,^e David R. Holmes, MD,^f Fred H. Edwards, MD,^g Naftali Z. Frankel, MS,^h Suzanne J. Baron, MD,^c John Carroll, MD,ⁱ Vinod Thourani, MD,^j E. Murat Tuzcu, MD,^k Suzanne V. Arnold, MD,^c Roberta Cohn,^h Todd Maser,^l Brenda Schawe,^l Susan Strong,^l Allen Stickfort,^l Elizabeth Patrick-Lake,^l Felicia L. Graham, MBA,^b Dadi Dai, PhD,^b Fan Li, MS,^a Roland A. Matsouaka, PhD,^a Sean O'Brien, PhD,^{a,c} Fan Li, PhD,^a Michael J. Pencina, PhD,^{a,b} Eric D. Peterson, MD, MPH^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los ensayos aleatorizados respaldan el uso del implante valvular aórtico transcatóter (TAV) para el tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes de riesgo alto o intermedio, pero se ha puesto en duda la posibilidad de generalización de estos resultados a la práctica clínica.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y efectividad de la TAV frente al reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR), en especial en pacientes de riesgo intermedio o alto, en una cohorte nacional representativa de la práctica clínica real.

MÉTODOS Con el empleo de los datos de la base de datos nacional del *Transcatheter Valve Therapy Registry* y de la *Society of Thoracic Surgeons* vinculados con las solicitudes de reembolso administrativas de Medicare para el seguimiento, se examinaron 9464 pacientes de riesgo intermedio o alto emparejados según *propensity score* (puntuación de riesgo predicho de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons* \geq 3%) de Estados Unidos que fueron tratados con una intervención de TAV comercial o una SAVR. Se compararon los resultados de mortalidad, ictus y días de vida fuera del hospital a lo largo de un 1 año, así como las altas para traslado a domicilio, con análisis de subgrupos según el riesgo quirúrgico, las características demográficas y las comorbilidades.

RESULTADOS En una cohorte emparejada por *propensity score* (mediana de edad de 82 años, 48% de mujeres, mediana de puntuación de riesgo predicho de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons*, 5,6%), los pacientes tratados con TAV y con SAVR no mostraron diferencias en cuanto a las tasas a 1 año de mortalidad (17,3% frente a 17,9%; *hazard ratio*: 0,93, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,83 a 1,04) e ictus (4,2% frente a 3,3%; *hazard ratio*: 1,18; IC del 95%: 0,95 a 1,47), y no se observaron diferencias en la proporción de días de vida fuera del hospital en el plazo de 1 año (*rate ratio*: 1,00; IC del 95%: 0,98 a 1,02). Sin embargo, los pacientes tratados con TAV tuvieron una mayor probabilidad de ser dados de alta para traslado a domicilio después del tratamiento (69,9% frente a 41,2%; *odds ratio*: 3,19; IC del 95%: 2,84 a 3,58). Los resultados fueron uniformes en la mayoría de los subgrupos, incluidos los de pacientes de riesgo intermedio y alto.

CONCLUSIONES En pacientes de riesgo intermedio y alto no seleccionados, la TAV y la SAVR tuvieron unas tasas de mortalidad, ictus y supervivencia fuera del hospital en 1 año similares, pero los pacientes tratados con TAV mostraron una mayor probabilidad de ser dados de alta para traslado a domicilio. (J Am Coll Cardiol 2017;70:439-50) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



^aDuke University School of Medicine, Durham, Carolina del Norte; ^bDuke Clinical Research Institute, Durham, Carolina del Norte; ^cSaint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri; ^dMassachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^eThe Heart Hospital Baylor Plano Research Center, Plano, Texas; ^fMayo Clinic, Rochester;

La valvulopatía aórtica es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular en Estados Unidos, y afecta a unos 2,5 millones de adultos (el 5% de los cuales tienen una edad igual o superior a 65 años) (1,2). La estenosis valvular aórtica grave no tratada tiene consecuencias importantes en la esperanza y la calidad de vida de los pacientes (3); sin embargo, los pacientes con una valvulopatía aórtica son con frecuencia de mayor edad, con múltiples comorbilidades, y ello hace que la recuperación tras un reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) pueda resultar difícil (4). A lo largo de la última década, ha surgido el implante valvular aórtico transcatheter (TAV) como una alternativa menos invasiva a la SAVR, que aporta posibles ventajas en esta cohorte de pacientes de mayor edad (5). La intervención de TAV fue autorizada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en 2011; desde entonces, se han realizado en este país >80 000 intervenciones de TAV con dispositivos comerciales en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio, alto o prohibitivo (Matthew Brennan, 4 de febrero de 2017, comunicación personal).

Hasta la fecha, se han realizado 3 ensayos controlados y aleatorizados de alta calidad que han respaldado el uso de la TAV en pacientes de riesgo intermedio o alto (6-8), pero en estos ensayos clínicos se excluyeron grupos de pacientes importantes, con comorbilidades de mayor riesgo y los estudios se realizaron en un grupo seleccionado de centros con un volumen elevado de tratamientos valvulares. Por consiguiente, se ha puesto en duda que estos resultados sean aplicables a la práctica clínica (9), y se ha expresado cierta inquietud por lo que respecta a la seguridad y efectividad de la TAV (10,11). Estas cuestiones están adquiriendo una importancia creciente porque la TAV se aplica a pacientes de riesgo bajo e intermedio, en los que el riesgo de la SAVR es inferior y tiene unos resultados a largo plazo bien documentados (12).

Para abordar estos temas, hemos utilizado los datos observacionales de 2 amplios registros de intervenciones de Estados Unidos para examinar la efectividad comparativa de la TAV frente a la SAVR en la práctica clínica real

en una cohorte representativa de ámbito nacional formada por pacientes ancianos que podrían haber sido considerados aptos para la TAV o la SAVR.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y ORIGEN DE LOS DATOS.

Se realizó un análisis multicéntrico no aleatorizado de pacientes ancianos con estenosis valvular aórtica sintomática grave y un riesgo quirúrgico intermedio o alto a los que se aplicó un tratamiento de TAV o SAVR en

ABREVIATURAS

Y ACRÓNIMOS

- IC, intervalo de confianza
- DVFN, días de vida estando fuera del hospital
- RIC, rango intercuartílico
- PROM, *Predicted Risk of Mortality* (riesgo predicho de mortalidad)
- SAVR, reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica
- STS, *Society of Thoracic Surgeons*
- TAV, implante valvular aórtico transcatheter

TABLA 1 Características basales de la cohorte de reemplazo de la válvula aórtica tras el emparejamiento por *propensity score**

| | SAVR (n = 4732) | TAV (n = 4732) | Diferencia estandarizada, TAV frente a SAVR, % |
|--|--------------------|-------------------|--|
| Edad, años | 82 (77-85) | 81 (77-85) | -1,01 |
| Mujeres | 2278 (48,1) | 2256 (47,7) | -0,93 |
| Área de superficie corporal, m ² | 1,9 (1,7-2,1) | 1,9 (1,7-2,0) | 0,04 |
| Creatinina, mg/dl | 1,1 (0,9-1,4) | 1,1 (0,9-1,5) | -0,32 |
| Diálisis | 186 (3,9) | 179 (3,8) | -0,77 |
| FEVI, % | 55,0 (45,0-55,0) | 55,0 (45,0-55,0) | -1,10 |
| Síntomas de insuficiencia cardíaca < 2 semanas | | | 4,28 |
| Ninguno o clase I | 447 (9,4) | 335 (7,1) | |
| Clase II | 947 (20,0) | 995 (21,0) | |
| Clase III | 2499 (52,8) | 2509 (53,0) | |
| Clase IV | 839 (17,7) | 893 (18,9) | |
| Enfermedad pulmonar crónica | | | 1,62 |
| Ninguna | 2793 (59,0) | 2784 (58,8) | |
| Leve | 872 (18,4) | 866 (18,3) | |
| Moderada | 564 (11,9) | 558 (11,8) | |
| Grave | 503 (10,6) | 524 (11,1) | |
| Uso de oxigenoterapia domiciliaria | 385 (8,1) | 378 (8,0) | -0,54 |
| Ictus previo | 524 (11,1) | 506 (10,7) | -1,22 |
| Enfermedad vascular periférica | 1138 (24,0) | 1113 (23,5) | -1,24 |
| Fibrilación/flúter auricular preoperatorio | 1619 (34,2) | 1572 (33,2) | -2,10 |
| IM previo | | | 2,21 |
| Reciente | 161 (3,4) | 173 (3,7) | |
| Antiguo | 954 (20,2) | 924 (19,5) | |
| ICP previa | 1278 (27,0) | 1233 (26,1) | -2,15 |

Continúa en la página siguiente

Minnesota; ⁸University of Florida Health Science Center, Jacksonville, Florida; ^bCaregiver Collaborator, Duke Clinical Research Institute, Durham, Carolina del Norte; ¹University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado; ²Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; ^cCleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Emiratos Arabes Unidos; y ¹Patient Collaborator, Duke Clinical Research Institute, Durham, Carolina del Norte. La investigación presentada en este artículo fue financiada a través de una subvención del *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (CER-1306-04350). Las afirmaciones realizadas en este artículo son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente las opiniones del *Patient-Centered Outcomes Research Institute*, su consejo de dirección o su comité de metodología. El Dr. Cohen ha recibido una subvención de investigación de Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific y Abbott Vascular; y ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Carroll es investigador del centro en el ensayo PARTNER 2 (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) y en el ensayo de bajo riesgo de Medtronic. El Dr. Tuzcu forma parte del comité ejecutivo del ensayo PARTNER. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

TABLA 1 Continuación

| | SAVR (n = 4732) | TAV (n = 4732) | Diferencia estandarizada, TAV frente a SAVR, % |
|---|--------------------|-------------------|---|
| EC: número de vasos afectados | | | 0,95 |
| Ninguno | 2292 (48,4) | 2326 (49,2) | |
| 1 | 770 (16,3) | 757 (16,0) | |
| 2 | 520 (11,0) | 512 (10,8) | |
| 3 | 1150 (24,3) | 1137 (24,0) | |
| Cirugía CV previa | 1484 (31,4) | 1406 (29,7) | -3,58 |
| Implante valvular aórtico transcathéter previo | 219 (4,6) | 214 (4,5) | -0,51 |
| Gradiente de válvula aórtica medio, mm Hg | 42,0 (35,0-52,0) | 42,0 (36,0-52,0) | 0,46 |
| Insuficiencia aórtica (moderada/grave) | 956 (20,2) | 947 (20,0) | -0,47 |
| Insuficiencia mitral (moderada/grave) | 1166 (24,6) | 1125 (23,8) | -2,02 |
| Presión AP sistólica, mm Hg | 41,0 (37,0-46,0) | 41,0 (37,0-46,0) | 1,09 |
| BBIA/fármacos inotrópicos preoperatorios | 128 (2,7) | 123 (2,6) | -0,66 |
| Hematocrito, % | 36,0 (32,3-39,5) | 36,0 (32,1-39,6) | 0,27 |
| Albúmina total preoperatoria, g/dl | 3,7 (3,5-4,0) | 3,7 (3,5-4,0) | -0,50 |
| Inmunosupresión | 363 (7,7) | 344 (7,3) | -1,53 |
| Carácter (electivo, urgente) | 3871 (81,8) | 3813 (80,6) | -3,14 |
| Puntuación STS PROM, % | 5,8 (4,2-8,6) | 5,5 (4,2-8,0) | 7,23 |
| 3%-5% | 1850 (39,1) | 1953 (41,3) | |
| 5%-8% | 1545 (32,7) | 1596 (33,7) | |
| ≥ 8% | 1337 (28,3) | 1183 (25,0) | |
| Acceso transfemoral | — | 3612 (76,3) | |
| CBAC concomitante | 1565 (33,1) | — | |
| Medicaciones al alta hospitalaria | | | |
| Ácido acetilsalicílico | 3961 (83,7) | 3852 (81,4) | -6,07 |
| Inhibidor de P2Y ₁₂ | 646 (13,7) | 2864 (60,5) | 110,96 |
| Fármaco anticoagulante† | 1871 (39,5) | 1132 (23,9) | -34,03 |

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n (%), salvo que se indique lo contrario. * En el apéndice *online* se presenta una lista más completa de las características de los pacientes y las diferencias estandarizadas antes y después del emparejamiento por *propensity score*. † Los fármacos anticoagulantes incluyen warfarina y los nuevos anticoagulantes orales.
CBAC = cirugía de bypass arterial coronario; EC = enfermedad coronaria; CV = cardiovascular; BBIA = bomba de balón intraaórtico; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IM = infarto de miocardio; AP = arteria pulmonar; ICP = intervención coronaria percutánea; SAVR = reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; STS PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAV = implante valvular aórtico transcathéter.

Estados Unidos y que podían haber sido considerados aptos para cualquiera de los dos tratamientos (en función de los datos disponibles). Los datos utilizados para este análisis se extrajeron de 2 registros de intervenciones de Estados Unidos: 1) Los datos de SAVR se extrajeron de la base de datos nacional de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS); y 2) los datos de TAV procedieron del registro TVT (*Transcatheter Valve Therapy*) de la STS y el *American College of Cardiology*. La elaboración y aplicación de estos registros se han descrito ya con anterioridad (13,14). Más del 90% de los programas de cirugía cardíaca de Estados Unidos participan en la base de datos nacional de la STS y la participación en el registro TVT es necesaria para las solicitudes de reembolso de Medicare. Es de destacar que la intervención del equipo cardíaco es necesaria también para el reembolso por parte de Medicare en Estados Unidos. En ambos regis-

tros, se exige a los participantes que presenten al registro el 100% de sus casos para una evaluación de la calidad. Los campos en los que faltan datos activan advertencias críticas y cada registro dispone de un programa de auditoría independiente de los datos para asegurar su exactitud. Los registros se vincularon con los de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* de solicitudes de reembolso administrativas de pagos por servicios, con objeto de establecer un registro longitudinal que incluía el estado vital y los episodios de rehospitalización, con el empleo de técnicas validadas (15).

Se utilizaron los archivos vinculados a Medicare más actualizados del Registro TVT y de la base de datos nacional de la STS. Los *Centers for Medicare and Medicaid Services* vinculan los archivos del registro TVT con las solicitudes de reembolso de Medicare dos veces al año, con el empleo de los archivos actualizados del *Centers for Medicare and Medicaid Services Chronic Conditions Data Warehouse*. El *Duke Clinical Research Institute* vincula los archivos de la base de datos nacional de la STS con las solicitudes de reembolso de Medicare una vez al año, utilizando archivos identificables de investigación de ResDAC (Minneapolis, Minnesota) (16). La disponibilidad de los archivos de ResDAC tiene generalmente un retraso de entre 12 y 18 meses respecto a la fecha de prestación del servicio. Se dispuso de una información clínica detallada y de un seguimiento mediante las solicitudes de reembolso de Medicare para 25 786 casos de TAV realizadas entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de setiembre de 2015, y de 198 077 casos de SAVR (o SAVR más cirugía de bypass arterial coronario) realizadas entre el 1 de julio de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

Se excluyeron los pacientes cuyas características se consideraban claramente favorecedoras de uno u otro tratamiento (figura 1 *online*). Estas características fueron la edad < 65 o > 90 años, otras operaciones de cirugía cardíaca mayor, los antecedentes de endocarditis, el tratamiento de urgencia o de rescate, la insuficiencia aórtica primaria, el tórax hostil o la aorta de porcelana, la estenosis mitral de moderada a grave y la puntuación de riesgo predicho de mortalidad (PROM) de la STS < 3%. Se excluyeron las intervenciones posteriores de reemplazo de la válvula aórtica durante el ingreso inicial para un implante valvular aórtico transcathéter, así como los hospitales que presentaron < 10 registros de SAVR o TAV en total durante el intervalo del estudio. Tras aplicar estas exclusiones, la población de interés la formaron 17 910 pacientes con TAV y 22 618 pacientes con SAVR de los que se dispuso para el emparejamiento por *propensity score*.

Este estudio fue financiado por el *Patient-Centered Outcomes Research* (subvención CER-1306-04350), y fue aprobado por el consejo de revisión interno de la Facultad de Medicina de la Universidad Duke. El *Duke Clinical Research Institute* (Durham, Carolina del Norte) se en-

cargó de la gestión de los datos y el análisis estadístico, con la supervisión de un equipo de investigación multidisciplinar en el que había representantes de los pacientes y los cuidadores, así como analistas estadísticos y representantes de la STS y del *American College of Cardiology*.

DEFINICIONES DE LOS DATOS Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Según el diseño establecido, las definiciones de los datos son idénticas para la mayor parte de características de los pacientes y parámetros de valoración en la base de datos nacional de la STS y el registro TAV, y pueden examinarse en la [tabla 1 online](#) y en los documentos [online](#) (17,18). Los resultados de la hospitalización índice se extrajeron de los registros. Un amplio panel de los diversos interesados directos examinó una lista de los posibles parámetros disponibles a través de las solicitudes de reembolso de Medicare; en dicho panel hubo pacientes, cuidadores, clínicos, investigadores de ciencias de la salud y estadísticos. Las variables de valoración principales de interés fueron elegidas por consenso e incluyeron la muerte, el ictus, los días de vida y fuera de un centro hospitalario de asistencia aguda (es decir, los días de vida fuera del hospital [DVFH]) a un año y el alta para traslado a domicilio. Se realizó una evaluación de los ictus y la mortalidad a 30 días y a 1 año a lo largo de una mediana de seguimiento de 169,5 días para la TAV y de 328 para la SAVR. El ictus se identificó en la hospitalización para la intervención índice con el empleo de los datos del registro. Tras el alta hospitalaria, el ictus se identificó con el empleo de las solicitudes de reembolso a Medicare por rehospitalización, con una posición principal de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica correspondiente a los códigos 434.x1, 436, 433.x1, 997.02, 437.1, 437.9, 430, 431 o 432.x.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se estableció una muestra para análisis con el empleo de un emparejamiento basado en el *propensity score*, con objeto de corregir las diferencias existentes en las características de los pacientes de los 2 registros. El *propensity score*, definido como la probabilidad de ser tratado con una TAV en función de las covariables medidas, se calculó con el empleo de una regresión logística. Se presenta una descripción detallada de los métodos, incluida una lista amplia de las covariables identificadas a partir de los datos clínicos respecto a los factores que se consideran relacionados tanto con la elección de la intervención como con los resultados, y que son comunes a los dos registros, en la [tabla 2 online](#). Se evaluó el solapamiento de la distribución de covariables y los *propensity scores* entre los grupos de estudio. Dado que se consideró que los pacientes que se encontraban en las colas (< 5% y > 95%) de la distribución de propensión correspondían a sujetos con

una probabilidad abrumadora del tratamiento con una u otra intervención, esos pacientes fueron excluidos ([figura 2 online](#)). El emparejamiento según el *propensity score* se realizó en una relación 1:1, mediante emparejamiento con el método “avaro” (*greedy*), utilizando un calibrador de 0,20 DE en el predictor lineal. Se confirmó que el modelo de propensión era adecuado mediante la verificación de equilibrio de covariables antes y después del emparejamiento ([figura 3 online](#)). Además, con objeto de evaluar los potenciales factores de confusión no medidos, se compararon los 2 tratamientos con el empleo de 2 variables de valoración de falsificación: fracturas de extremidades inferiores e infección urinaria. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estos resultados a 1 año en la cohorte emparejada por *propensity score* ([figura 4 online](#)).

Se describieron las características basales de los pacientes tratados con SAVR y con TAV y se compararon de forma global y dentro de ciertos subgrupos preespecificados en función de diferencias estandarizadas ([figura 5 online](#)). Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los valores de *hazard ratio* y los intervalos de confianza (IC) del 95% asociados. Se elaboró un modelo de los DVFH mediante los datos de recuento utilizando ecuaciones de estimación generalizada con un vínculo logarítmico y una compensación fija (con ajuste para la diferencia en el tiempo de seguimiento), con objeto de obtener los cocientes de tasas y los IC del 95%. Los modelos para el tratamiento respecto a los resultados se ajustaron a la muestra emparejada, utilizando una varianza empírica robusta para tener en cuenta la agrupación dentro del mismo hospital. Se estimaron las asociaciones en subgrupos preespecificados junto con los IC del 95% y las pruebas de interacción. La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,10$, y se evaluó la plausibilidad biológica de los valores significativos. Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte).

RESULTADOS

PACIENTES. La cohorte emparejada por *propensity score* incluyó 4732 pacientes con SAVR y 4732 pacientes con TAV con una mediana de edad de 82 años (rango intercuartílico [RIC]: 77 a 85 años), 47,9% de mujeres, y una mediana de puntuación STS PROM de 5,6% (RIC: 4,2% a 8,2%). Las características basales estaban bien equilibradas en los 2 grupos de tratamiento ([tabla 1](#)). En los pacientes tratados con TAV, se utilizó una vía de acceso transfemoral en el 76% de los casos, y la prótesis valvular utilizada fue CoreValve (Medtronic, Dublín, Irlanda) en un 33% y Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California) en un 67%.

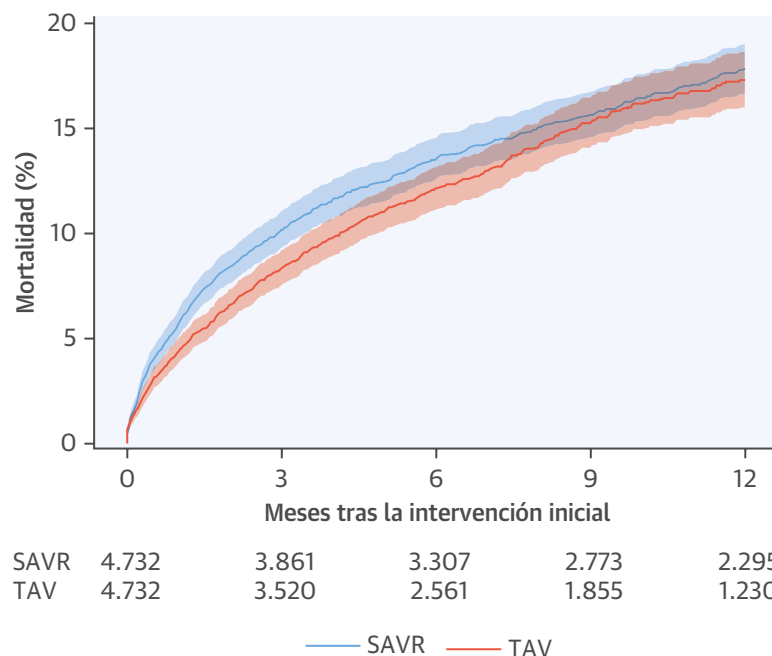
PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Resultados de la intervención. En promedio, los pacientes tratados con TAV pasaron 31 h (RIC: 24 a 57 h) en la unidad de cuidados intensivos y un total de 4 días (RIC: 3 a 6 días) en el hospital durante el ingreso índice, mientras que los pacientes tratados con SAVR pasaron un promedio de 68 h (RIC: 37 a 119 h) en la unidad de cuidados intensivos y 8 días (RIC: 6 a 11 días) en el hospital durante el ingreso índice. La mortalidad intrahospitalaria fue menor en los pacientes tratados con TAV que en los tratados con SAVR (3,0% frente a 5,0%; $p < 0,001$), mientras que la incidencia de ictus no mostró diferencias (2,5% frente a 2,7%; $p = 0,40$). En comparación con los pacientes tratados con SAVR, los tratados con TAV presentaron una mayor incidencia de implante de nuevos marcapasos o de un desfibrilador automático implantable (12,8% frente a 6,3%; $p < 0,001$) y de complicaciones vasculares mayores (4,2% frente a 0,4%; $p < 0,001$) pero una menor incidencia de transfusiones de sangre (concentrados de hemáties: TAV, 0 U [RIC: 0 a 0 U]; SAVR, 2 U [RIC: 0 a 4 U]; $p < 0,001$) y nueva necesidad de hemodiálisis (1,7% frente a 3,2%; $p < 0,001$) durante la hospitalización inicial.

El alta a domicilio fue más frecuente en los pacientes tratados con TAV que en los tratados con SAVR (69,9% frente a 41,2%), tanto de manera global como dentro de cada uno de los subgrupos estudiados (figura 6 online). El alta para traslado a un centro de cuidados prolongados, una unidad de asistencia de transición o una unidad de rehabilitación fue más frecuente en los pacientes tratados con SAVR (41,2% frente a 20,5%; $p < 0,01$).

Mortalidad e ictus. No hubo diferencias en la mortalidad a 1 año con la TAV en comparación con la SAVR (17,3% frente a 17,9%; $p = 0,40$), aunque se observó un riesgo inferior de mortalidad temprana con la TAV (ilustración central). Se observó un riesgo de mortalidad a 1 año similar en la mayor parte de los subgrupos de interés (figura 1A); sin embargo, los pacientes con antecedentes de cirugía cardíaca previa presentaron un riesgo de mortalidad a 1 año inferior al ser tratados con TAV en comparación con la SAVR (p para la interacción = 0,09).

El riesgo de ictus fue máximo en los 30 primeros días siguientes al tratamiento y fue idéntico en los casos de TAV y SAVR (2,8% frente a 2,8%; $p = 0,13$). Se observó un aumento de la incidencia de ictus en los pacientes tratados con TAV (frente a la SAVR) entre 30 días y 1 año, con

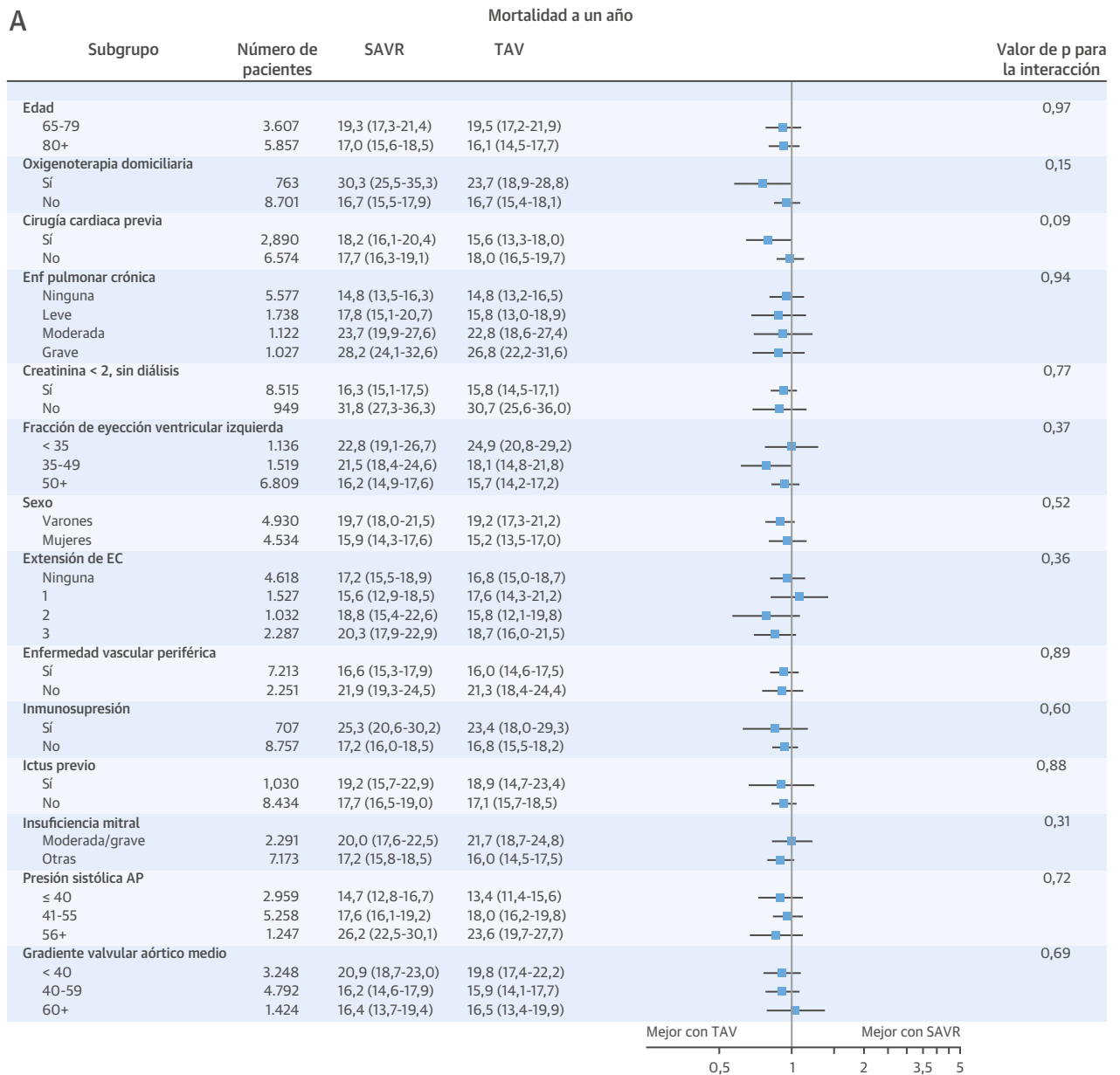
ILUSTRACIÓN CENTRAL Implante valvular aórtico transcatóter y reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica: tasa de mortalidad



Brennan, J.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):439-50.

En pacientes de riesgo intermedio o alto no seleccionados, el implante valvular aórtico transcatóter (TAV) y el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) se asociaron a unas tasas similares de mortalidad (que se muestran aquí), ictus y días de vida estando fuera del hospital en 1 año, pero en los pacientes tratados con TAV fue más probable el alta a domicilio. Los resultados fueron uniformes en la mayoría de los subgrupos, incluidos los de pacientes de riesgo intermedio y alto.

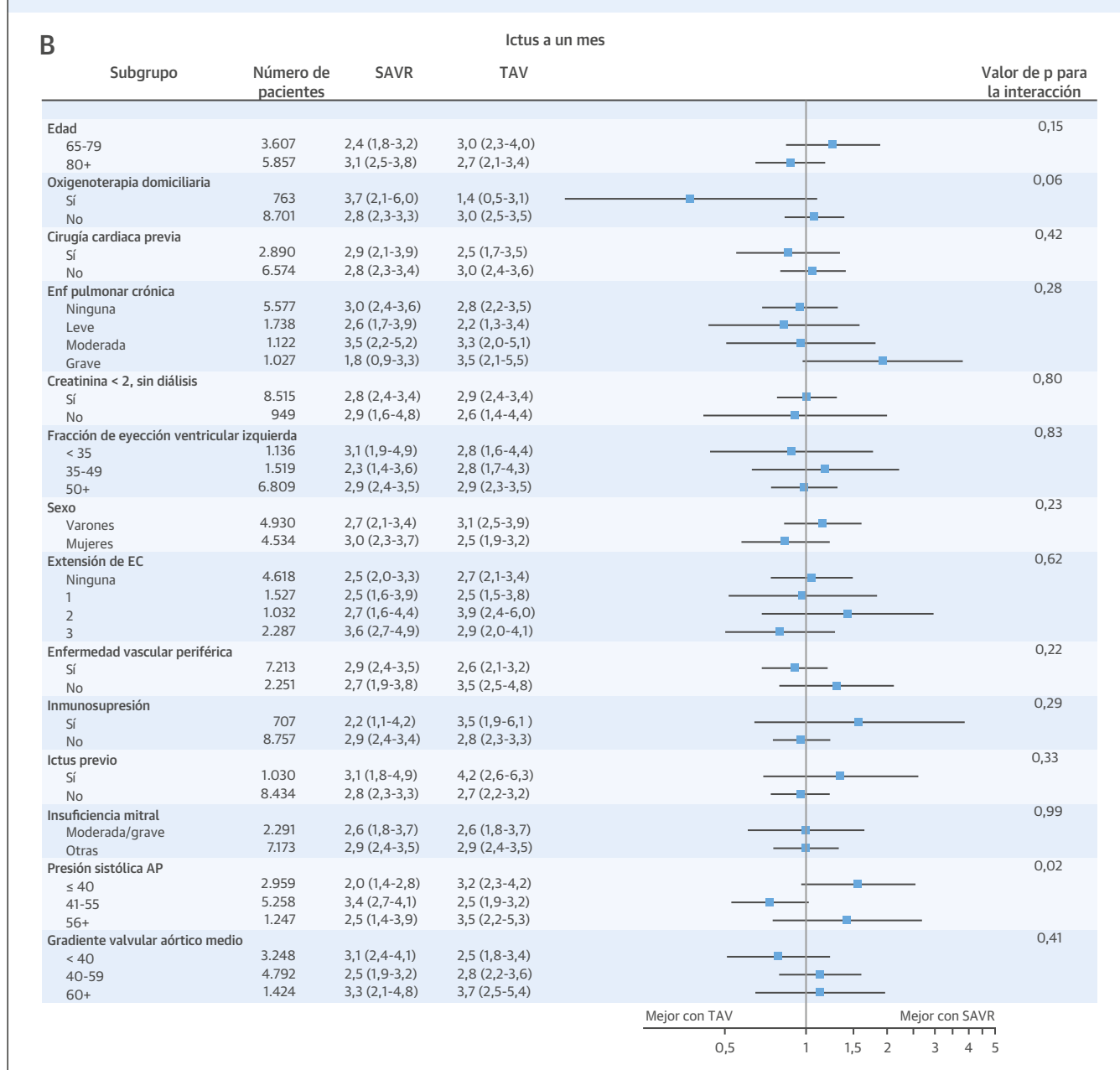
FIGURA 1 Análisis de subgrupos



Se muestran los análisis de subgrupos para la comparación de TAV con SAVR respecto a **(A)** la mortalidad a 1 año (*hazard ratio* [intervalo de confianza (IC) del 95%]), **(B)** el ictus a 30 días (*hazard ratio* [IC del 95%]), y **(C)** los días de vida fuera de un hospital de asistencia aguda (DVFH) en 1 año (RR [razón de riesgos] [IC del 95%]). Para los DVFH, se calculó la proporción de DVFH en el primer año siguiente al alta inicial del hospital en cada paciente (figura 7 online). Los resultados de los subgrupos en cuanto al ictus a 1 año se presentan por separado porque los riesgos no son proporcionales (figura 8 online). Se forzó un equilibrio de las covariables dentro de cada subgrupo con la inclusión de términos de interacción en el *propensity score*. El valor de p para la interacción corresponde a la probabilidad de interacción entre la variable y el efecto relativo del tratamiento. Los efectos comparativos del tratamiento fueron similares en la mayor parte de los subgrupos, y se observaron pocas interacciones significativas. EC = enfermedad coronaria; Enf = enfermedad; AP = arteria pulmonar; SAVR = reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; TAV = implante valvular aórtico transcáteter.

Continúa en la página siguiente

FIGURA 1 Continuación

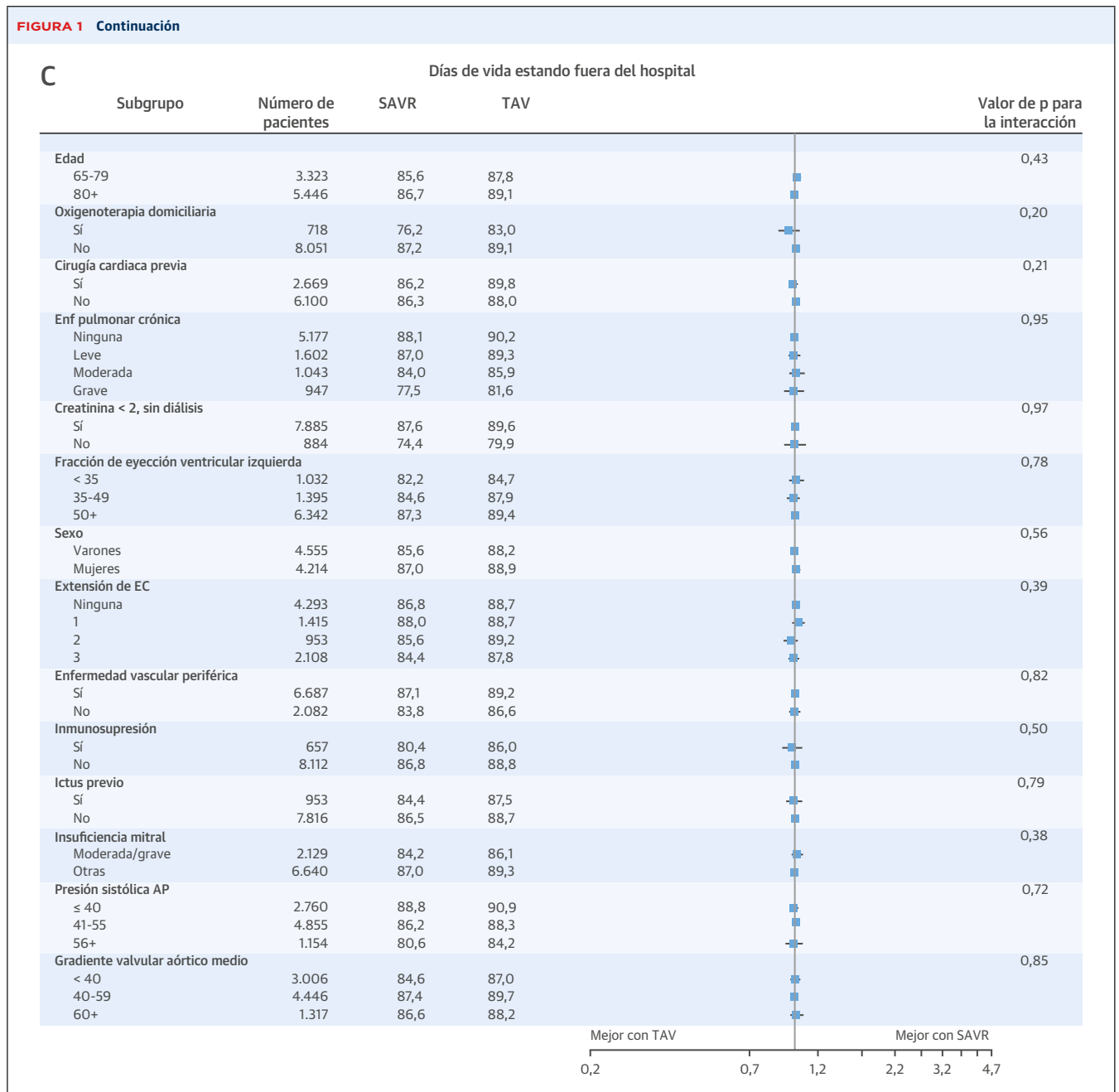


Continúa en la página siguiente

una separación progresiva de las curvas de eventos de ictus. No obstante, el riesgo global de ictus se mantuvo bajo durante este intervalo de tiempo (0,5% frente a 1,4%) (figura 2), y la diferencia global de riesgo de ictus no fue significativa a 1 año (*hazard ratio* de TAV frente a SAVR: 1,18; IC del 95%: 0,95 a 1,47). Los pacientes en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria presentaron un menor riesgo de ictus a 1 mes con TAV que con SAVR (*p* para la interacción = 0,06) (figura 1B), pero a 1 año, ninguno de los dos tratamientos fue mejor en estos pacientes (figura 8 online).

Días de vida estando fuera del hospital. En el primer año siguiente al alta del hospital, ≥ 80% de los pacientes continuaban con vida y no estuvieron ingresados en hospitales de agudos durante al menos 11 de los 12 meses (figura 3). La proporción de DVFH fue similar en los pacientes tratados con TAV y con SAVR (cociente de tasas: 1,0; IC del 95%: 0,98 a 1,02), y este resultado fue uniforme en todos los subgrupos (figura 1C).

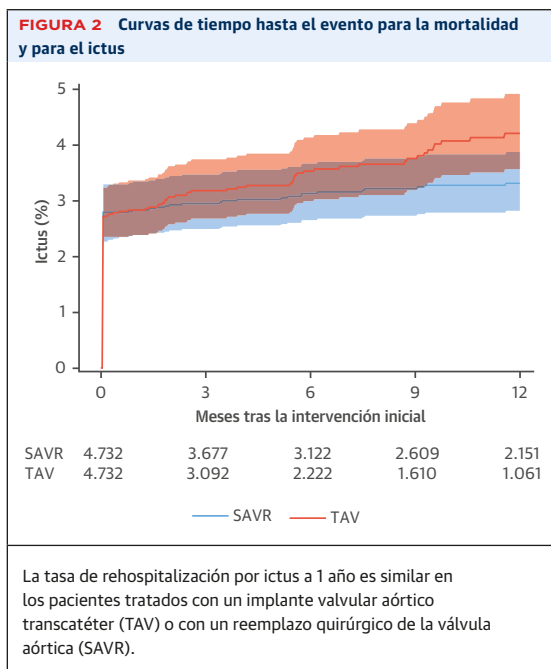
INFLUENCIA DEL RIESGO QUIRÚRGICO PREOPERATORIO. Después de verificar el equilibrio de las covaria-



bles en los 3 niveles de riesgo de la STS PROM (3% a 5%, 5% a 8% y ≥ 8%), se llevó a cabo un análisis estratificado. Un riesgo preoperatorio creciente se asoció a una menor probabilidad de alta para traslado a domicilio, un menor número de DVFH, un mayor riesgo de ictus y un mayor riesgo de muerte a 1 año; sin embargo, el efecto relativo del tratamiento (TAV frente a SAVR) fue uniforme en cada uno de los parámetros de valoración de interés en todo el espectro de riesgo quirúrgico basal entre intermedio y alto (STS PROM) (tabla 2).

DISCUSIÓN

En una cohorte amplia de pacientes estadounidenses de edad avanzada con estenosis aórtica grave que eran aptos para el tratamiento con TAV o con SAVR, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, los ictus o los DVFH a 1 año. Los pacientes con TAV fueron dados de alta a domicilio con más frecuencia, lo cual refleja una recuperación posoperatoria menos exigente. Los resultados fueron uniformes en la mayor



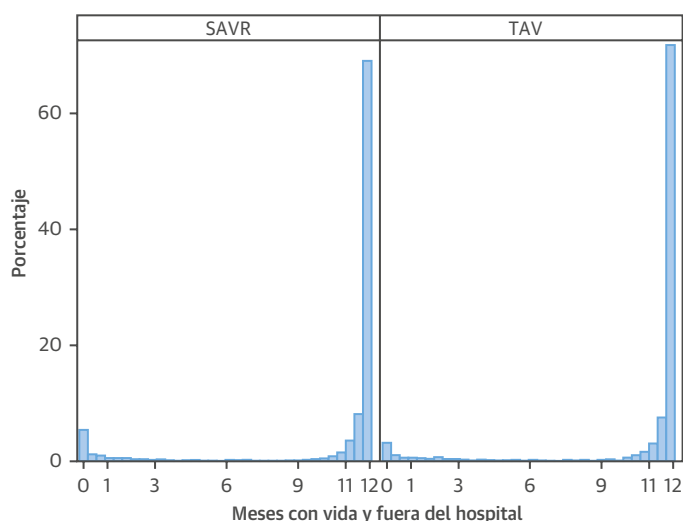
parte de subgrupos de pacientes y en todo el espectro de riesgo quirúrgico preoperatorio de intermedio a alto. Estos resultados son en gran parte coherentes con los observados en los ensayos clínicos aleatorizados fun-

damentales de registro y respaldan la seguridad y efectividad de la TAV en pacientes de riesgo intermedio y alto de la práctica clínica real.

En 3 ensayos clínicos aleatorizados previos realizados en pacientes con estenosis aórtica grave y un riesgo quirúrgico intermedio o alto, la TAV ha mostrado unos resultados a 1 año similares (o superiores) a los de la SAVR. En los pacientes de alto riesgo, la cohorte A del ensayo aleatorizado PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) (n = 699, 25 centros de Estados Unidos) mostró una tasa de mortalidad a 1 año similar con una prótesis de TAV expandible con balón de primera generación y con la SAVR (24,2% frente a 26,8%; p = 0,44) pero con un aumento del riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio (8,3% frente a 4,3%; p = 0,04) (6). En una cohorte de riesgo inferior, el ensayo de CoreValve de Estados Unidos (n = 795, 45 centros de Estados Unidos) mostró unas tasas de mortalidad a 1 año inferiores con una prótesis de TAV autoexpandible (14,2% frente a 19,1%; p = 0,04 para la superioridad), sin que hubiera un aumento del riesgo de ictus (8,8% frente a 12,6%; p = 0,10) (8). Estos resultados fueron coherentes en la mayor parte de subgrupos de pacientes. En pacientes de riesgo intermedio del ensayo PARTNER 2A (n = 2032, 57 centros), los pacientes aleatorizados a un tratamiento con una prótesis de TAV de segunda generación expandible con balón (en comparación con la SAVR) presentaron unas tasas similares de mortalidad (12,3% frente a 12,9%; p = 0,69) o ictus (8,0% frente a 8,1%; p = 0,88) a 1 año (7). Nuevamente, no se observaron interacciones entre los subgrupos.

A pesar de los resultados favorables en ensayos aleatorizados y cuidadosamente controlados, algunos autores han puesto en duda la posibilidad de generalización de los resultados de los ensayos a los pacientes de la práctica clínica real, debido a la exclusión sistemática de los ensayos clínicos de los pacientes con ciertas comorbilidades de alto riesgo (por ejemplo, hemodiálisis, ictus reciente [< 6 meses antes], fracción de eyección ventricular izquierda muy baja [$< 20\%$]) (9). Para dar respuesta a estas preocupaciones, se han realizado evaluaciones no aleatorizadas de la TAV frente a la SAVR (19,20) que han mostrado resultados diversos, en especial en pacientes de riesgo intermedio. Una comparación ajustada por *propensity score* de pacientes de riesgo intermedio tratados con TAV de la cohorte del registro de SAPIEN 3 (n = 963) frente a los pacientes tratados con SAVR del ensayo PARTNER 2A (n = 747) mostró unas tasas inferiores de riesgo a 1 año de mortalidad (7,4% frente a 13,0%) y de ictus (4,6% frente a 8,2%) con la TAV que utilizó la prótesis expandible con balón Sapien 3 de tercera generación en comparación con la SAVR (21). En cambio, en un análisis ajustado mediante *propensity score* de 5997 pacientes de riesgo intermedio tratados con TAV en comparación con

FIGURA 3 Días de vida estando fuera del hospital en 1 año



Para los DVFH, se calculó la proporción de días de vida estando fuera de un hospital de asistencia aguda en el primer año después del alta hospitalaria inicial para cada paciente y se presentó por grupos de tratamiento. Para facilitar la interpretación, se presenta la proporción de DVFH en un intervalo de 12 meses. Los pacientes con 0 DVFH fallecieron antes del alta de la hospitalización índice. No todos los pacientes dispusieron de un año completo de seguimiento después de la TAV. En los pacientes sin un año completo de seguimiento, en los métodos estadísticos se introdujo un ajuste respecto a la diferencia de seguimiento de los pacientes. Abreviaturas como en la [figura 1 y 2](#).

| TABLA 2 Resultados clínicos a 1 año, estratificados según el riesgo quirúrgico (STS PROM) | | | | | | |
|--|-------------------|----------------|-------------------|--|----------------|-------------------|
| Resultado | Global (n = 9464) | | | Puntuación STS PROM ≥ 3% y < 5% (n = 3803) | | |
| | SAVR (n = 4732) | TAV (n = 4732) | HR (IC del 95%) | SAVR (n = 1850) | TAV (n = 1953) | HR (IC del 95%) |
| Muerte | 17,9 | 17,3 | 0,93 (0,83-1,04) | 11,2 | 12,6 | 1,06 (0,86-1,31) |
| Ictus | 3,3 | 4,2 | 1,18 (0,95-1,47) | 3,3 | 3,8 | 1,06 (0,73-1,54) |
| Alta para traslado a domicilio | 41,2 | 69,9 | 3,19 (2,84-3,58)† | 49,5 | 77,5 | 3,33 (2,83-3,92)† |
| % DVFH, mediana | 100 | 100 | 1,00 (0,98-1,02)* | 100 | 100 | 0,99 (0,97-1,01)* |

| TABLA 2 Continuación | | | | | | | |
|--------------------------------|--|----------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------|
| Resultado | Puntuación STS PROM ≥ 5% y < 8% (n = 3141) | | | Puntuación STS PROM ≥ 8% (n = 2520) | | | p para la interacción |
| | SAVR (n = 1545) | TAV (n = 1596) | HR (IC del 95%) | SAVR (n = 1337) | TAV (n = 1183) | HR (IC del 95%) | |
| Muerte | 16,2 | 15,3 | 0,92 (0,75-1,13) | 28,7 | 27,4 | 0,91 (0,78-1,08) | 0,50 |
| Ictus | 3,5 | 4,5 | 1,22 (0,83-1,79) | 3,1 | 4,4 | 1,33 (0,87-2,03) | 0,73 |
| Alta para traslado a domicilio | 41,9 | 70,4 | 2,37 (2,00-2,80)† | 29,0 | 56,8 | 1,32 (1,13-1,55)† | 0,89 |
| % DVFH, mediana | 98,9 | 99,3 | 0,99 (0,95-1,04)* | 95,6 | 96,9 | 0,93 (0,83-1,05)* | 0,598 |

* Se calculó el cociente de tasas para comparar los efectos del tratamiento en la proporción (%) de DVFH en 1 año. † Se calculó la *odds ratio* para comparar los efectos del tratamiento en cuanto a la probabilidad de alta al domicilio.
IC = intervalo de confianza; DVFH = días de vida estando fuera del hospital; HR = *hazard ratio* (TAV frente a SAVR); otras abreviaturas como en la **Tabla 1**.

la SAVR como parte del registro GARY (*German Aortic Valve Registry*), los pacientes tratados con TAV presentaron un riesgo de mortalidad a 1 año sustancialmente superior al observado con la SAVR (15,5% frente a 10,9%; $p = 0,002$) (11).

Los resultados de nuestros análisis concuerdan en gran parte con los de los ensayos clínicos aleatorizados pivotaes. En una cohorte amplia de pacientes ancianos de riesgo intermedio o alto, la incidencia a 1 año de la mortalidad y el ictus fue similar a lo descrito en publicaciones previas en pacientes de riesgo intermedio o alto. En consonancia con lo observado en los resultados del ensayo PARTNER y PARTNER 2A, observamos un riesgo comparativo de mortalidad similar con la TAV y la SAVR en los pacientes de riesgo intermedio y alto. A diferencia de los resultados del registro GARY, nosotros no observamos un aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes de riesgo intermedio. En nuestro estudio utilizamos una información fenotípica detallada procedente de la base de datos nacional de la STS y del registro TVT para excluir a los pacientes en los que no se hubiera contemplado el uso de las dos intervenciones y también para emparejar de forma estricta los demás pacientes aptos; muchas de estas variables no estuvieron disponibles en otras bases de datos observacionales. La disponibilidad de estos datos adicionales puede explicar las diferencias existentes entre los resultados de nuestro estudio y los del registro GARY y de SAPIEN 3, puesto que permiten una aproximación más exacta de los resultados de los ensayos clínicos existentes.

Es de destacar que las tasas de ictus descritas a 1 año en esta cohorte son aproximadamente un 50% inferiores a las descritas a 1 año en cada uno de los ensayos clínicos publicados, incluido el ensayo PARTNER 2A en pacientes de riesgo intermedio. Las tasas de ictus reducidas observadas aquí son coherentes con las descritas por otros au-

tores, incluido el análisis no aleatorizado de SAPIEN 3 en pacientes de riesgo intermedio (21); no está clara la razón de esta observación. Es posible que corresponda a una infradetección o infranotificación de los eventos de ictus, ya que es probable que las evaluaciones neurológicas posoperatorias específicas de que se dispuso en los ensayos pivotaes revelaran una mayor incidencia de ictus tanto clínicamente relevantes como carentes de trascendencia clínica. De manera similar a los resultados del ensayo PARTNER, observamos un aumento no significativo pero progresivo del riesgo de ictus a 1 año en los pacientes tratados con TAV en nuestra cohorte. La causa (y la importancia clínica) de esta observación no se conocen. No se observó un aumento del riesgo de ictus de este tipo en el ensayo de CoreValve en pacientes de alto riesgo de Estados Unidos ni en el ensayo PARTNER 2A. Sin embargo, esta observación requerirá una mayor investigación. Con objeto de evaluar estrategias alternativas para abordar el exceso de riesgo de ictus tras la TAV, tanto el ensayo ATLANTIS (*Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis*) como el ensayo GALILEO (*Global Study Comparing a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy to an Antiplatelet-Based Strategy after Transcatheter Aortic Valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes*) están aleatorizando a pacientes que han sido tratados con TAV a diversas estrategias de anticoagulación pos-TAV (22). Por último, observamos un riesgo significativamente inferior de ictus a 1 mes en los pacientes tratados con oxigenoterapia domiciliaria. Nuestra hipótesis es que esta observación está relacionada con un aumento de la calcificación aórtica subyacente (a causa de la exposición al tabaco) en los pacientes que utilizan oxigenoterapia domiciliaria. En estos pacientes, evitar la manipulación directa de la aorta ascendente con la TAV (en comparación con la SAVR) puede conducir a una menor incidencia de ictus.

Es importante señalar que no observamos diferencias significativas en los efectos del tratamiento en la mayor parte de subgrupos de pacientes, incluidos los de los estratos de riesgo intermedio y alto. En términos generales, esos resultados son coherentes con los datos disponibles de estudios aleatorizados (23); sin embargo, nuestro análisis sugiere que los pacientes con una enfermedad pulmonar significativa o con antecedentes de cirugía cardíaca previa pueden obtener un beneficio adicional con el empleo de la TAV (en comparación con la SAVR) en determinados parámetros de valoración.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, este estudio no fue una comparación aleatorizada de los tratamientos y puede haber habido un sesgo (en especial por desequilibrios en el grado de fragilidad de los pacientes) que haya influido en nuestros resultados.

En segundo lugar, observamos que casi la mitad de los pacientes de Estados Unidos tenían una probabilidad muy alta de ser tratados con SAVR (31,5%) o con TAV (14,8%), lo cual hace que sea improbable que un tratamiento alternativo se considerara una opción razonable en casi la mitad de los casos. Por consiguiente, los resultados que se presentan aquí van destinados a evaluar los efectos del tratamiento en los pacientes que en general se consideran aptos para una u otra intervención, excluyendo aquellos que tienen una propensión extremadamente alta o baja para la TAV.

En tercer lugar, aunque los resultados de nuestros análisis de subgrupos han mostrado una semejanza general en los efectos del tratamiento en los diversos subgrupos de pacientes, es probable que determinadas combinaciones de comorbilidad puedan favorecer un tratamiento frente al otro. Nunca se resaltarán lo suficiente la importancia de elaborar instrumentos de ayuda a la decisión que faciliten la optimización de la asistencia individualizada de los pacientes.

En cuarto lugar, como consecuencia de las diferencias existentes en los mecanismos de vinculación de Medicare basados en la base de datos nacional de la STS y el registro TVT, hubo un desfase en el intervalo de inclusión para la SAVR (1 de julio de 2011 a 31 de diciembre de 2013) y la TAV (1 de enero de 2014 a 30 de septiembre de 2015). Por consiguiente, es posible que los resultados presentados aquí infravaloren la seguridad y la efectividad de la SAVR si los resultados quirúrgicos mejoraron de manera significativa durante este desfase del intervalo.

En quinto lugar, los parámetros de valoración presentados aquí fueron seleccionados de entre una lista de parámetros disponibles por un amplio panel de personas interesadas en el que había pacientes y cuidadores; sin embargo, hubo una coincidencia general en que la calidad de vida es un parámetro de valoración que es importante tener en cuenta al elegir entre estas 2 intervenciones.

No se dispuso de datos de calidad de vida, función física y clase funcional de la *New York Heart Association* en el seguimiento de los pacientes tratados con SAVR y, por lo tanto, no se pudieron presentar en nuestro estudio. De igual modo, hubo varios parámetros de valoración indirectos importantes de los que no se dispuso, como el grado de insuficiencia valvular aórtica y de remodelado del ventrículo izquierdo. Además, las expectativas respecto a la durabilidad de la válvula a largo plazo son un elemento clave en la toma de decisiones sobre el tratamiento, en especial en los pacientes de menor edad y en los que tienen un riesgo quirúrgico preoperatorio inferior. Será importante realizar una evaluación de la necesidad de reintervenciones valvulares cuando se llegue a una maduración de esta cohorte con el paso del tiempo.

En sexto lugar, se consideró que la causa de la muerte era un aspecto importante a tener en cuenta que no se abordó en nuestro estudio debido a la falta de los datos necesarios.

Por último, es importante reconocer que el tratamiento de la valvulopatía aórtica es un campo en rápido desarrollo, con modificaciones frecuentes en la tecnología de los dispositivos tanto para la SAVR mínimamente invasiva como para la TAV. Los datos que se presentan aquí son los más recientes disponibles de Estados Unidos y reflejan los resultados obtenidos en pacientes tratados después del intervalo de adopción inicial de la tecnología de TAV en este país; sin embargo, las recientes modificaciones de los dispositivos de TAV han reducido su perfil de aplicación, han mejorado la aposición entre la prótesis y el anillo y han mejorado las capacidades de recolocación del dispositivo. Estas modificaciones han reducido la incidencia de complicaciones de la intervención, incluido el ictus periintervención, las complicaciones vasculares agudas, la mala colocación del dispositivo y la insuficiencia aórtica perivalvular. Es posible que con la futura evolución de los dispositivos de TAV y SAVR se modifiquen los riesgos y beneficios de estas 2 intervenciones. La monitorización diligente de los resultados obtenidos continuará siendo útil para orientar la futura innovación de los dispositivos utilizados en este campo.

CONCLUSIONES

Hemos utilizado métodos de ajuste mediante *propensity score* para comparar los resultados a 1 año de la TAV con los de la SAVR en la práctica clínica real en una amplia cohorte de pacientes ancianos de Estados Unidos con estenosis valvular aórtica que tenían un riesgo quirúrgico intermedio o alto. Es importante señalar que nuestros resultados confirman y amplían las observaciones de los ensayos aleatorizados existentes en este campo. En comparación con los tratados con SAVR, los pacientes en los que se utilizó una TAV presentaron una menor incidencia de mortalidad en el hospital y fueron dados de alta a domi-

cilio con más frecuencia. En el seguimiento a 1 año, la mortalidad, los ictus y los DVFH fueron similares con los 2 tratamientos en la cohorte global y en la mayor parte de subgrupos de pacientes, incluidos los que se encontraban dentro del espectro de riesgo quirúrgico intermedio y alto.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Erin Campbell, MS, por su ayuda editorial en este artículo. La Sra. Campbell no recibió compensación alguna por su ayuda, aparte de su empleo en el centro en el que se llevó a cabo este estudio.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. J. Matthew Brennan, Division of Cardiology, Duke University Medical Center, 2400 Pratt Street, Room 0311 Terrace Level, Durham, North Carolina 27705. Correo electrónico: j.matthew.brennan@dm.duke.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En pacientes no seleccionados, con un riesgo quirúrgico intermedio o alto, la TAV y la SAVR se asociaron a unas tasas de ictus, DVFH y mortalidad a 1 año similares, pero los pacientes tratados con TAV fueron dados de alta con más frecuencia a su domicilio, lo cual refleja una recuperación posoperatoria más fácil.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: La evolución continuada de las tecnologías de TAV y SAVR podría modificar los riesgos y beneficios relativos de estas técnicas e influir en la toma de decisiones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1205-13.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
- Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2007.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
- Holmes DR Jr., Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;371:967-8.
- Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-CoreValve, Edwards- SAPIEN and surgical aortic valve replacement in 8, 536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80: 128-38.
- Summers MR, Cremer PC, Jaber WA. Three mechanisms of early failure of transcatheter aortic valves: valve thrombosis, cusp rupture, and accelerated calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:e87-93.
- Werner N, Zahn R, Beckmann A, et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve replacement for severe symptomatic aortic valve stenosis. One year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 14, 2016; New Orleans, LA.
- Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database 1991 to 2007. *Circulation* 2012;126:1621-9.
- Shahian DM, Jacobs JP, Edwards FH, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Heart* 2013;99:1494-501.
- Carroll JD, Edwards FH, Marinac-Dabic D, et al. The STS-ACC transcatheter valve therapy national registry: a new partnership and infrastructure for the introduction and surveillance of medical devices and therapies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1026-34.
- Hammill BG, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Schulman KA, Curtis LH. Linking inpatient clinical registry data to Medicare claims data using indirect identifiers. *Am Heart J* 2009; 157:995-1000.
- Jacobs JP, Edwards FH, Shahian DM, et al. Successful linking of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database to Centers for Medicare and Medicaid Services Medicare data. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1150-6.
- Society of Thoracic Surgeons. Data collection. Available at: <http://www.sts.org/sts-national-database/database-managers/adult-cardiac-surgerydatabase/> data-collection. Accessed February 8, 2017.
- Society of Thoracic Surgeons and American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. Data collection. Available at: <https://www.ncdr.com/WebNCDR/tvt/publicpage/data-collection>. Accessed February 8, 2017.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310: 2069-77.
- Holmes DR Jr., Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015; 313:1019-28.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387: 2218-25.
- Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664649>. Accessed February 20, 2017.
- Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503-12.

PALABRAS CLAVE resultados, seguridad y efectividad, reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica, implante valvular aórtico transcateéter

APÉNDICE Consúltense en el apartado de Métodos del suplemento las figuras y tab.

Reemplazo valvular aórtico quirúrgico frente a percutáneo en pacientes de riesgo intermedio-alto: de los estudios aleatorizados al mundo real

Marina Urena, MD, PhD^a, Josep Rodés-Cabau, MD^b

Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la evidencia científica más sólida (1). Sin embargo, los estrictos criterios de inclusión (siendo frecuentemente excluidos los pacientes con mayor riesgo de complicaciones) y selección de centros participantes, y el estrecho seguimiento de los pacientes, pueden limitar en parte la generalización de los resultados a la práctica clínica. Además, el tamaño muestral, en general limitado, dificulta la detección de efectos adversos poco frecuentes. De hecho, se ha demostrado una mayor mortalidad entre los pacientes que han sido excluidos de los estudios aleatorizados (2). Los estudios observacionales a gran escala complementan los ensayos controlados aleatorizados demostrando el efecto de los tratamientos en el mundo real y permitiendo la evaluación de subgrupos poblacionales excluidos de los ensayos aleatorizados. En este sentido, los registros ofrecen una oportunidad única gracias al gran número y variedad de pacientes incluidos representativos de todo el espectro de una patología.

En el campo del implante percutáneo de la válvula aórtica (TAV), registros nacionales como el francés, británico, alemán y americano (*Transcatheter Valve Therapy* [TVT]) han proporcionado información de gran valor en relación con la práctica clínica de TAV en pacientes consecutivos no seleccionados (3-6). Brennan *et al.* publicaron recientemente en la revista JACC los resultados de un subestudio del registro TVT que compara la TAV con el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR) en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio-alto utilizando como método de ajuste el emparejamiento por *propensity score* (7). De un total de 40 528 pacientes seleccionados de los registros TVT y del registro nacional de cirugía cardiaca de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS), fueron final-

mente incluidos 4732 pacientes en cada grupo (TAV y SAVR). La mediana de edad fue de 82 años, el 47,9% fueron mujeres y la mediana de la puntuación de riesgo quirúrgico STS PROM fue de 5,6%. El 76% de los procedimientos TAV se realizaron por la vía femoral. Los dos grupos fueron similares respecto a las características clínicas y los hallazgos ecocardiográficos basales. Aunque la mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo TAV (3,0% frente a 5,0%, $p < 0,001$), no se observaron diferencias en la mortalidad a 1 año (TAV: 17,3; SAVR: 17,9%). El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) durante la hospitalización fue similar en los dos grupos (TAV: 2,5%; SAVR: 2,7%). Sin embargo, entre 30 días y 1 año, el riesgo de ACV fue mayor en el grupo TAV aunque las diferencias a 1 año no fueron significativas. Los pacientes TAV se dieron de alta a domicilio (frente a centro de recuperación) con más frecuencia (69,9% frente a 41,2%) si bien no se observaron diferencias en la proporción de días vivo y fuera del hospital entre los dos grupos.

Este estudio confirma que los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados que comparan TAV y SAVR para el tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes de riesgo intermedio-alto son reproducibles en la práctica clínica habitual (8-11). De hecho, los resultados fueron similares en la mayoría de los diferentes subgrupos analizados incluyendo pacientes con disfunción ventricular severa, enfermedad coronaria que requiere revascularización, insuficiencia renal severa o diálisis, insuficiencia mitral grave y enfermedad pulmonar grave que habían sido previamente excluidos en ensayos controlados y aleatorizados como PARTNER o *US CoreValve pivotal trial* (8-11). Solo se observaron diferencias en los pacientes con cirugía cardiaca previa, que tuvieron una

^aBichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP, Paris VII University, París, Francia; ^bQuebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá. El Dr. Josep Rodés-Cabau ha recibido subvenciones para proyectos de investigación de Edwards Lifesciences y Medtronic.

menor mortalidad asociada a la TAV, y los pacientes con enfermedad pulmonar dependientes de oxígeno, que presentaron un menor riesgo de ACV después del procedimiento cuando fueron tratados mediante TAV. De la misma forma, los resultados fueron similares a los estudios aleatorizados en los diferentes estratos de riesgo quirúrgico (alto o intermedio) definidos según la puntuación de riesgo STS-PROM (3-5%, 5-8% y >8%) (8-11).

Varios estudios observacionales a gran escala habían comparado previamente los resultados de SAVR y TAV (12-16). Aunque la mayoría de ellos concluyen que no hay diferencias entre los dos tratamientos cuando los pacientes incluidos son considerados de riesgo quirúrgico alto (13,14), se observaron resultados discrepantes en los pacientes de riesgo más bajo (12,13,15,16). Así, mientras que Thourani *et al.* encontraron una disminución de la mortalidad en los pacientes de riesgo intermedio tratados con TAV (frente a SAVR) (16), lo contrario fue observado en un subanálisis del registro GARY (12). Diferencias metodológicas podrían explicar en parte las discrepancias entre los estudios: 1) diferentes períodos de inclusión en el grupo TAV (entre 2011-2013 en el registro GARY, entre 2014-2015 en el registro TVT y en 2014 en el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3) y en el grupo quirúrgico, que además, no fueron contemporáneos en los estudios PARTNER 2-SAPIEN 3 y TVT; 2) la definición de riesgo intermedio se hizo después de la inclusión y en base exclusivamente al *EuroSCORE* logístico en el registro GARY, a la puntuación STS en el registro TVT y teniendo en cuenta el STS y el criterio clínico del "Heart Team" antes de la inclusión en el estudio PARTNER 2-SAPIEN; 3) el tipo de dispositivo utilizado fue diferente y la proporción de pacientes tratados por vía femoral fue mayor en el estudio SAPIEN 3 (88 frente a 75-76%), aunque en el registro GARY el análisis se hizo estratificado por la vía utilizada; 4) diferentes métodos de ajuste: estratificación en el registro GARY y en PARTNER 2-SAPIEN 3, frente a emparejamiento en el registro TVT, siendo este último el que más reduce potenciales sesgos de selección; (17) 4) diferentes criterios de exclusión. En el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3 se incluyeron en el grupo quirúrgico pacientes que requirieron bypass coronario (14,5%) y otros procedimientos concomitantes (9,1%). En el registro GARY, los pacientes que necesitaron revascularización quirúrgica o percutánea fueron excluidos, mientras que en el presente estudio, el 33% de los pacientes del grupo quirúrgico requirieron revascularización coronaria con bypass y no se aportó información sobre la necesidad de revascularización en el grupo TAV. De hecho, llama la atención la baja mortalidad al año de seguimiento observada en el grupo quirúrgico del registro GARY (9% frente a 13% en PARTNER 2 - SAPIEN 3 y 17,9% en el registro TVT), mientras que la mortalidad en el grupo

TAV fue inferior en el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3 (7,4% frente a 17,3% en el registro TVT y 16,6% en el registro GARY).

A pesar de la importancia clínica del presente análisis del registro TVT, existen algunas limitaciones, la mayoría de ellas inherentes a su naturaleza observacional, que merecen ser mencionadas: 1) la ausencia de aleatorización puede haber favorecido un sesgo de selección. A pesar del ajuste mediante la utilización del *propensity score*, pueden existir factores de confusión desconocidos o no recogidos en la base de datos que pueden haber condicionado tanto el tipo de tratamiento como los resultados. De hecho, como se ha mencionado anteriormente, el 33% de los pacientes en el grupo SAVR requirieron una revascularización mediante bypass coronario, mientras que no hay información en relación con la necesidad de revascularización en el grupo TAV. La presencia de enfermedad coronaria grave podría haber condicionado el tratamiento (SAVR en lugar de TAV) y el pronóstico de los pacientes. Desafortunadamente, no se hizo ningún ajuste por esta variable en el estudio; 2) el riesgo quirúrgico fue definido basándose exclusivamente en la puntuación STS; 3) los procedimientos TAV fueron realizados más tarde en el tiempo que los SAVR; 4) el tiempo medio de seguimiento fue diferente en los dos grupos (inferior a 6 meses en el grupo TAV y aproximadamente 1 año en el grupo cirugía), y 5) los resultados a un año fueron obtenidos a partir de bases de datos administrativas (Medicare). De hecho, la menor incidencia de ACV en este estudio respecto a la observada en los ensayos clínicos podría deberse a las limitaciones inherentes de este tipo de bases de datos.

El presente estudio confirma la ausencia de diferencias en la práctica clínica entre SAVR y TAV respecto a mortalidad y ACV en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio-alto, tal como ya se había observado previamente en estudios aleatorizados. El hecho de que la TAV sea un tratamiento menos invasivo favorecerá ineludiblemente su implementación como tratamiento de elección en estos pacientes. Sin embargo, se precisan más estudios para definir mejor los subgrupos de pacientes que todavía podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico, particularmente cuando la enfermedad valvular aórtica se asocia a enfermedad coronaria (muy especialmente en presencia de enfermedad del tronco común o multivaso), o en casos con anatomía no favorable para el TAV (por ejemplo, casos con riesgo alto de oclusión coronaria o calcificación valvular extrema). También será importante obtener seguimientos a largo plazo en estos pacientes, especialmente para verificar la ausencia de diferencias en cuanto a la durabilidad valvular entre TAV y SAVR. En cualquier caso, estos resultados demuestran la madurez de la TAV y apoyan su expansión hacia el tratamiento de pacientes de bajo riesgo. Los 3 estudios

aleatorizados en curso comparando TAVR y SAVR en pacientes ancianos de bajo riesgo nos darán en los próximos años una respuesta definitiva en relación a la indicación de la TAV como tratamiento de elección en la mayoría de pacientes ancianos con estenosis aórtica severa.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Josep Rodés-Cabau, MD, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec city, Quebec, Canadá. Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* 2009;122:114-20.
2. Steg P, López-Sendón J, Lopez de Sa E et al. External Validity of Clinical Trials in Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2007;167:68-73.
3. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310:2069-77.
4. Ludman PF, Moat N, de Belder MA et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 2015;131:1181-90.
5. Walther T, Hamm CW, Schuler G et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2173-80.
6. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:42-55.
7. Brennan JM, Thomas L, Cohen DJ et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:439-450.
8. Smith CR LM, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *NEJM* 2011;64:2187-2198.
9. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
10. Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
11. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
12. Werner N ZR, Beckmann A, et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve replacement for severe symptomatic aortic valve stenosis. One year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 14, 2016; New Orleans, LA.
13. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:443-51.
14. Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P et al. 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:804-812.
15. Rosato S, Santini F, Barbanti M et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003326.
16. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet* 2016;387:2218-2225.
17. Barili F, Freemantle N, Folliguet T et al. The flaws in the detail of an observational study on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:1031-1035.



Cuidados paliativos en insuficiencia cardiaca

El ensayo clínico controlado y aleatorizado PAL-HF

Joseph G. Rogers, MD,^{a,b} Chetan B. Patel, MD,^{a,b} Robert J. Mentz, MD,^{a,b} Bradi B. Granger, PhD, MSN, RN,^c Karen E. Steinhauser, PhD,^{a,d} Mona Fiuzat, PHARM.D,^a Patricia A. Adams, BSN, CCRC,^a Adam Speck, BS,^a Kimberly S. Johnson, MD,^{a,b} Arun Krishnamoorthy, MD,^e Hongqiu Yang, PhD,^b Kevin J. Anstrom, PhD,^{b,f} Gwen C. Dodson, MSN,^a Donald H. Taylor, JR, PhD, MPA,^{a,g,h} Jerry L. Kirchner, BS, CCRP,^b Daniel B. Mark, MD,^{a,b} Christopher M. O'Connor, MD,^{a,i} James A. Tulsky, MD^{j,k}

RESUMEN

ANTECEDENTES La insuficiencia cardiaca (IC) avanzada se caracteriza por una morbilidad y mortalidad elevadas. El tratamiento convencional puede no reducir suficientemente el sufrimiento ni optimizar la calidad de vida del paciente.

OBJETIVOS Los autores investigaron si una intervención interdisciplinaria de cuidados paliativos, agregada a la asistencia de la IC basada en la evidencia mejora determinados resultados.

MÉTODOS Los autores aleatorizaron a 150 pacientes con IC avanzada entre el 15 de agosto de 2012 y el 25 de junio de 2015, asignándoles la asistencia habitual (AH) (n = 75) o la AH más una intervención de cuidados paliativos (AH + PAL) (n = 75) en un único centro. Las variables de valoración principales fueron 2 medidas de la calidad de vida, el resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) y la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care* (FACIT-Pal), evaluada a los 6 meses. Las variables de valoración secundarias fueron las evaluaciones de la depresión y la ansiedad (mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS]), el bienestar espiritual (mediante la escala *FACIT-Spiritual Well-Being* [FACIT-Sp]), las hospitalizaciones y la mortalidad.

RESULTADOS Los pacientes aleatorizados a AH + PAL, en comparación con los aleatorizados a la AH sola, presentaron una mejora significativamente superior en las puntuaciones de KCCQ y FACIT-Pal entre la asignación aleatoria y la evaluación realizada a los 6 meses (diferencia de KCCQ = 9,49 puntos, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,94 a 18,05, p = 0,030; diferencia de FACIT-Pal = 11,77 puntos, IC del 95%: 0,84 a 22,71, p = 0,035). Hubo una mejora de la depresión en los pacientes con AH + PAL (diferencia de HADS-depresión = -1,94 puntos; p = 0,020) en comparación con los pacientes con AH sola, y se observaron resultados similares con la ansiedad (diferencia de HADS-ansiedad -1,83 puntos; p = 0,048). El bienestar espiritual mejoró en los pacientes con AH + PAL en comparación con AH sola (diferencia de FACIT-Sp = 3,98 puntos; p = 0,027). La asignación aleatoria a AH + PAL no afectó a la rehospitalización ni a la mortalidad.

CONCLUSIONES Una intervención de cuidados paliativos interdisciplinaria en pacientes con IC avanzada mostró un beneficio uniformemente superior al de la AH sola en lo relativo a la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y el bienestar espiritual. (Palliative Care in Heart Failure [PAL-HF]; NCT01589601) (*J Am Coll Cardiol* 2017;70:331-41)
© 2017 American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's
audio summary by
JACC Editor-in-Chief
Dr. Valentin Fuster.



^aDepartment of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^bDuke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; ^cDuke School of Nursing, Duke University, Durham, North Carolina; ^dCenter for Health Services Research and Development in Primary Care, Durham VA Medical Center, Durham, North Carolina; ^ePiedmont HealthCare, Atlanta, Georgia; ^fDepartment of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^gSanford School of Public Policy, Duke University, Durham, North Carolina; ^hDuke-Margolis Center for Health Policy, Duke University, Durham, North Carolina; ⁱInova Heart & Vascular Institute, Falls Church, Virginia; ^jDepartment of Psychosocial Oncology and Palliative Care, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts; y ^kDivision of Palliative Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. El estudio PAL-HF fue financiado por el National Institute of Nursing Research (NINR). El Dr. Steinhauser es científico de la salud en el Center for Health Services Research and Development in Primary Care, Durham VA Medical Center, Durham, Carolina del Norte. Las opiniones expresadas en este artículo son las de los autores y no reflejan necesariamente la política ni un posicionamiento del Departamento de Asuntos de los Veteranos o el Gobierno de los EEUU. El Dr. Mentz ha recibido apoyo para investigación de los National Institutes of Health (U10HL110312 y R01AG045551-01A1), Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****IC**, intervalo de confianza**FACTIT-Pal**, escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care***FACTIT-SP**, escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being***HADS**, *Hospital Anxiety and Depression Survey***IC**, insuficiencia cardiaca**KCCQ**, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire***NT-proBNP**, péptido natriurético tipo B aminoterminal**AH**, asistencia habitual**AH + PAL**, asistencia habitual + intervención de cuidados paliativos

En los últimos 25 años se han realizado avances importantes en la identificación y el uso de tratamientos que modifican el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) (1). Lamentablemente, es frecuente que estos tratamientos no consigan prevenir la progresión de la enfermedad con el paso del tiempo. La descompensación aguda de la IC continúa siendo la causa más frecuente de hospitalización en la población de Medicare, y ello resalta la importancia de salud pública de este problema (2,3). Además, la progresión de la IC es una experiencia que causa miedo e incomodidad a los pacientes, con secuelas tanto físicas como psicológicas. Por lo que respecta a estas últimas, los pacientes con IC sufren con frecuencia depresión, mala calidad de vida y desasosiego espiritual (4,5). Las tasas elevadas de mortalidad y la mala calidad de vida de los pacientes con IC a pesar del uso de los tratamientos actuales sugieren que es necesario un nuevo enfoque en el manejo de estos pacientes (6–8). Un enfoque que ha resultado prometedor en los pacientes con cáncer avanzado y otras enfermedades graves son los cuidados paliativos (9), un planteamiento interdisciplinario diseñado para mejorar los síntomas, el dolor y la calidad de vida. Para evaluar el valor añadido que aportan los cuidados paliativos en los pacientes con IC es necesario un enfoque claro centrado en los resultados percibidos por el paciente, en especial el alivio del sufrimiento y la mejora de la calidad de vida a medida que progresa la enfermedad (10).

El ensayo PAL-HF (*Palliative Care in Heart Failure*) se llevó a cabo para evaluar las repercusiones de una intervención de cuidados paliativos interdisciplinaria combinada con el tratamiento habitual de la IC en la calidad de vida relacionada con la IC y la calidad de vida global de los pacientes con IC avanzada (ilustración central).

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El diseño del ensayo PAL-HF se ha descrito ya con anterioridad (11). De forma resumida,

el PAL-HF fue un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, de 2 grupos, en el que participaron pacientes con IC avanzada y un riesgo de mortalidad a 6 meses elevado según las covariables medidas en el momento de la inclusión. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en una relación 1:1 a la asistencia habitual (AH) sola o a la AH más una intervención de cuidados paliativos (AH + PAL) utilizando un esquema de asignación aleatoria completa. El ensayo no utilizó un diseño ciego ya que no era posible un enmascaramiento de la intervención.

La duración de la fase de intervención del ensayo fue de 6 meses, pero se realizó un seguimiento de los pacientes de ambos grupos hasta la muerte o el final del estudio.

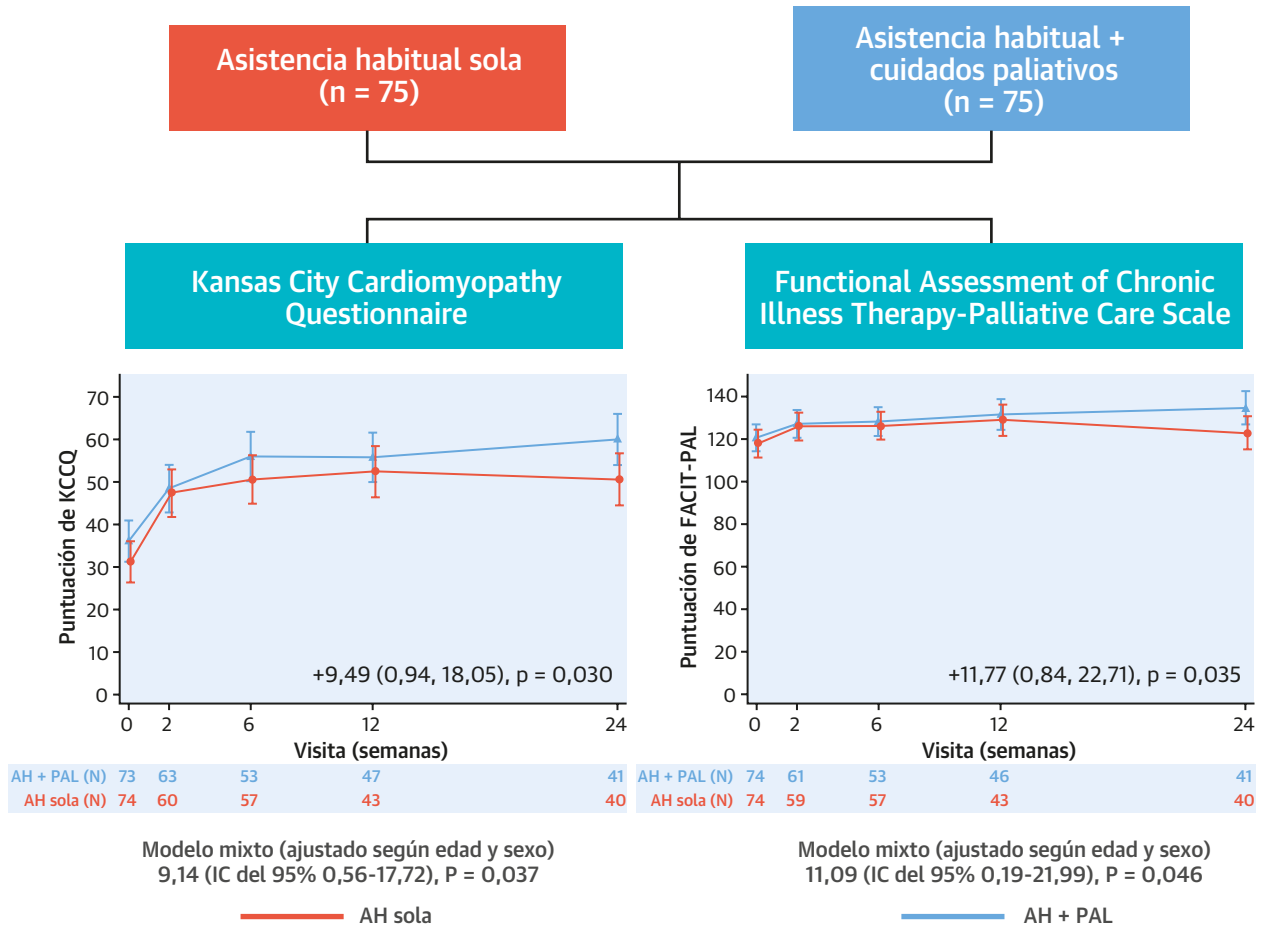
INTERVENCIÓN DEL PAL-HF. Nuestra intervención de cuidados paliativos interdisciplinaria, de múltiples componentes y basada en las guías, se administró en combinación con el tratamiento actual de la IC según lo detallado anteriormente (11). De forma resumida, el equipo de estudio evaluó y trató los múltiples dominios de la calidad de vida de los pacientes con IC avanzada, incluidos los síntomas físicos, las inquietudes psicosociales y espirituales y el plan de cuidados avanzados. Una enfermera de cuidados paliativos titulada coordinó estos aspectos de la asistencia de los pacientes en colaboración con un médico especialista en medicina paliativa y de cuidados terminales. La intervención se llevó a cabo en colaboración con el equipo de cardiología clínica de cada paciente y se centró en un conjunto de objetivos comunes que combinaban la mejora sintomática de la IC con los objetivos de cuidados paliativos. Tras el alta hospitalaria, la enfermera del PAL-HF participó activamente en el tratamiento continuado de los pacientes en un contexto ambulatorio.

Se realizó un examen de detección de la depresión y la ansiedad con el empleo de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (12). En los pacientes con un resultado positivo para estos síntomas se planteó la remisión a un profesional de la salud mental así como el posible uso de tratamientos médicos sintomáticos, como antidepresivos, ansiolíticos, recursos para controlar el estrés y psicoterapia. Las inquietudes espirituales fueron

Gilead, Medtronic, Novartis, Otsuka y ResMed; honorarios de HeartWare, Janssen, Luitpold Pharmaceuticals, Novartis, ResMed y Thoratec/St. Jude; y ha formado parte de un consejo asesor de Luitpold Pharmaceuticals, Inc. y Boehringer Ingelheim. El Dr. Granger ha recibido financiación para investigación de Novartis, Sanofi, Daiichi, Boehringer Ingelheim y AstraZeneca. El Dr. Johnson ha recibido apoyo para investigación de proyectos financiados por el National Institute on Aging (RO1AG042130; K08AG028975). El Dr. Krishnamoorthy ha trabajado en proyectos financiados por subvenciones de investigación concedidas al Duke Clinical Research Institute por los NIH, Novartis, Daiichi-Sankyo y Eli Lilly; y ha recibido ayuda para la asistencia a reuniones de formación de HeartWare, Thoratec, y Medtronic. El Dr. Mark ha recibido pagos por consultoría de Medtronic; y ha recibido financiación para investigación de Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, AstraZeneca, Merck and Company, Oxygen Therapeutics y Gilead. El Dr. Tulskey ha recibido financiación para investigación de PCORI (SC 14-1403-13975). Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. P.K. Shah, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo. Barry H. Greenberg, MD, fue Editor Invitado para este artículo.

Original recibido el 9 de febrero de 2017; original revisado recibido el 23 de abril de 2017, aceptado el 12 de mayo de 2017.

ILUSTRACIÓN CENTRAL En el estudio PAL-HF se incluyeron 150 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada a los que se asignó aleatoriamente la asistencia habitual o la asistencia habitual + una intervención de cuidados paliativos multidimensional



Rogers, J.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(3):331-41.

Las variables de valoración principales fueron la calidad de vida medidas con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* y la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care*. Los pacientes a los que se aplicó la intervención de cuidados paliativos presentaron una calidad de vida significativamente mejor medida con ambos instrumentos. IC = intervalo de confianza; FACIT-PAL = escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care*; KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; PAL = cuidados paliativos; PAL-HF = estudio *Palliative Care in Heart Failure*; AH = asistencia habitual.

abordadas por la enfermera del estudio con el empleo del instrumento de antecedentes espirituales *Faith and Belief, Importance, Community, Address in Care*, y esta información se puso a disposición del equipo de intervención (13,14). Los objetivos de la asistencia fueron evaluados de manera repetida por la enfermera de la intervención con el empleo de las técnicas de comunicación descritas en el *VitalTalk Curriculum*. Una vez completada la intervención de 6 meses, la enfermera continuó en contacto con los pacientes del grupo de intervención cada 3 meses para proporcionarles un apoyo y cuidados clínicos de manera continuada.

ASISTENCIA HABITUAL. Los pacientes del grupo de AH sola fueron tratados por un equipo dirigido por un cardió-

logo con un conocimiento experto de la IC. La asistencia intrahospitalaria se centró en el alivio de los síntomas y el uso de tratamientos basados en la evidencia, según lo detallado en las guías actuales (1). No se negó la consulta intrahospitalaria a cuidados paliativos a los pacientes del grupo de AH sola. Tras el alta, estos pacientes fueron objeto de un seguimiento ambulatorio por parte de sus médicos generales así como de un cardiólogo de IC o una enfermera, y su asistencia se centró en el ajuste individualizado de la medicación y el seguimiento regular de la función de los órganos finales según lo establecido en las guías.

ELEGIBILIDAD DE LOS PACIENTES PARA EL ESTUDIO. En el ensayo PAL-HF se seleccionó y se incluyó tanto a pacientes hospitalizados (n = 148) como a pacien-

tes recién dados de alta ($n = 2$) que tenían un riesgo elevado de rehospitalización y mortalidad según lo indicado por la puntuación de riesgo del *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness* (11,15). La razón más frecuente para la exclusión del ensayo fue el hecho de no cumplir los criterios de gravedad de la enfermedad de la puntuación de riesgo del *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*. Los pacientes hospitalizados podían ser incluidos si se preveía el alta en un plazo de 48 horas. Los pacientes dados de alta recientemente fueron considerados aptos para la inclusión en el estudio si el alta del hospital se había producido en las 2 semanas previas y cumplían los demás criterios de inclusión en el estudio. Los criterios de exclusión incluyeron la previsión de un trasplante cardiaco o de un implante de un dispositivo de asistencia ventricular en un plazo de 6 meses y la enfermedad terminal no cardiaca. Se ha publicado anteriormente una lista completa de los criterios de inclusión y exclusión (11). El estudio fue aprobado por el consejo de revisión interno del *Duke University Medical Center*. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

SEGUIMIENTO Y OBTENCIÓN DE DATOS DE CALIDAD DE VIDA. Después de su inclusión en el ensayo, los pacientes fueron evaluados de nuevo para determinar su estado clínico y administrar los cuestionarios de los resultados principales en las semanas 2, 6, 12 y 24 (11).

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Las 2 variables de valoración principales fueron la calidad de vida específica para la IC (medida con la puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* [KCCQ] [16]) y la calidad de vida relacionada con la salud general y específica de cuidados paliativos (medida con la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care* [FACIT-Pal]). El KCCQ es un cuestionario de 23 ítems, específico para la enfermedad, con valores de 0 a 100, en el que las puntuaciones más altas corresponden a un mejor estado de salud. La puntuación de resumen global se basa en los dominios de función física, síntomas, función social y calidad de vida. Un cambio de 5 puntos en la puntuación de resumen global del KCCQ se considera una diferencia clínicamente relevante (17). La escala FACIT-Pal es un instrumento de 46 ítems que mide la calidad de vida genérica y es completada por el propio paciente (27 ítems de calidad de vida general, 19 de la de cuidados paliativos); con ella se valora la calidad de vida en varios dominios, incluidos los de bienestar físico, bienestar social/familiar, bienestar emocional, bienestar funcional y cuidados paliativos, con valores de entre 0 y 184. Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. Un cambio de 10 puntos en la puntuación de resumen global corresponde a una diferencia clínicamente relevante (18).

Las variables de valoración de la calidad de vida secundarias fueron la puntuación de la escala *FACIT-Spiritual Well-Being* (FACIT-Sp) y la de la HADS. La FACIT-Sp (19) es una escala de 12 ítems que evalúa el papel de la fe en la enfermedad y el significado de la vida, la paz y la finalidad de la vida. Los valores de la puntuación van de 0 a 48 y las puntuaciones más altas corresponden a un aumento de la espiritualidad dentro de las diversas tradiciones religiosas. La HADS es una escala de 14 ítems que se divide en una subescala de ansiedad y otra de depresión (20). Las preguntas se puntúan entre 0 y 3, y un valor de corte de 11 en cada subescala es el que proporciona una sensibilidad y especificidad óptimas respecto a la presencia del síntoma psiquiátrico correspondiente. Los valores de la puntuación total de la HADS van de 0 a 42, y las de las subpuntuaciones de depresión y ansiedad van de 0 a 21; los valores más altos indican síntomas más graves. Una puntuación de 11 o superior en cada subescala es la que tiene la sensibilidad y especificidad óptimas respecto a la presencia del correspondiente síntoma psiquiátrico. Estos cuestionarios se administraron en las semanas 2, 12 y 24.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las puntuaciones de resumen global del KCCQ y de la FACIT-Pal se consideraron variables de valoración principales en el estudio PAL-HF. Partiendo del supuesto de una desviación estándar común de 12 puntos para la puntuación de resumen global del KCCQ, se preveía que el tamaño muestral previsto de 200 pacientes (100 en cada grupo) proporcionaría una potencia estadística del 80% para la detección de una diferencia de 4,8 puntos. Como se ha señalado antes, un cambio de 5 puntos en esta puntuación es el cambio más pequeño que es clínicamente relevante a nivel de un paciente individual (17). Para la variable principal de FACIT-Pal, se previó que el tamaño muestral de 200 pacientes aportaría una potencia estadística del 80% para la detección de una diferencia de 10 puntos, partiendo del supuesto de una desviación estándar de 25. Como se ha señalado antes, un cambio de 10 puntos en esta puntuación es el cambio más pequeño que es clínicamente relevante a nivel de un paciente individual. Deben usarse valores de referencia para la interpretación de las puntuaciones de calidad de vida basadas en el cambio clínicamente relevante en el paciente individual, teniendo en cuenta que, para los datos a nivel de grupo, los valores medios de los grupos dependen habitualmente de la proporción de respondedores existente en la muestra (10). Los cálculos del tamaño muestral se basaron en una prueba de *t* de Student de 2 muestras, con un error de tipo I de 0,05. El comité de vigilancia de datos y seguridad, en consulta con el organismo patrocinador, recomendó una reducción del tamaño muestral a 150 pacientes el 14 de enero de 2015, teniendo en cuenta el

ritmo de inclusión, que la tasa de mortalidad era inferior a la prevista y las diferencias de resultados observadas en una evaluación intermedia.

Las características basales de los dos grupos de estudio se presentan con el empleo de media \pm DE para las variables continuas y del número (porcentaje) para las variables discretas. Los análisis principales de los datos longitudinales del resumen global del KCCQ y de la puntuación de la FACIT-Pal se basan en modelos mixtos lineales, con una variable indicadora para el grupo de tratamiento. El análisis de modelo mixto proporciona un enfoque que tiene en cuenta las causas de variación y la correlación entre medidas repetidas en un mismo individuo. En el análisis de las evaluaciones múltiples, los pacientes pueden ser incluidos a pesar de que falten algunas observaciones; esto es una ventaja respecto a los análisis de modelo lineal general en el que no se acepta que falten observaciones. Se calculó el efecto del tratamiento a los 6 meses con el empleo de los planteamientos de contraste apropiados. Las dos variables de valoración principales se evaluaron con un nivel de error de tipo I bilateral de 0,05 ya que el KCCQ y la FACIT-Pal miden 2 dimensiones diferentes y ambas son importantes para los pacientes. Se estimaron las tasas de mortalidad con el método de Kaplan-Meier y se calcularon los valores de p con el empleo de la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Todos los análisis presentados se realizaron aplicando el principio de intención de tratar.

RESULTADOS

En total, se incluyeron 150 pacientes en el estudio PAL-HF, 75 en cada grupo de estudio (figura 1 online). Las características basales de la población en estudio se muestran en la tabla 1. La media de edad fue de 71 años, con un 47% de mujeres y un 41% de pacientes afroamericanos. La media del tiempo de evolución de la IC fue de 66,9 meses, y los pacientes habían tenido un promedio de 2,2 hospitalizaciones en los 12 meses previos a la inclusión. Además, un 45% de los pacientes tenían una fracción de eyección $>$ 40%, y la media de concentración basal de péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) fue de 11 576 pmol/l. La mayor parte de los participantes (82%) eran sedentarios $>$ 50% del tiempo, y un 85% valoraron su salud global como mala/regular. No se observaron diferencias significativas en las características demográficas basales según la asignación del tratamiento.

La frecuencia de las interacciones que se produjeron entre pacientes y prestadores de asistencia se muestra en la tabla 2. Los componentes específicos de las interacciones complejas destinados a abordar la planificación de los cuidados avanzados, la mejora de los síntomas y el apoyo psicosocial y espiritual son difíciles de capturar a partir de las historias clínicas y los documentos del estudio.

TABLA 1 Características basales

| | AH + PAL (n = 75) | AH sola (n = 75) |
|--|-----------------------|-------------------------|
| Edad, años | 71,9 \pm 12,4 | 69,8 \pm 13,4 |
| Mujeres | 33 (44,0) | 38 (50,7) |
| Raza | | |
| Negros | 36 (48,0) | 26 (34,7) |
| Asiáticos | 1 (1,3) | 1 (1,3) |
| Blancos | 38 (50,7) | 48 (64,0) |
| Otros | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Antecedentes de enfermedad coronaria | 38 (50,7) | 47 (62,7) |
| Antecedentes de ictus | 18 (24,0) | 10 (13,3) |
| Antecedentes de hipertensión | 61 (81,3) | 52 (69,3) |
| Antecedentes de diabetes mellitus | 42 (56,0) | 38 (50,7) |
| Clase funcional III de la NYHA | 54 (72,0) | 58 (77,3) |
| Clase funcional IV de la NYHA | 15 (20,0) | 5 (6,7) |
| Insuficiencia cardiaca isquémica | 34 (45,3) | 38 (50,7) |
| Nivel de deterioro de la fracción de eyección más reciente | | |
| Normal ($>$ 55%) | 21 (28,0) | 14 (18,7) |
| Deterioro leve (40%-55%) | 14 (18,7) | 19 (25,3) |
| Deterioro moderado (25%-40%) | 17 (22,7) | 14 (18,7) |
| Deterioro grave ($<$ 25%) | 23 (30,7) | 28 (37,3) |
| Implante de DAI/marcapasos previo | 35 (46,7) | 34 (45,3) |
| DAI solamente | 8 (10,7) | 12 (16,0) |
| Marpasos solamente | 9 (12,0) | 7 (9,3) |
| Marpasos biventricular solamente | 1 (1,3) | 2 (2,7) |
| Marpasos biventricular y DAI | 17 (22,7) | 13 (17,3) |
| NT-proBNP, pg/ml | 10 040,2 \pm 9434,2 | 13 212,4 \pm 14 698,2 |
| Tiempo de evolución de la IC, meses | 64,7 \pm 70,0 | 69,1 \pm 76,5 |
| Importancia de la religión/espiritualidad | | |
| Moderada | 15 (20,0) | 13 (17,3) |
| Profunda | 54 (72,0) | 49 (65,3) |
| Tiempo pasado en cama/sofá/silla en el mes anterior | | |
| Más de la mitad | 16 (21,3) | 20 (26,7) |
| Casi todo | 25 (33,3) | 29 (38,7) |
| Depresión tratada con medicaciones | 12 (16,0) | 13 (17,3) |
| Abuso de alcohol | 6 (8,0) | 8 (10,7) |
| Abuso de drogas | 5 (6,7) | 5 (6,7) |
| Creatinina, mg/dl | 1,8 (0,83) | 1,9 (0,81) |
| IECA | 17 (22,7) | 16 (21,3) |
| ARA II | 4 (5,3) | 7 (9,3) |
| Antagonistas de aldosterona | 30 (40,0) | 22 (29,3) |
| Ácido acetilsalicílico | 54 (72,0) | 46 (61,3) |
| Betabloqueante | 51 (68,0) | 48 (64,0) |
| Diuréticos | | |
| Bumetanida | 1 (1,3) | 1 (1,3) |
| Furosemida | 39 (52,0) | 49 (65,3) |
| Torasemida | 27 (36,0) | 14 (18,7) |
| Estatinas | 43 (57,3) | 41 (54,7) |

Los valores corresponden a media \pm DE o n (%). Todos los valores de p de comparación de grupos de tratamiento $>$ 0,05.
IECA = inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II = antagonista de receptores de angiotensina; IC = insuficiencia cardiaca; DAI = desfibrilador automático implantable; NT-proBNP = péptido natriurético aminoterminal tipo B; NYHA = New York Heart Association Heart; PAL = intervención de cuidados paliativos; AH = asistencia habitual.

En el seguimiento de 6 meses, un 30% de los pacientes fueron hospitalizados por IC y un 29% de los pacientes fallecieron. No se observaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento por lo que respecta a estas

TABLA 2 Encuentros de paciente-prestador de asistencia en el estudio PAL-HF

| | Control (N = 75) | Intervención (N = 75) | Total (N = 150) |
|---|---------------------|--------------------------|--------------------|
| Número total de registros de encuentros hospitalarios | 2,4 ± 0,35 | 2,5 ± 0,45 | 2,4 ± 0,28 |
| Número total de registros de encuentros clínicos | 20,8 ± 1,92 | 21,9 ± 1,99 | 21,3 ± 1,38 |
| Atención primaria | 5,2 ± 0,82 | 4,4 ± 0,93 | 4,8 ± 0,62 |
| Cardiología | 3,2 ± 1,00 | 2,3 ± 0,55 | 2,8 ± 0,57 |
| Contacto telefónico | 10,6 ± 0,88 | 12,6 ± 1,20 | 11,6 ± 0,74 |
| Consultorio de rehabilitación | 0,9 ± 0,48 | 1,4 ± 0,68 | 1,1 ± 0,41 |
| Servicio de urgencias/asistencia urgente | 0,5 ± 0,11 | 0,4 ± 0,12 | 0,4 ± 0,08 |

Los valores corresponden a media ± DE de número de registros por paciente en cada fuente de datos. Los datos presentados corresponden al número de encuentros documentados en los cuadernos de recogida de datos y los registros de facturación hospitalaria a lo largo del periodo de estudio de 6 meses. Las visitas domiciliarias, las entrevistas telefónicas y algunos tipos de intervenciones aplicadas (apoyo espiritual, planificación de cuidados avanzados, apoyo de cuidadores) no se registraron de manera distinta o diferenciada.
PAL-HF = estudio *Palliative Care in Heart Failure*.

variables de valoración clínicas a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

Las variables de valoración principales se presentan en la **tabla 3** y la **figura 1**. En la situación basal, la media de

puntuación del KCCQ fue de 33,7 y la media de puntuación de la FACIT-Pal fue de 119,3. Los pacientes asignados aleatoriamente a AH + PAL mostraron una mejora de la puntuación de resumen total del KCCQ entre la aleatorización y los 6 meses superior a la de los pacientes asignados a AH sola (diferencia puntual 9,49, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,94 a 18,05, $p = 0,03$). Los pacientes asignados aleatoriamente a AH + PAL mostraron una mejora de la puntuación de FACIT-Pal a lo largo de los 6 meses superior a la de los pacientes asignados a AH sola (diferencia puntual 11,77, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,84 a 22,71, $p = 0,035$).

En la **tabla 4**, la **figura 2** y la **tabla 1 online** se resumen las variables de valoración secundarias. Entre la evaluación inicial y los 6 meses, los síntomas depresivos mejoraron en mayor medida en los pacientes del grupo de AH + PAL (diferencia de HADS-depresión de -1,94 puntos; IC del 95%: 3,57 a -0,31; $p = 0,02$) en comparación los pacientes del grupo de AH sola, y se observaron unos resultados similares por lo que respecta a la ansiedad (diferencia de HADS-ansiedad de -1,83 puntos; IC del 95%: -3,64 a -0,02; $p = 0,048$). Hubo una mejora del bienestar espiritual en los pacientes del grupo de AH + PAL en comparación con los del grupo de AH sola (diferencia de FACIT-Sp de 3,98 puntos, IC del 95%: 0,46 a 7,50, $p = 0,027$).

TABLA 3 Resultados de las variables de valoración principales*

| | PAL | | AH | |
|---|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------|
| | N evaluados/N en riesgo (%) | Media ± DE | N evaluados/N en riesgo (%) | Media ± DE |
| KCCQ - puntuación de resumen global | | | | |
| Basal | 73/75 (97,3) | 36,1 ± 19,8 | 74/75 (98,7) | 31,4 ± 16,4 |
| Semana 2 | 63/69 (91,3) | 49,1 ± 22,0 | 60/71 (84,5) | 48,4 ± 22,3 |
| Semana 6 | 53/64 (82,8) | 57,3 ± 24,4 | 57/63 (90,5) | 51,2 ± 23,7 |
| Mes 3 | 47/55 (85,5) | 58,5 ± 25,9 | 43/51 (84,3) | 53,8 ± 21,6 |
| Mes 6 | 41/41 (100,0) | 63,1 ± 20,4 | 40/44 (90,9) | 52,1 ± 25,0 |
| Cambio desde situación basal hasta los 6 meses | 41/41 (100,0) | 26,3 ± 19,42 | 39/43 (90,7) | 22,2 ± 24,69 |
| Resultados de modelo mixto | | | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), sin ajustar | | 9,49 (0,94-18,05) $p = 0,030$ | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), ajustada según edad y sexo | | 9,14 (0,56-17,72) $p = 0,037$ | | |
| FACIT-Pal | | | | |
| Basal | 74/75 (98,7) | 120,6 ± 27,0 | 74/75 (98,7) | 118,0 ± 25,1 |
| Semana 2 | 61/69 (88,4) | 128,1 ± 25,3 | 59/71 (83,1) | 125,6 ± 26,6 |
| Semana 6 | 53/64 (82,8) | 128,7 ± 28,3 | 57/63 (90,5) | 126,4 ± 29,0 |
| Mes 3 | 46/55 (83,6) | 132,9 ± 32,6 | 43/51 (84,3) | 130,5 ± 27,7 |
| Mes 6 | 41/41 (100,0) | 136,5 ± 28,6 | 40/44 (90,9) | 125,8 ± 30,7 |
| Cambio desde la situación basal hasta los 6 meses | 41/41 (100,0) | 16,7 ± 21,1 | 39/43 (90,7) | 8,3 ± 29,1 |
| Resultados de modelo mixto | | | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), sin ajustar | | 11,77 (0,84-22,71) $p = 0,035$ | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), ajustada según edad y sexo | | 11,09 (0,19-21,99) $p = 0,0462$ | | |

Los valores corresponden a número de individuos evaluados/número de individuos vivos y no censurados para el análisis (%), media ± DE, salvo que se indique lo contrario. *Los análisis ajustados no se habían especificado a priori en el plan de análisis estadístico del PAL-HF (estudio *Palliative Care in Heart Failure*).
IC = intervalo de confianza; FACIT-Pal = escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care*; KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

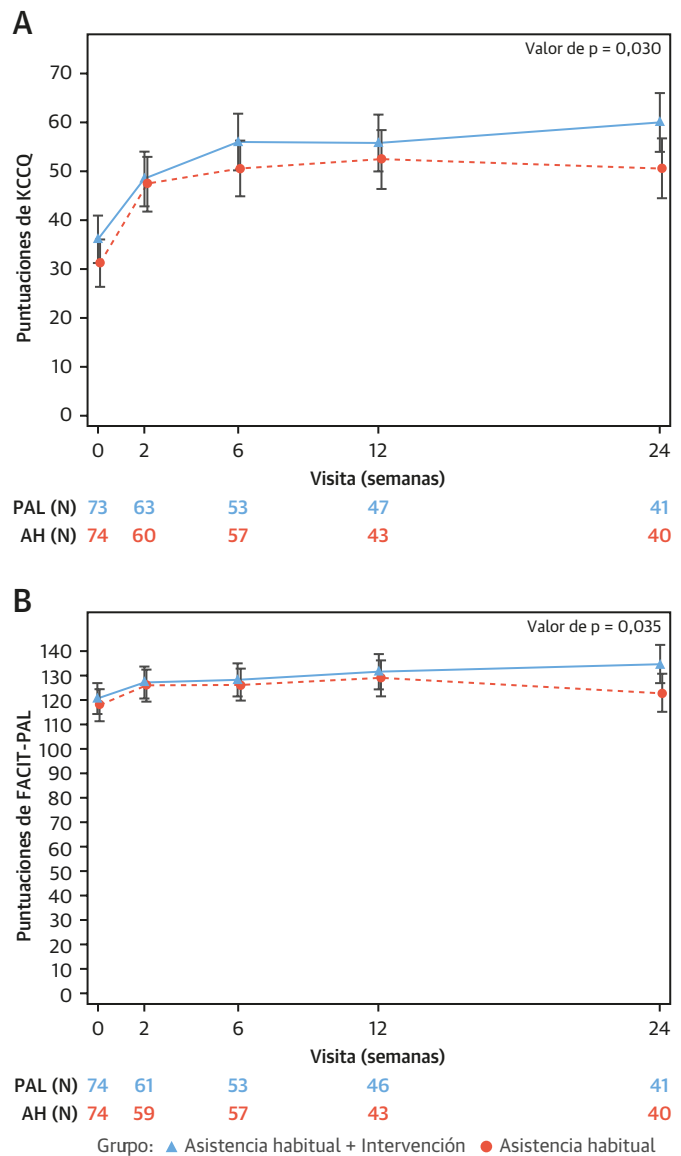
DISCUSIÓN

El PAL-HF es el primer ensayo controlado y aleatorizado de una intervención de cuidados paliativos longitudinal en el que se pone de manifiesto un efecto beneficioso clínico significativo con la inclusión de una intervención interdisciplinaria en el manejo general de los pacientes con IC avanzada. La adición de los principios de cuidados paliativos en esta población vulnerable mejoró las medidas de calidad de vida física, psicosocial (ansiedad/depresión) y espiritual, que son los dominios clave de la experiencia de los pacientes en una enfermedad grave. Aunque históricamente los resultados percibidos por los pacientes han sido infrutilizados como medidas principales de valoración de los resultados en los ensayos clínicos de cardiología, en comparación con otras medidas objetivas más tradicionales (como las tasas de mortalidad y hospitalización) (20), estas últimas variables de valoración llamadas “duras” son con frecuencia menos importantes para los pacientes con enfermedades avanzadas incurables (21). En vez de ello, muchos de estos pacientes tienen un intenso deseo de obtener un alivio del sufrimiento y una ayuda para planificar el final de la vida (22).

Uno de los principales objetivos del estudio PAL-HF fue seleccionar una cohorte de pacientes con IC diversa y de alto riesgo que reflejara la población más amplia que con frecuencia es ingresada en el hospital. El perfil de edad, sexo y raza/origen étnico de la cohorte de nuestro estudio incrementa la aplicabilidad de nuestros resultados. Los criterios de inclusión en el ensayo se basaron en la carga de síntomas de la IC crónica en vez de en la fracción de eyección y, por consiguiente, un 45% de los pacientes tenían una función ventricular izquierda preservada o levemente reducida. Se observó una elevación intensa de los biomarcadores pronósticos, incluidos los niveles de NT-proBNP y de creatinina sérica, en los dos grupos del ensayo, lo cual sugiere un mal pronóstico (23,24), y las puntuaciones del KCCQ evidenciaron una mala calidad de vida, una carga sintomática intensa y un riesgo de mortalidad elevado (25). Las tasas de rehospitalización (30%) y de mortalidad (29%) a 6 meses y el uso relativamente bajo de tratamientos médicos ordinarios según lo establecido en las guías en relación con la hipotensión y/o la disfunción renal confirmaron la selección de una población de alto riesgo.

Los estudios previos de intervenciones de cuidados paliativos en la IC son escasos. La mayoría de ellos se han centrado en intervenciones para la toma de decisiones en el contexto de la hospitalización y no han utilizado una asistencia multidisciplinaria ampliada más allá del hospital (5,6). En el único ensayo aleatorizado de la IC y los cuidados paliativos identificado, Sidebottom *et al.* (26) mostraron una mejora de la calidad de vida y la carga sin-

FIGURA 1 Media de los parámetros de calidad de vida por grupos de tratamiento a lo largo del tiempo para las variables de valoración principales



(A) Puntuación de resumen global del KCCQ. (B) Puntuación de la escala FACIT-Pal. En ambas escalas, los valores más altos corresponden a una mejor calidad de vida. Un cambio de 5 puntos en la puntuación de resumen global del KCCQ se considera clínicamente relevante. En la puntuación de la FACIT-Pal, un cambio de 10 puntos se considera clínicamente relevante. KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; FACIT-PAL = escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care; PAL = cuidados paliativos; AH = asistencia habitual.

tomática en los pacientes en los que se aplicaron procesos de cuidados paliativos ordinarios. El PAL-HF aporta un avance científico al definir el valor de un enfoque sistemático para la prestación de cuidados paliativos ambulatoriamente en la población con IC. Los resultados respaldan los beneficios descritos por los pacientes de un modelo de prestación de asistencia que evoluciona y cambia, de manera muy parecida a como lo hacen los sín-

| TABLA 4 Resultados de las variables de valoración secundarias* | | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | PAL | | AH | |
| | N evaluados/N en riesgo (%) | Media ± DE | N evaluados/N en riesgo (%) | Media ± DE |
| HADS-Depresión | | | | |
| Semana 2 | 59/69 (85,5%) | 6,0 ± 3,9 | 54/71 (76,1%) | 7,3 ± 4,3 |
| Mes 3 | 46/55 (83,6%) | 5,6 ± 4,1 | 43/51 (84,3%) | 6,3 ± 4,2 |
| Mes 6 | 41/41 (100%) | 4,6 ± 3,6 | 39/44 (88,6%) | 6. 4 ± 4,3 |
| Resultados de modelo mixto | | | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), sin ajustar | | -1,94 (-3,57 a -0,31) p = 0,020 | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), ajustada según edad y sexo | | -1,94 (-3,58 a -0,30) p = 0,021 | | |
| HADS-Ansiedad | | | | |
| Semana 2 | 59/69 (85,5%) | 5,7 ± 4,9 | 54/71 (76,1%) | 7,2 ± 4,4 |
| Mes 3 | 46/55 (83,6%) | 5,0 ± 4,6 | 43/51 (84,3%) | 6,0 ± 4,2 |
| Mes 6 | 41/41 (100%) | 3,7 ± 4,0 | 39/44 (88,6%) | 6,2 ± 4,8 |
| Resultados de modelo mixto | | | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), sin ajustar | | -1,83 (-3,64 a -0,02) p = 0,048 | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), ajustada según edad y sexo | | -1,70 (-3,50 a 0,09) p = 0,063 | | |
| FACIT-Sp | | | | |
| Semana 2 | 57/69 (82,6%) | 36,4 ± 9,6 | 55/71 (77,5%) | 35,3 ± 8,8 |
| Mes 3 | 46/55 (83,6%) | 37,1 ± 10,0 | 43/51 (84,3%) | 35,9 ± 9,8 |
| Mes 6 | 41/41 (100%) | 39,6 ± 8,1 | 38/44 (86,4%) | 35,5 ± 10,3 |
| Resultados de modelo mixto | | | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), sin ajustar | | 3,98 (0,46 a 7,50) p = 0,027 | | |
| Diferencia a los 6 meses (IC del 95%), ajustada según edad y sexo | | 3,93 (0,37 a 7,48) p = 0,031 | | |
| | | PAL (n = 75) | AH (n 75) | |
| Mortalidad a los 6 meses | | 23 (30,7) | 20 (26,7) | |
| Rehospitalizaciones en 6 meses | | | | |
| Insuficiencia cardiaca | | 23 (30,7) | 22 (29,3) | |
| Fallo cardiovascular no cardiaco | | 12 (16,0) | 10 (13,0) | |
| No cardiovascular | | 8 (10,7) | 18 (24,0) | |
| Los valores corresponden a número de individuos evaluados/número de individuos vivos y no censurados para el análisis (%), media ± DE, salvo que se indique lo contrario. Obsérvese que no se obtuvieron evaluaciones basales para estas variables de valoración. Nota: No se realizaron evaluaciones basales de estas variables de valoración. *Los análisis ajustados no se habían especificado a priori en el plan de análisis estadístico del PAL-HF. FACIT-Sp = escala <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being</i> ; HADS = <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3. | | | | |

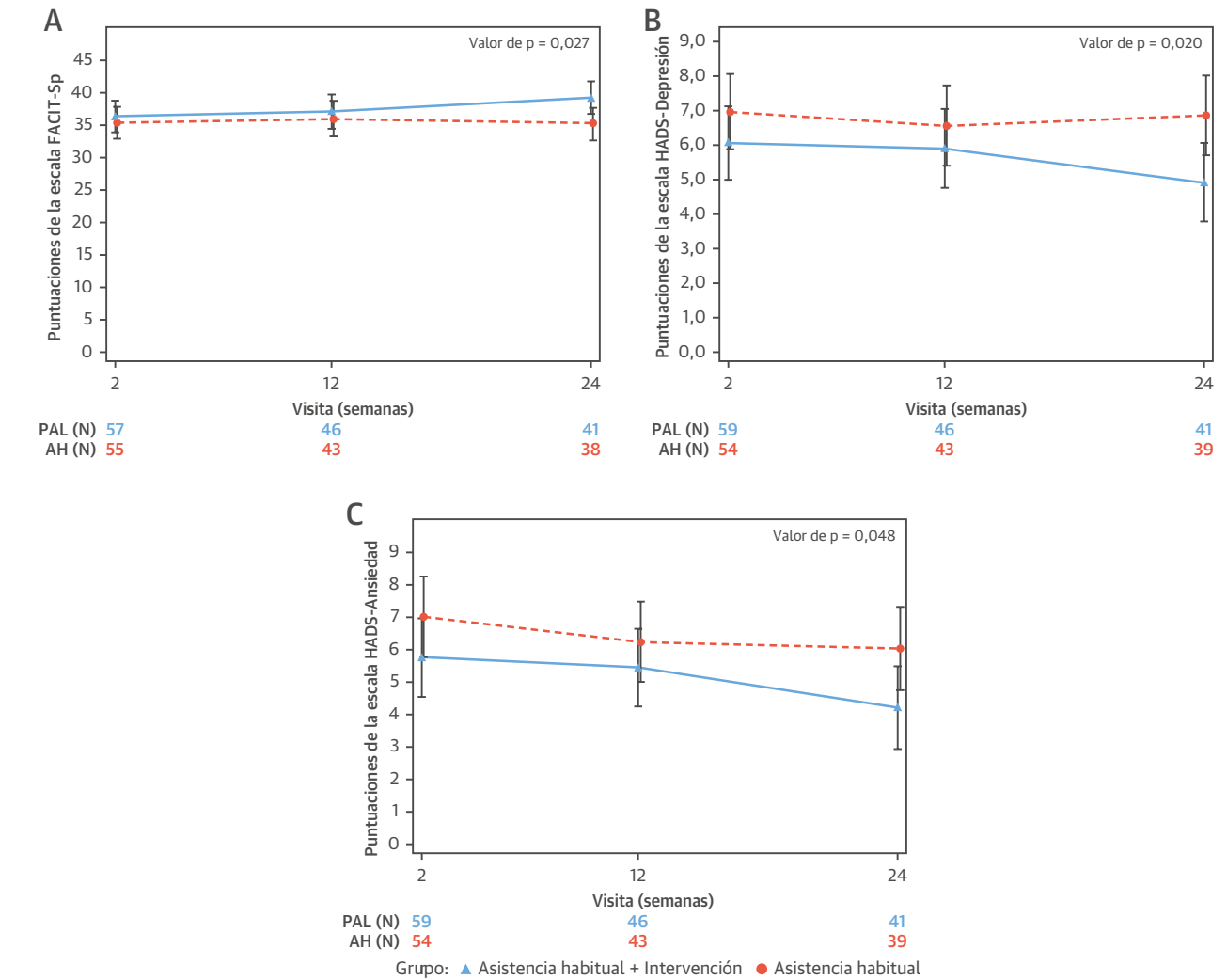
tomas, más allá de las paredes del sistema sanitario para pasar al contexto de la sociedad y del hogar. Aunque los pacientes han descrito la utilidad de modelos similares en otras enfermedades crónicas como la infección por el VIH y las enfermedades oncológicas, las intervenciones de cuidados paliativos han sido empíricas y difíciles de valorar (27). El valor del estudio PAL-HF está en que muestra la efectividad de una intervención que está bien descrita y que depende principalmente de la actuación de una enfermera adecuadamente capacitada y, por consiguiente, podría ser aplicada probablemente de manera más amplia.

El patrón de mejora en las variables de valoración principales es interesante y se ha observado anteriormente en la investigación clínica de cuidados paliativos (28). En primer lugar, ambas cohortes de pacientes presentaron una mejora respecto a la evaluación basal y estos cambios se previeron puesto que se trataba la exa-

cerbación aguda de la IC y los pacientes salían del hospital. El beneficio real aportado por la intervención de cuidados paliativos se observó al cabo de 3 meses. Nosotros proponemos que esta observación puede estar relacionada con la involucración sostenida de los cuidados paliativos y la relación que se establece entre los pacientes, sus familias y los equipos de asistencia. Los cambios en las puntuaciones de KCCQ y FACIT-Pal a lo largo del periodo de seguimiento de 6 meses fueron clínicamente relevantes e igual de sólidos que los de ensayos previos (22).

La concordancia observada en las 2 medidas de la calidad de vida epistemológicamente diferentes (los dominios de la IC evaluados por el KCCQ, y los dominios de cuidados paliativos evaluados por la FACIT-Pal) resalta la intersección de las contribuciones aportadas por cada una de estas disciplinas en la evaluación común del paciente en la IC avanzada. Aunque en estudios previos se

FIGURA 2 Media de los parámetros de calidad de vida por grupos de tratamiento a lo largo del tiempo para las variables de valoración secundarias clave



(A) Puntuación de la escala FACIT-Sp. (B) Puntuación de la escala HADS-depresión. (C) Puntuación de la escala HADS-ansiedad. En la escala FACIT-Sp, las puntuaciones más altas corresponden a una mayor espiritualidad en las diversas tradiciones religiosas. La escala HADS se divide en una subescala de ansiedad y una subescala de depresión, que proporcionan la sensibilidad y especificidad óptimas para la presencia de los correspondientes síntomas psiquiátricos. Las puntuaciones más altas indican síntomas más graves. FACIT-Sp = escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Survey*; otras abreviaturas como en la figura 1.

ha examinado la experiencia sintomática desde una perspectiva de la IC (8,10) y se han presentado intervenciones destinadas a abordar las lagunas de comunicación en cuidados paliativos (14,29,30), ha continuado existiendo una laguna en la falta de ensayos controlados y aleatorizados que demuestren la efectividad de intervenciones dirigidas a la intersección entre la IC avanzada y los cuidados paliativos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, se trata de un ensayo realizado en un solo centro. La necesidad de una difusión más amplia de las intervenciones de cuidados paliativos en la insuficiencia cardiaca se verá facilita-

da cuando otros autores reproduzcan nuestros resultados en otras cohortes de otros centros. Nuestros datos aportan, ciertamente, un sólido apoyo a la realización de un estudio multicéntrico más amplio. En segundo lugar, aunque nuestra intervención de cuidados paliativos se basó en enfoques adaptados a partir de los empleados en otras enfermedades como las oncológicas, fue aplicada por una única enfermera y un especialista en cuidados paliativos. En tercer lugar, la intervención se aplicó en un programa de IC que ha adoptado ya muchos principios de cuidados paliativos, por lo que es posible que el grupo control recibiera una asistencia que podría diferir de la prestada en

otros programas. Por último, además de la alta tasa de mortalidad prevista, en un 12% de los pacientes o bien se perdió el seguimiento o bien se retiró el consentimiento para participar, debido en parte a la presencia de una enfermedad avanzada; esto concuerda con lo indicado por otros estudios y refleja la dificultad de mantener a pacientes en estado grave en los ensayos clínicos. Esto redujo la proporción de la población del estudio que pudo aportar datos respecto a las variables de valoración principales. Aunque estos tipos de falta de datos pueden crear sesgos en el análisis de los datos de calidad de vida, creemos que ello es improbable en nuestro estudio, dado que la tasa de mortalidad fue igual en los dos grupos y hubo una pérdida del seguimiento equivalente en los supervivientes.

CONCLUSIONES

La IC avanzada comporta una carga física, psicosocial y espiritual considerable para los pacientes y sus familias. El estudio PAL-HF proporciona una evidencia empírica que indica que los cuidados paliativos mejoran la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con IC en fase terminal. Los cuidados paliativos constituyen un componente importante del tratamiento holístico de los pacientes con IC avanzada.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a los miembros del comité de vigilancia de datos y seguridad del estudio PAL-HF, los Drs. Kirkwood Adams (presidente), Laura Hanson y Todd Schwartz, por su cuidadosa revisión de los datos del estudio. Los autores agradecen la colaboración de los pacientes en el estudio.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Joseph G. Rogers, Division of Cardiology, Duke University School of Medicine, Box 3034 DUMC, Durham, North Carolina 27710. Correo electrónico: joseph.rogers@duke.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En comparación con la asistencia habitual, una intervención de cuidados paliativos multidisciplinaria mejora los síntomas, la calidad de vida y la carga psicológica de la insuficiencia cardiaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para determinar el tipo y momento óptimos para la intervención de cuidados paliativos en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y un riesgo elevado de mortalidad a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476-88.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:143-52.
3. Bergthorn KE, Ju C, DeVore AD, et al. Trends in 30-day readmission rates for patients hospitalized with heart failure: findings from the Get With the Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2016;9:pil:e002594.
4. Selman L, Beynon T, Higginson IJ, Harding R. Psychological, social and spiritual distress at the end of life in heart failure patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:260-6.
5. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13: 643-8.
6. Pantilat SZ, Steimle AE. Palliative care for patients with heart failure. *JAMA* 2004;291:2476-82.
7. Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:386-96.
8. Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, et al. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:200-9.
9. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733-42.
10. Mark DB. Assessing quality-of-life outcomes in cardiovascular clinical research. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:286-308.
11. Mentz RJ, Tulsy JA, Granger BB, et al. The palliative care in heart failure trial: rationale and design. *Am Heart J* 2014;168:645-51.e1.
12. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70.
13. Borneman T, Ferrell B, Puchalski CM. Evaluation of the FICA tool for spiritual assessment. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:163-73.
14. Steinhauser KE, Alexander SC, Byock IR, George LK, Olsen MK, Tulsy JA. Do preparation and life completion discussions improve functioning and quality of life in seriously ill patients? Pilot randomized control trial. *J Palliat Med* 2008; 11:1234-40.
15. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 872-8.
16. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-55.
17. Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2009;158:S64-71.
18. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:23-32.
19. Peterman AH, Fitchett G, Brady MJ, Hernandez L, Cella D. Measuring spiritual well-being in people with cancer: the functional assessment of chronic illness therapy—Spiritual Well-being Scale (FACIT-Sp). *Ann Behav Med* 2002;24:49-58.
20. Kelkar AA, Spertus J, Pang P, et al. Utility of patient-reported outcome instruments in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:165-75.

21. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1928-52.
22. Lum HD, Carey EP, Fairclough D, et al. Burden of physical and depressive symptoms predict heart failure-specific health status over one year. *J Pain Symptom Manage* 2016;51: 963-70.
23. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156: 662-73.
24. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011;4:628-36.
25. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:752-6.
26. Sidebottom AC, Jorgenson A, Richards H, Kirven J, Sillah A. Inpatient palliative care for patients with acute heart failure: outcomes from a randomized trial. *J Palliat Med* 2015;18:134-42.
27. Bekelman DB, Rabin BA, Nowels CT, et al. Barriers and facilitators to scaling up outpatient palliative care. *J Palliat Med* 2016; 19:456-9.
28. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33: 1438-45.
29. Adams JA, Anderson RA, Docherty SL, Tulskey JA, Steinhauer KE, Bailey DE Jr. Nursing strategies to support family members of ICU patients at high risk of dying. *Heart Lung* 2014;43: 406-15.
30. Goldstein NE, Kalman J, Kutner JS, et al. A study to improve communication between clinicians and patients with advanced heart failure: methods and challenges behind the working to improve discussions about defibrillator management trial. *J Pain Symptom Manage* 2014;48: 1236-46.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardiaca, calidad de vida, cuidados paliativos

APÉNDICE Consúltese una relación de los directores del ensayo y una tabla y figura suplementarias en la versión *online* de este artículo.

Aprender a morir con insuficiencia cardiaca

Elisabet Zamora, MD, PhD^{a,b,c}, Mar Domingo, MD, PhD^{a,c}, Antoni Bayés-Genís, MD, PhD^{a,b,c}

En el estudio de Rogers *et al.* (1,2) se analiza el impacto de una intervención de cuidados paliativos en 75 pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) avanzada durante 6 meses, además de los cuidados cardiológicos habituales, respecto a un grupo control sin la intervención. Los pacientes son seleccionados durante un ingreso por descompensación de IC antes del alta con elevado riesgo de rehospitalización (ingresos previos por IC en el último año) y una mortalidad estimada elevada (>50%), determinada por una puntuación ≥ 4 en la escala de riesgo ESCAPE (3). Un equipo multidisciplinar coordinado por una enfermera especializada en cuidados paliativos evalúa mediante distintos cuestionarios los síntomas físicos, factores psicosociales, inquietudes espirituales, preparación de final de vida y objetivos de la atención al final de vida. El objetivo primario es el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud a los 6 meses de la intervención analizada mediante dos cuestionarios, uno más específico de IC (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ) (4), y otro más general y de cuidados paliativos, el *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care*, FACIT-Pal (5). Se analizan las puntuaciones previamente al alta, a las dos y 6 semanas, y a los 3 y 6 meses del seguimiento, observándose una mejoría en la calidad de vida en ambos cuestionarios en los pacientes de la intervención, sobre todo a partir de los 3 meses, y que se incrementa con el tiempo. Dentro de los objetivos secundarios del estudio se analiza el bienestar espiritual y los cambios en síntomas de depresión y ansiedad, que también mejoran durante el seguimiento. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad ni reingresos por IC o de otra etiología entre ambos grupos.

La situación de final de vida en la IC tiene una serie de particularidades que dificultan la implementación de programas de cuidados paliativos en estos pacientes a diferencia de la patología oncológica. El curso oscilante de la enfermedad, con exacerbaciones frecuentes de mayor o menor gravedad, seguidas de períodos más o menos prolongados de estabilidad, hace difícil predecir el pronóstico con exactitud. Otro aspecto controvertido, es la

propia definición y correcta identificación de los pacientes con IC avanzada e IC terminal o refractaria, entendida como la etapa final de la IC avanzada, en la que hay una mala respuesta a todo tipo de tratamientos y ya no está indicado el trasplante cardíaco. Esta se caracteriza por un deterioro importante de la calidad de vida física y emocional, y una esperanza de vida inferior a 6 meses (6-9). Si bien en las primeras etapas de la enfermedad el objetivo principal de nuestra intervención es aumentar la supervivencia, a medida que la IC progresa, los esfuerzos deben estar dirigidos a priorizar la mejoría de la calidad de vida y el tratamiento de los síntomas, aunque esto conlleve una discontinuidad en los principales fármacos si estos están implicados en los síntomas. Es fundamental una buena y apropiada educación tanto de los pacientes como de los cuidadores sobre la enfermedad, curso de la misma, síntomas de descompensación y necesidad de consulta, identificación de los fármacos más importantes, y la posibilidad de deterioro clínico progresivo o de muerte súbita. La implicación de los pacientes en las decisiones adquiere mayor importancia a medida que la enfermedad avanza, ya que cada vez es más importante el hecho de planificar las acciones en cada momento, y de que el paciente exprese sus preferencias a la hora de elegir cómo abordar la etapa final de su vida. La gran cantidad de síntomas que estos pacientes presentan, más allá de los más puramente cardiológicos, y la naturaleza impredecible de la IC avanzada, hacen necesaria la atención de otros profesionales expertos en este tipo de situaciones. A medida que la enfermedad progresa, las necesidades de atención cambian y es aquí donde el cardiólogo o médico especialista en IC (médico de familia, internista, etc) precisa conocimientos concretos sobre otros ámbitos de la asistencia de los que, en general, no dispone. Si bien el curso cambiante y poco preciso de la enfermedad implicaría que ya desde el principio se deberían abordar temas sobre los deseos del paciente ante una situación de parada cardiaca, una reanimación, el final de la vida, etc., la realidad es que se tienden a posponer estos plantea-

^aInstitut del Cor, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ^bDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona. España; ^cCIBERCV (CB16/11/00403), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

mientos hasta fases más avanzadas de la enfermedad, y en ocasiones, demasiado tarde. A diferencia de los pacientes oncológicos, los enfermos con IC terminal reciben cuidados sanitarios y sociales más deficientes, participan menos en la toma de decisiones clínicas, tienen poca información sobre su diagnóstico y pronóstico, son sometidos a más intervenciones agresivas y presentan con más frecuencia un control subóptimo de síntomas (10). Además, hay datos que sugieren que solo un 7-12% de los pacientes con IC terminal se incluyen en programas de cuidados paliativos (11,12).

Cabe destacar que este es uno de los pocos estudios aleatorizados en pacientes con IC avanzada que analiza el impacto de una intervención paliativa integral. Los pacientes son "del mundo real" y en él quedan representados pacientes con función sistólica deprimida y preservada con importante comorbilidad. Los resultados muestran una clara mejoría de la calidad de vida en los pacientes a los que se realiza una evaluación de sus necesidades personales y una actuación sobre las mismas. Los autores seleccionan los pacientes candidatos a recibir la intervención en función de su pronóstico. De hecho existen muchas dudas de cuáles deben ser los criterios de selección. Teniendo en cuenta que los programas de atención paliativa deberían aplicarse ya en fases precoces de la enfermedad por su potencial beneficio en la toma de decisiones en el tratamiento y la evolución, según las recomendaciones de los documentos de consenso de las diferentes sociedades científicas (13-15), podría ser controvertido seleccionar a los pacientes únicamente por su pronóstico. En este sentido, quizás sería recomendable que esta selección se realizara en base a criterios de necesidad, más que de pronóstico vital, independientemente de la fase de la enfermedad en la que se encuentren. Un modo de evaluar estas necesidades sería mediante la aplicación de escalas o tests que analicen diferentes aspectos psicosociales y de síntomas, que permitan seleccionar aquellos pacientes con mayores necesidades. Una de ellas, utilizada para identificar situaciones de complejidad médica elevada y susceptibles de una atención integral con visión paliativa, es el cuestionario NECPAL CCOMS-ICO® (16), del que ya existe experiencia previa. En el futuro deberemos aprender a utilizar estas herramientas a las que estamos poco habituados en nuestra práctica habitual e incorporar a especialistas formados en el abordaje de esta área de conocimiento, dentro de la atención multidisciplinar de las Unidades de IC. Hasta este momento los programas de atención paliativa se plantean en aquellos pacientes en estadio D de IC, aunque se trate todavía de un tema debatible si hablamos de tratamiento de síntomas, bienestar personal, psicológico y espiritual y de calidad de vida. Tampoco sabemos si una mejoría en el estado de percepción personal podría tener algún impacto sobre el pronóstico. Probablemente la selección de los pacientes

en función del pronóstico puede ser una forma inicial de incluir a aquellos pacientes que se beneficien de esta atención, aunque es posible que en el futuro debamos ampliar su uso en pacientes con enfermedad menos severa, ya que el impacto de la enfermedad sobre las personas no se limita únicamente a la última parte de la enfermedad. También se desconoce qué tipo de programa paliativo concreto precisan los pacientes con IC, por lo que se deberá comprobar empíricamente qué necesidades específicas presentan y la mejor manera de abordarlas. La incorporación de un especialista en atención paliativa en los pacientes ingresados en situación avanzada, la inclusión de una consulta ambulatoria específica integrada en las Unidades de IC, o la implementación de una cultura sobre atención paliativa en pacientes con IC en la comunidad, podrían ser diferentes opciones a la hora de aplicar esta atención. En este sentido, los objetivos no deberían estar tan centrados en los parámetros habituales de mortalidad, reingresos, etc, sino en aspectos de calidad de vida y bienestar físico, emocional y espiritual. Por otro lado, es evidente que la propia naturaleza de la intervención conlleva que los resultados de su implementación no se observen de forma inmediata, y que precisen de cierto tiempo, aunque este aspecto no implica que los resultados sean menos importantes. Existen pocos datos sobre este tipo de intervenciones en pacientes con IC y la mayoría de información sobre estos programas proviene de población anglosajona, cuya educación y concepto de vida incluyen de una forma más natural, aspectos sobre el deterioro cognitivo y físico, la vejez, la enfermedad y la muerte. En los países del entorno latinoamericano, la mayoría de estos temas siguen siendo tabú, a pesar de que existe una importante tradición religiosa que quizás debería actuar como neutralizador de esta realidad.

La incorporación de los cuidados paliativos en los pacientes con IC se hace cada vez más necesaria ya que los avances en el tratamiento de la mayoría de cardiopatías y de la propia IC, han implicado que más pacientes alcancen la fase avanzada de la enfermedad y precisen este tipo de atención. De la misma forma que se han ido incluyendo en las Unidades multidisciplinares de IC especialidades como la Geriátrica, la Psiquiatría, la Nutrición o la Rehabilitación, es importante que estas Unidades puedan contar también con su equipo de atención paliativa integral. Debemos incluir este tipo de atención para asegurar que el cuidado de la IC en situaciones avanzadas, tenga el mismo nivel de excelencia en todas las fases de la enfermedad, y conseguir un grado de implementación parecido al de la enfermedad oncológica. La atención integral implica transversalidad y adaptación a las necesidades en cada una de las diferentes etapas de la IC.

La historia es cíclica. Tras el gran desarrollo tecnológico que ha permitido una gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, quizás sea necesario

volver a incorporar la esencia de la práctica médica de los primeros tiempos, reinventar el valor de la palabra y el tiempo de dedicación a los enfermos, el conocimiento más profundo de los deseos y necesidades de los pacientes y del entorno. Con ello no hacemos más que afirmar que los pacientes ante todo son personas que padecen una enfermedad, que se debe tener en cuenta la complejidad del ser humano en todas sus manifestaciones, tanto físicas como psicosociales y espirituales, y que el desarrollo tecnológico debería ir siempre acompañado de una evolución moral en el mismo sentido, que es imprescin-

dible para mantener el equilibrio. Como decía el diplomático y escritor francés René de Chateaubriand (1768-1848); "La muerte es más dura asumirla que padecerla".

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Antoni Bayés-Genís, MD, PhD, FESC, ICOR, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure; The PAL-HF Randomized Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 18;70(3):331-341.
2. Mentz RJ, Tulskey JA, Granger BB, Anstrom KJ, Adams P, Dodson GC, et al. The Palliative Care in Heart Failure Trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2014;168:645-651.
3. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):872-8.
4. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1245-55.
5. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):23-32.
6. Gadoud A, Jenkins SM, Hogg KJ. Palliative care for people with heart failure: summary of current evidence and future direction. *Palliat Med*. 2013; 27:822-8.
7. Kavalieratos D, Mitchell EM, Carey TS, Dev S, Biddle AK, Reeve BB, et al. "Not the 'Grim Reaper Service'": An Assessment of Provider Knowledge, Attitudes, and Perceptions Regarding Palliative Care Referral Barriers in Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000544.
8. Browne S, Macdonald S, May CR, Macleod U, Mair FS. Patient, Carer and Professional Perspectives on Barriers and Facilitators to Quality Care in Advanced Heart Failure. *PLoS ONE* 2014;9: e93288.
9. Glogowska M, Simmonds R, McLachlan S, Cramer H, Sanders T, Johnson R, et al. "Sometimes we can't fix things": a qualitative study of health care professionals' perceptions of end of life care for patients with heart failure. *BMC Palliat Care* 2016; 15:3.
10. Murray SA, Boyd K, Kendall M, Worth A, Benton TF, Clausen H. Dying of lung cancer or cardiac failure: prospective qualitative interview study of patients and their carers in the community. *BMJ* 2002;325:929-33.
11. Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009;120:2597-06.
12. Gadoud A, Kane E, Macleod U, Ansell P, Oliver S, Johnson M. Palliative care among heart failure patients in primary care: a comparison to cancer patients using English family practice data. *PLoS One*. 2014;9:e113188.
13. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohaci P, et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:433-43.
14. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al; Decision Making in Advanced Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012;25:1928-52.
15. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, Rich MW; Quality of Care Committee, Heart Failure Society of America. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:121-34.
16. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, et al. Proyecto NECPAL CCOMS-ICO: Instrumento para la identificación de personas en situación de enfermedad crónica avanzada y necesidades de atención paliativa en servicios de salud y social. Centro Colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Accesible en: <http://www.iconcologia.net>.



Enfermedad coronaria en pacientes con paro cardiaco extrahospitalario por fibrilación ventricular refractaria al tratamiento

Demetris Yannopoulos, MD,^a Jason A. Bartos, MD, PHD,^a Ganesh Raveendran, MD,^a Marc Conterato, MD,^b Ralph J. Frascione, MD,^c Alexander Trembley, BS,^b Ranjit John, MD, PHD,^d John Connett, PhD,^e David G. Benditt, MD,^a Keith G. Lurie, MD,^a Robert F. Wilson, MD,^a Tom P. Aufderheide, MD^f

RESUMEN

ANTECEDENTES No se conoce la prevalencia de la enfermedad coronaria (EC) en los pacientes que han sufrido un paro cardiaco extrahospitalario por fibrilación ventricular (FV)/taquicardia ventricular (TV) refractaria.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia y la complejidad de la EC y presentar los datos de supervivencia hasta el alta hospitalaria en los pacientes que sufren un paro cardiaco por FV/TV refractaria y son tratados con un nuevo protocolo de traslado inmediato a un laboratorio de hemodinámica (LH) para el apoyo vital extracorpóreo (AVEC) y la revascularización.

MÉTODOS Entre el 1 de diciembre de 2015 y el 1 de diciembre de 2016, los pacientes adultos consecutivos con paro cardiaco extrahospitalario por FV/TV refractaria que necesitaron una reanimación cardiopulmonar continuada fueron trasladados por los servicios de emergencias médicas al LH. Se realizó el AVEC, la angiografía coronaria y la intervención coronaria percutánea según procediera. Se determinó la supervivencia funcionalmente favorable hasta el alta del hospital (categoría de función cerebral [*Cerebral Performance Category*] 1 o 2). Se evaluaron también los resultados de un grupo de comparación histórico.

RESULTADOS Un total de 62 (86%) de los 72 pacientes trasladados cumplieron los criterios para el traslado por parte de los servicios de emergencias médicas. Cincuenta y cinco (89%) de estos 62 pacientes cumplieron los criterios para la reanimación continuada a la llegada al LH; en 5 se recuperó una circulación espontánea, 50 recibieron AVEC, y en los 55 se realizó una angiografía coronaria. Cuarenta y seis (84%) de los 55 pacientes presentaban una EC significativa, 35 (64%) de los 55 tenían lesiones trombóticas agudas y en 46 (84%) de los 55 se realizó una intervención coronaria percutánea con la implantación de $2,7 \pm 2,0$ stents por paciente. La puntuación SYNTAX media fue de $29,4 \pm 13,9$. Veintiséis (42%) de 62 pacientes fueron dados de alta vivos con una categoría de función cerebral 1 o 2 en comparación con 26 (15,3%) de los 170 del grupo de comparación histórico (*odds ratio*: 4,0; intervalo de confianza del 95%: 2,08 a 7,7; $p < 0,0001$).

CONCLUSIONES La EC compleja pero tratable tuvo una prevalencia elevada en los pacientes con un paro cardiaco extrahospitalario por FV/TV refractaria que cumplían también los criterios de reanimación continuada en el LH. El empleo de un enfoque sistemático basado en el uso de AVEC y reperfusión pareció mejorar la supervivencia en buena situación funcional. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1109-17) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



^aDivision of Cardiology, Department of Medicine, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota; ^bDepartment of Emergency Medicine, North Memorial Medical Center, Robbinsdale, Minnesota; ^cDepartment of Emergency Medicine, Regions Hospital, St. Paul, Minnesota; ^dDivision of Cardiothoracic Surgery, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota; ^eDivision of Biostatistics, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; and the ^fDepartment of Emergency Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin. Este trabajo fue financiado por una donación filantrópica de la Familia Bakken y del *Robert K. Eddy Endowment for Resuscitation Medicine*. El Dr. Benditt ha sido consultor de Medtronic y Zoll; y posee acciones de Medtronic y Abbott. El Dr. Lurie tiene una patente para dispositivos de compresión-descompresión activa y umbral de impedancia por los que recibe derechos de autor; y es consultor de Zoll. El Dr. Aufderheide ha sido investigador principal de estudios patrocinados por JDP Therapeutics y la Hospital Quality Foundation. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AVCA**, apoyo vital cardiaco avanzado**EC**, enfermedad coronaria**LH**, laboratorio de hemodinámica**CPC**, categoría de función cerebral [Cerebral Performance Category]**RCP**, reanimación cardiopulmonar**AVEC**, apoyo vital extracorpóreo**SEM**, servicios de emergencias médicas**LUCAS**, sistema de paro cardiaco de la Universidad de Lund**PCFH**, paro cardiaco fuera del hospital**ICP**, intervención coronaria percutánea**RCE**, restablecimiento de la circulación espontánea**FV**, fibrilación ventricular**TV**, taquicardia ventricular

La inmensa mayoría de los pacientes que sobreviven a un paro cardiaco fuera del hospital (PCFH), cuando son atendidos por los servicios de emergencias médicas (SEM), presentan un ritmo inicial que puede causar un shock (fibrilación ventricular [FV]/taquicardia ventricular [TV] sin pulso) (1–3). A pesar de presentar este ritmo cardiaco inicial favorable, > 60% de los pacientes con FV/TV son refractarios al tratamiento de desfibrilación eléctrica y no alcanzan un restablecimiento de la circulación espontánea (RCE) o fallecen antes de ser ingresados en el hospital (4).

En la actualidad, las guías de apoyo vital cardiaco avanzado (AVCA) de la *American Heart Association* recomiendan tratar a los pacientes con FV/TV refractaria en el lugar en el que se produce el paro cardiaco durante 30 a 45 minutos hasta que alcanzan un RCE o se declara su muerte (5).

Basándonos en estudios recientes que muestran una mejora de la supervivencia funcionalmente favorable mediante una reversión rápida de la isquemia arterial coronaria tras una reanimación satisfactoria después de una FV/TV con PCFH (6–11), aplicamos un nuevo enfoque basado en sistemas que incluía un transporte temprano por parte de los SEM de los pacientes con FV/TV refractaria a un hospital con medios para el tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, con reanimación cardiopulmonar (RCP) mecánica continuada. A su llegada al laboratorio de hemodinámica (LH), se aplicó un apoyo circulatorio temprano con apoyo vital extracorpóreo (AVEC), y se realizó una angiografía inmediata tras el AVEC y la intervención coronaria percutánea (ICP) según estuviera indicado. En este artículo se describe la prevalencia de la enfermedad arterial coronaria (EC), la incidencia de oclusión/estenosis coronaria aguda y la influencia del tratamiento de perfusión sobre las tasas de supervivencia funcionalmente favorable hasta el alta del hospital en los pacientes con paro cardiaco extrahospitalario por FV/TV refractaria.

MÉTODOS

El protocolo para la FV/TV refractaria de la Universidad de Minnesota se ha descrito anteriormente en otra publicación (12). De forma resumida, los criterios para el transporte temprano por el SEM son los siguientes: 1) FV/TV con PCFH como ritmo de presentación inicial; 2) 18 a 75 años de edad; 3) tres desfibrilaciones eléctricas aplicadas por el SEM y 300 mg de amiodarona intravenosa/intraósea sin alcanzar un RCE; 4) morfología

corporal que permita acomodar un dispositivo de RCP automático del sistema de paro cardiaco de la Universidad de Lund (LUCAS); y 5) tiempo estimado de traslado desde el lugar del paro cardiaco hasta el LH de <30 min (**figura 1**).

Los criterios de exclusión para el transporte temprano por parte del SEM fueron los siguientes: 1) paro cardiaco de etiología no cardiaca (por ejemplo, paro por traumatismo contuso o penetrante o causado por quemaduras, exsanguinación, ahorcamiento, sobredosis conocida); 2) contraindicaciones para la RCP mecánica; 3) embarazo conocido; 4) internamiento en residencia; 5) orden de no reanimación/no intubación válida; y 6) enfermedad terminal conocida (por ejemplo, cáncer; enfermedad hepática, renal o cardiaca en fase terminal).

Participaron en el protocolo los sistemas de SEM de North Memorial y St. Paul Fire. Estas 2 agencias prestan servicio a una población de 570 000 personas de un área de aproximadamente 2850 kilómetros cuadrados en un radio de 30 min en vehículo alrededor de la Universidad de Minnesota. Los pacientes que cumplían los criterios fueron trasladados con RCP continuada con el empleo de un dispositivo de RCP automático LUCAS 2 (Physio-Control, Inc., Redmond, Washington) que producía 100 compresiones torácicas/min. En todos los pacientes se colocó un dispositivo de mantenimiento avanzado de las vías aéreas. Se usó en todos los casos un dispositivo de umbral de impedancia inspiratoria (ResQPOD, Zoll Medical, Roseville, Minnesota) (2,13,14). La ventilación se realizó según los protocolos estándares de AVCA (5,15). El tratamiento de los pacientes continuó en la ambulancia, y el AVCA se aplicó hasta la llegada de los pacientes al LH (5).

Hubo un equipo de cardiólogos intervencionistas de guardia rotatoria durante las 24 horas, con una respuesta en un plazo de 20 minutos tras la activación. Todo paciente que necesitaba RCP a su llegada fue colocado en la mesa del LH con el dispositivo LUCAS en funcionamiento. La vía de acceso arterial inicial y la información sobre el inicio del AVEC se han descrito ya con anterioridad (12). En la punción arterial inicial se obtuvieron muestras para gasometría arterial y concentración de ácido láctico.

Se inició un AVEC en todos los pacientes que cumplían los criterios de transporte temprano y no cumplían los Criterios de Interrupción de la Reanimación y no habían alcanzado un RCE en ese momento (**figura 1**). El AVEC se realizó con un circuito CardioHelp con cebado previo consistente en una bomba centrífuga (Maquet Rotaflow, Maquet Cardiovascular, LLC, Wayne, New Jersey). Todos los dispositivos fueron colocados por cardiólogos intervencionistas.

Una vez obtenida una estabilidad hemodinámica/de perfusión con establecimiento de un RCE o inicio de un

AVEC, se realizó una angiografía coronaria y una revascularización según el criterio clínico del cardiólogo intervencionista. Todas las intervenciones coronarias se realizaron con heparina intravenosa y un objetivo de tiempo de coagulación activado de 250 a 300 s. Al iniciar el AVEC, todos los pacientes recibieron un bolo de heparina no fraccionada (100 U/kg). Al final de la intervención, a todos los pacientes tratados con ICP se les administró ácido acetilsalicílico y ticagrelor por sonda nasogástrica. En el caso de que no pudiera colocarse la sonda nasogástrica, se realizaba una infusión intravenosa de cangrelor hasta el momento en el que podía administrarse el ticagrelor. Se utilizaron dosis estándares de cada una de las medicaciones (16–19).

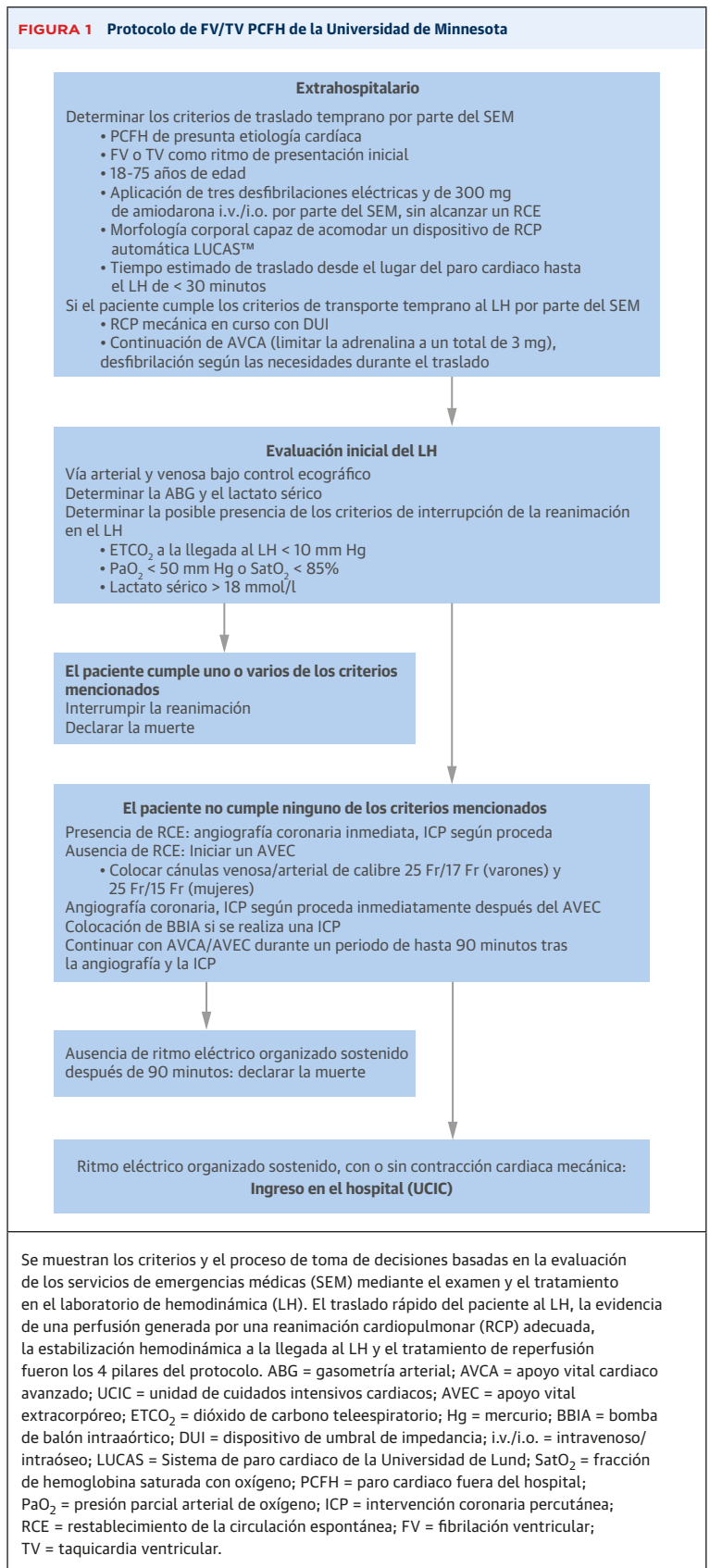
Todos los pacientes que llegaron al LH estaban ya hipotérmicos, con una temperatura central media (temperatura de la sangre medida con la consola de AVEC) de 34 °C (34,3 ± 0,7 °C). Se mantuvo a los pacientes a 34 °C durante 24 h, excepto en caso de complicaciones hemorrágicas, en que se aumentó a 36 °C (20–22). El criterio para el ingreso hospitalario tras el inicio del AVEC fue la obtención de un ritmo eléctrico organizado sostenido, con o sin contracción cardiaca mecánica. El tratamiento de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos cardiacos corrió a cargo de un equipo multidisciplinario de cuidados críticos de cardiología, cuidados neurocríticos y médicos de cirugía cardiotorácica.

La variable de valoración principal fue la supervivencia hasta el alta hospitalaria con una categoría de función cerebral (CPC) 1 o 2. Las variables de valoración secundarias fueron la supervivencia a 3 meses con una CPC 1 o 2 y las complicaciones derivadas del protocolo.

El consejo de revisión interno de la Universidad de Minnesota aprobó el análisis anonimizado de los datos y la extracción de información de las historias clínicas para esta publicación. Se eximió al estudio de la necesidad de un consentimiento informado. Se identificaron los pacientes para un grupo de comparación histórico con el empleo de una base de datos de paro cardiaco anonimizada (*Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival*) (1,23).

Con objeto de disponer de un grupo de control histórico para la comparación de la variable de valoración principal, se analizaron los datos de resultados de la reanimación de un periodo de tiempo inmediatamente anterior, comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de noviembre de 2015, en los mismos 2 sistemas de SEM participantes, con los siguientes criterios: 1) PCFH de presunta etiología cardíaca; 2) ritmo cardiaco de presentación inicial de FV/TV; 3) 18 a 75 años de edad; y 4) administración de 300 mg de amiodarona intravenosa/intraósea. Se excluyeron los pacientes internados en residencias y los que tenían una enfermedad terminal conocida (por ejemplo, cáncer, enfermedad hepática, renal o

FIGURA 1 Protocolo de FV/TV PCFH de la Universidad de Minnesota



cardíaca en fase terminal). Los datos demográficos basales y las características del paro cardíaco y los antecedentes patológicos se presentan en la **tabla 1**.

Se llevó a cabo una única comparación, sin ajustar, de nuestra cohorte frente al grupo de comparación histórico, utilizando una prueba exacta de Fisher. Los datos se presentan en forma de media \pm DE.

RESULTADOS

Entre el 1 de diciembre de 2015 y el 1 de diciembre de 2016, el SEM realizó el traslado de un total de 72 pacientes con PCFH. Sesenta y dos (86%) de los 72 pacientes cumplieron los criterios de traslado temprano por el SEM

y constituyen la población del estudio. Siete de estos 62 (11%) pacientes cumplían los criterios de interrupción de la reanimación del LH a su llegada y se declaró su muerte. Cincuenta y cinco (89%) de los 62 pacientes fueron tratados con una reanimación continuada en el LH y se les practicó una angiografía coronaria. Cinco (9%) de 55 pacientes presentaron un RCE sostenido, y en 50 (91%) de 55 pacientes se inició un AVEC antes de la angiografía coronaria. En 46 (84%) de estos 55 pacientes se realizó una revascularización con ICP. De los 50 pacientes con AVEC, en 8 se declaró la muerte en el LH después de 90 min, al no haberse alcanzado un ritmo eléctrico organizado sostenido. Cuarenta y siete (76%) de los 62 pacientes transportados por el SEM fueron ingresados en el hospital (**figura 2**).

Las características demográficas, los antecedentes patológicos y las características de reanimación de los pacientes se presentan en la **tabla 1**. La mayoría fueron varones blancos, de una media de edad de 58 ± 10 años. La incidencia de la EC conocida en los antecedentes patológicos fue baja (5 de 55 [9%]), y ninguno de los pacientes o los familiares refirió síntomas isquémicos en las semanas, días o el periodo inmediato anterior al paro cardíaco. Treinta y cuatro (55%) de 62 paros cardíacos se produjeron en el domicilio, 52 (84%) de 62 recibieron una RCP por parte de un testigo presencial, y todos los pacientes presentaron una FV/TV cuando fueron atendidos por el SEM. La media de tiempo transcurrido desde la llamada al teléfono de urgencias hasta la llegada al LH fue de 58 ± 17 min. La media de tiempo necesario para iniciar el AVEC fue de $6,1 \pm 1,8$ min tras la llegada al LH. El tiempo transcurrido desde el AVEC hasta el hinchado del balón fue de $6,0 \pm 3,0$ min.

En 55 pacientes se realizó una angiografía coronaria. Se identificaron lesiones trombóticas agudas en 35 (64%) de los 55 pacientes, mientras que en 18 (33%) de los 55 se observaron oclusiones totales crónicas. Cuarenta y seis (84%) de 55 pacientes presentaban una EC significativa (estenosis $> 70\%$), y se realizó una ICP en la totalidad de estos 46 (100%) pacientes. Se observó una afectación de un solo vaso en 14 (30%) de 46 pacientes, y de ≥ 2 vasos en 32 (70%) de 46 pacientes. Se implantaron *stents* en 45 (98%) de los 46 pacientes, con una media de $2,7 \pm 2,0$ *stents*/paciente. La puntuación SYNTAX media fue de $29,4 \pm 14$ (**tabla 2**) (24).

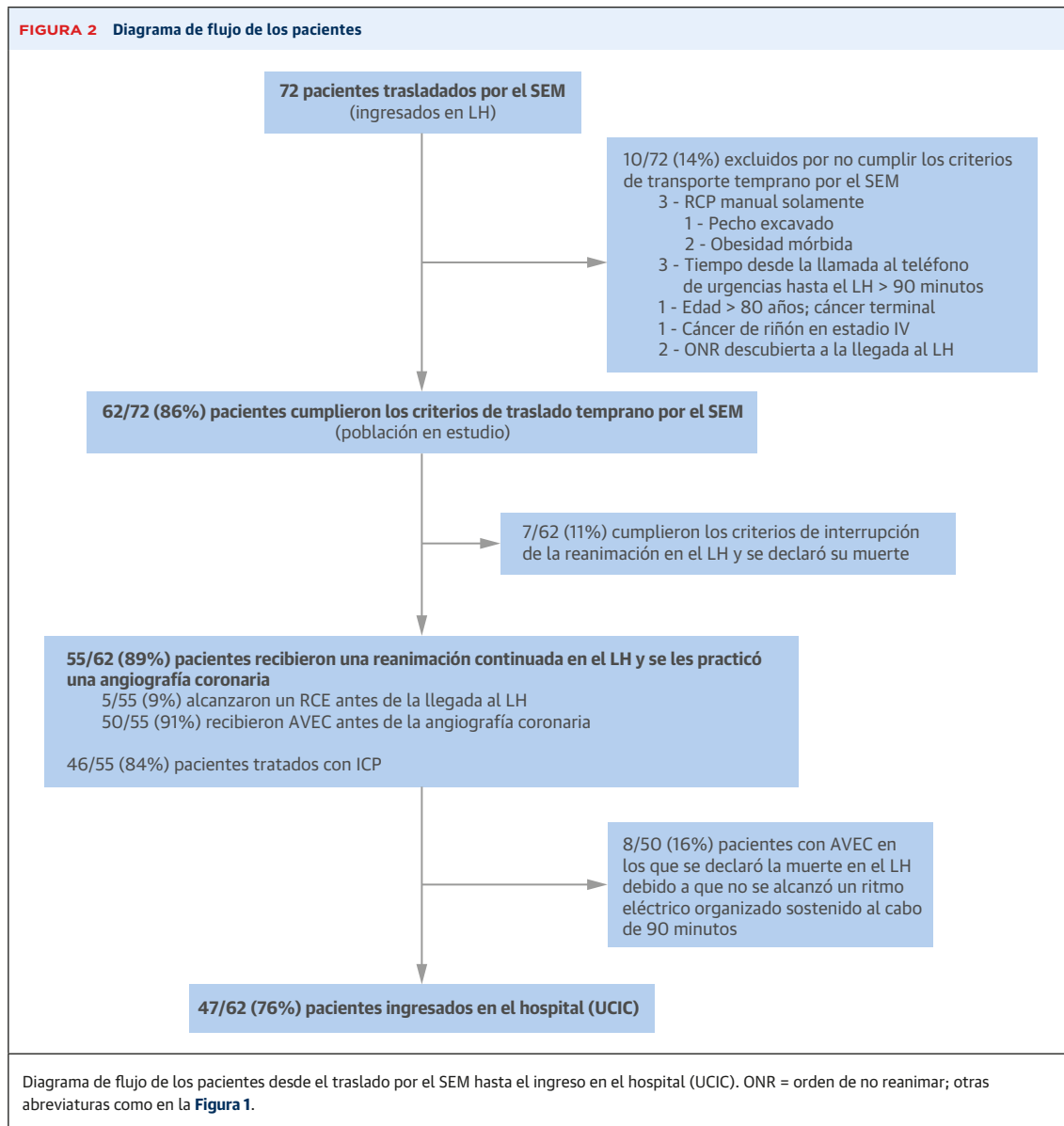
Cuarenta y seis (76%) de 62 pacientes fueron ingresados en el hospital (unidad de cuidados intensivos cardíacos). Veintiocho (45%) de los 62 pacientes fueron dados de alta con vida, y 26 (42%) de 62 fueron dados de alta con una función neurológica favorable (CPC 1 o 2). Dos (3%) de los 62 pacientes fueron dados de alta con una función neurológica desfavorable (CPC 3 y 4, respectivamente). A los 3 meses, 26 (42%) de los 62 pacientes continuaban con vida, y todos ellos tenían una función neurológica normal (CPC 1). A los 3 meses, 2 (3%) de

TABLA 1 Características demográficas de los pacientes, antecedentes patológicos y características de reanimación de los 62 pacientes que cumplieron los criterios de traslado temprano por el SEM y de los 170 pacientes del grupo de comparación histórico

| | Grupo de comparación histórico (n = 170) | Grupo del programa de FV/TV refractaria de la Universidad de Minnesota (n = 62) |
|--|--|---|
| Varones | 124 (73,0) | 44 (71,0) |
| Edad, años | 56 ± 7 | 58 ± 10 |
| Distribución de edades | | |
| < 40 años | 20 (12,0) | 5 (8,0) |
| 40-60 años | 79 (48,0) | 33 (53,0) |
| 61-75 años | 71 (40,0) | 24 (39,0) |
| Raza | | |
| Asiáticos | 14 (8,0) | 4 (6,0) |
| Negros | 24 (14,0) | 9 (14,0) |
| Blancos | 132 (78,0) | 49 (80,0) |
| Antecedentes patológicos | | |
| Diabetes | 38 (22,0) | 12 (19,0) |
| EC | 22 (13,5) | 5 (9,0) |
| Hipertensión | 63 (37,0) | 30 (48,0) |
| Hiperlipidemia | 54 (32,0) | 23 (36,0) |
| Tabaquismo | 47 (28,0) | 14 (23,0) |
| Bypass arterial coronario | n. d. | 5 (9,0) |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | n. d. | 8 (13,0) |
| Alcoholismo | n. d. | 3 (5,0) |
| Lugar en el que se produce el paro cardíaco | | |
| Domicilio | 81 (48,0) | 34 (55,0) |
| Lugar público | 89 (52,0) | 28 (45,0) |
| Paro cardíaco presenciado | 130 (77,0) | 50 (80,0) |
| RCP realizada por testigo presencial | 127 (75,0) | 52 (84,0) |
| Intervalos de tiempo de reanimación | | |
| Tiempo desde la llamada al teléfono de urgencias hasta la llegada del SEM, min | $7,2 \pm 6,5$ | $6,2 \pm 4,6$ |
| Tiempo desde la llamada al teléfono de urgencias hasta la llegada al LH, min | n. d. | $58,0 \pm 17,7$ |
| Tiempo desde la llamada al teléfono de urgencias hasta el AVEC, min | n. d. | $64,0 \pm 13,2$ |
| Tiempo hasta la entrada en el LH con AVEC, min | n. d. | $6,1 \pm 1,8$ |
| Tiempo desde la entrada en el LH hasta el balón, min | n. d. | $12,0 \pm 3,0$ |

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

EC = enfermedad coronaria; LH = laboratorio de hemodinámica; RCP = reanimación cardiopulmonar; AVEC = apoyo vital extracorpóreo; SEM = servicios de emergencias médicas; n. d. = datos no disponibles en la base de datos de Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival; FV/TV = fibrilación ventricular/taquicardia ventricular.



los 62 pacientes continuaban con vida con una CPC 3 o 4.

Se observó un compromiso grave de la función ventricular izquierda en todos los pacientes ingresados durante las primeras 48 horas, pero hubo una recuperación significativa en un plazo de 5 días. Se colocó una bomba de balón intraaórtico en 25 (45%) de 55 pacientes. La media de la fracción de eyección ventricular izquierda en los supervivientes fue de un $18 \pm 19\%$ a las 24 h, un $34 \pm 19\%$ a las 48 h, un $43 \pm 16\%$ a los 5 días y un $48 \pm 11\%$ al alta del hospital. Después del tratamiento en el LH, el AVEC se mantuvo durante $3,0 \pm 2,0$ días.

Observamos las siguientes complicaciones vasculares derivadas de la colocación del AVEC. Cuatro pacientes presentaron un sangrado retroperitoneal significativo con necesidad de transfusión de múltiples unidades de

hemoderivados. En tres pacientes hubo una isquemia de la pierna tras una trombosis de los catéteres de perfusión distal. En dos de estos pacientes se retiraron las cánulas y no hubo complicaciones a largo plazo. Un paciente presentó una isquemia de la pierna mientras continuaba necesitando un apoyo mecánico cardiopulmonar y se le colocó un AVEC central durante una semana más. El paciente fue dado de alta del hospital con una CPC 1.

De los 47 pacientes ingresados en el hospital, en 19 se declaró la muerte en un plazo de 5 ± 2 días. Los 28 supervivientes fueron dados de alta del hospital tras 14 ± 18 días.

Los siguientes factores se asociaron a la supervivencia hasta el alta del hospital: 1) llegada más temprana de la primera respuesta tras la llamada al teléfono de urgencias; 2) concentraciones inferiores de ácido láctico;

TABLA 2 Hallazgos angiográficos y resultados de la intervención

| Hallazgos angiográficos | |
|--|-------------|
| Normal o EC sin relevancia clínica (estenosis ≤ 70%) | 9/55 (16) |
| EC clínicamente relevante (estenosis > 70%) | 46/55 (84) |
| Enfermedad de un solo vaso | 14/46 (30) |
| Enfermedad de 2 vasos | 12/46 (26) |
| Enfermedad de 3 vasos | 20/46 (44) |
| Localización de la enfermedad | |
| Tronco coronario izquierdo | 7/46 (15) |
| DA | 40/46 (87) |
| CX | 24/46 (52) |
| CD | 23/46 (50) |
| Bypass arterial coronario previo | 5/55 (9) |
| Presencia de oclusión total crónica | 18/55 (33) |
| Pacientes con lesiones trombóticas agudas | 35/55 (64) |
| Pacientes con enfermedad crónica | 33/55 (60) |
| Lesión aguda sobre crónica | 23/55 (42) |
| Puntuación SYNTAX | 29,4 ± 13,9 |
| Resultados de la intervención | |
| Pacientes con implante de stent | 45/46 (98) |
| Número de stents/paciente | 2,7 ± 2,0 |
| Colocación de bomba de balón intraaórtico | 25/55 (45) |

Los valores corresponden a n/N (%) o media ± DE. Se realizó una angiografía coronaria en 55 pacientes, y una intervención coronaria percutánea en 46 pacientes.
EC = enfermedad coronaria; DA = descendente anterior; CX = circunfleja; CD = coronaria derecha.

3) RCE intermitente o sostenido antes de la llegada al LH; 4) mayor nivel de dióxido de carbono telespiratorio a la llegada al LH; y 5) presencia de EC como causa reversible (tabla 3).

En el grupo de comparación histórico (170 pacientes), la media de edad fue de 56 ± 7 años, con un 73% de varones y un 78% de individuos blancos. El paro cardíaco se produjo en el domicilio en el 48% de las ocasiones, y en el 75% se aplicó una RCP por parte de un testigo presencial (tabla 1). Según lo establecido en el protocolo del SEM en ese momento, las medidas de reanimación se continuaron en el lugar en el que se produjo el paro du-

TABLA 3 Características de la reanimación de los supervivientes y los pacientes que fallecieron

| Pacientes con FV/TV refractaria | Supervivientes (n = 28) | Muertes (n = 34) | Valor de p |
|--|-------------------------|------------------|------------|
| Edad, años | 57 ± 11 | 59 ± 10 | 0,3 |
| Tiempo desde la llamada al teléfono de urgencias hasta la llegada de la primera respuesta, min | 4,1 ± 4,6 | 7,1 ± 4,6 | 0,03 |
| RCP por un testigo presencial | 93 | 71 | 0,1 |
| Tiempo desde la llamada al teléfono de urgencias hasta la entrada en el LH, min | 55 ± 16,7 | 62 ± 14,9 | 0,07 |
| Tiempo desde la entrada en el LH con AVEC, min | 6,2 ± 2 | 5,8 ± 3 | 0,5 |
| ETCO ₂ a la llegada | 42 ± 15 | 31 ± 10 | 0,04 |
| con pH con AVEC en la ABG inicial | 7,13 ± 0,1 | 7,04 ± 0,2 | 0,08 |
| Concentración de lactato a la llegada al LH, mmol/l | 10,1 ± 3,9 | 13,3 ± 3,3 | 0,05 |
| Presencia de EC | 88 | 68 | 0,01 |
| Paro cardíaco presenciado | 89 | 74 | 0,11 |

Los valores corresponden a media ± DE o %.
ABG = gasometría arterial; ETCO₂ = dióxido de carbono telespiratorio; otras abreviaturas como en la Tabla 1.

rante un periodo de 45 a 60 min, hasta alcanzar un RCE o hasta que se declaró la muerte. En el grupo de comparación histórico, 26 (15,3%) de los 170 pacientes sobrevivieron hasta el alta hospitalaria con una CPC 1 o 2 en comparación con los 26 (42%) de 62 pacientes con el protocolo actual para la FV/TV refractaria (odds ratio: 4,0; intervalo de confianza del 95%: 2,08 a 7,7; p < 0,0001). En este grupo de comparación histórico hubo una tasa de RCE (37,0% frente a 35,9%) y una tasa de supervivencia funcionalmente favorable (15,3% frente a 18,8%) comparables a las de los pacientes del estudio ALPS (Amiodarone, Lidocaine, or Placebo Study), en el que se evaluó a pacientes con FV/TV extrahospitalaria refractaria (ilustración central) (25).

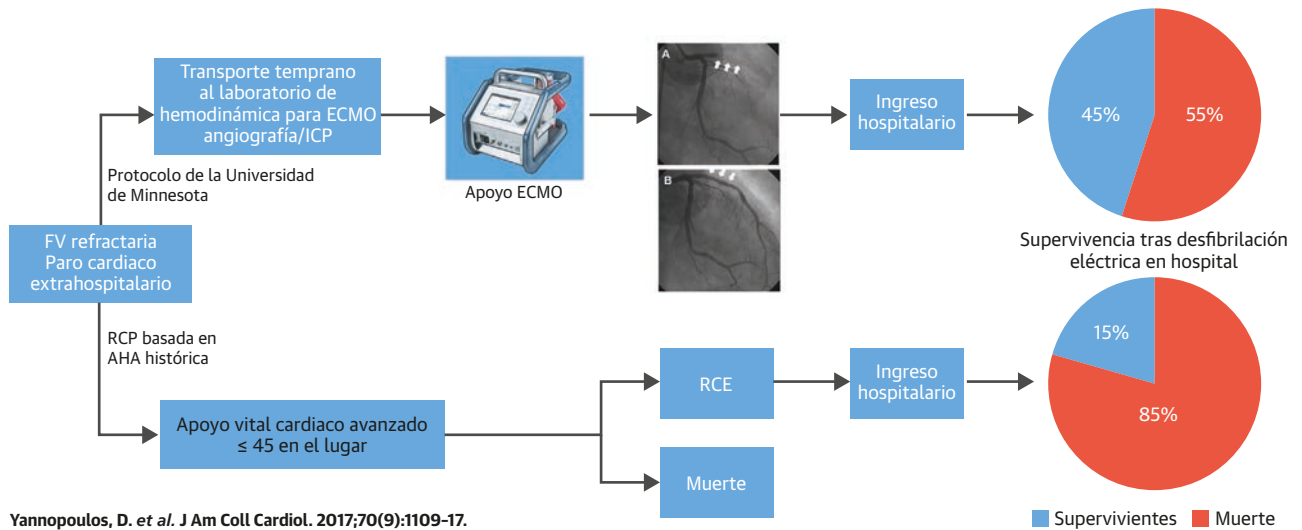
La proporción de pacientes que alcanzaron cada etapa de la reanimación desde la llegada al servicio de urgencias hasta el alta del hospital en ambos grupos se compara en la figura 3, en la que se resaltan las diferencias que comportó la disponibilidad de AVEC.

DISCUSIÓN

En este estudio describimos, por primera vez, la incidencia de la EC en pacientes consecutivos con paro cardíaco extrahospitalario por FV/TV refractaria en los que se realizó una angiografía coronaria de emergencia. Anteriormente, la obtención de un RCE tras un paro cardíaco era un requisito previo antes de contemplar una angiografía de emergencia. En consecuencia, las descripciones previas de una incidencia variable de la EC en función de los resultados angiográficos se han limitado únicamente a los pacientes reanimados de un PCFH (6). En la actualidad, los avances en una mejora de la hemodinámica de la RCP y el AVEC de emergencia hacen posible evaluar y tratar el PCFH refractario.

Observamos una prevalencia elevada de la EC compleja, las lesiones trombóticas agudas y las oclusiones totales crónicas en el grupo de pacientes con paro cardíaco extrahospitalario por FV/TV refractaria. La puntuación SYNTAX media de 29,4 ± 13,9 observada en el presente estudio refleja la complejidad y gravedad de la EC observada (24). Esta observación, junto con las tasas de supervivencia relativamente altas en los pacientes a los que se practicó una revascularización, respalda el papel de la isquemia aguda y/o crónica en la persistencia del paro cardíaco por FV/TV refractaria al tratamiento estándar. Cabe presumir que la gravedad de la patología coronaria subyacente tiene un papel causal o, como mínimo, contribuye de manera importante en la mayoría de los pacientes. En consecuencia, es improbable que el tratamiento continuado de este grupo de pacientes con el empleo de estrategias no invasivas, como los protocolos y las medicaciones de AVCA mejore la supervivencia de un modo significativo si no se aborda la reversión de la fisiopatología subyacente.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Paro cardiaco debido a FV/TV refractaria y protocolo de AVEC/ICP de la Universidad de Minnesota



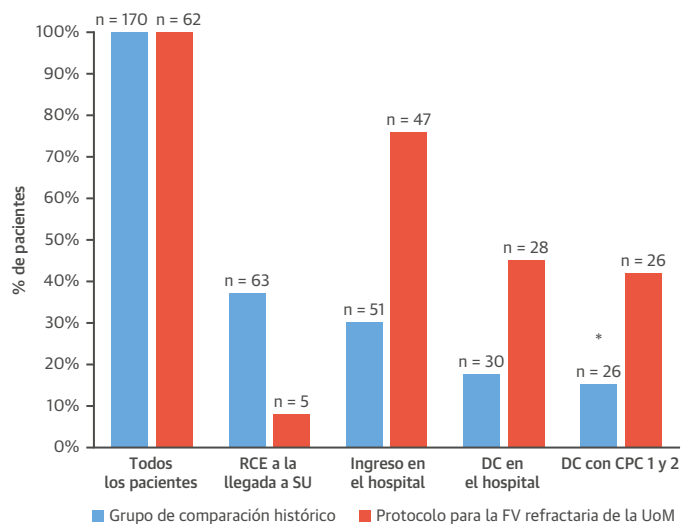
Yannopoulos, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(9):1109-17.

El protocolo de fibrilación ventricular (FV) refractaria de la Universidad de Minnesota traslada a los pacientes en los que ha fracasado la reanimación inicial, utilizando una reanimación cardiopulmonar (RCP) mantenida para llevarlos al laboratorio de hemodinámica en donde se aplica un apoyo vital extracorpóreo (AVEC) como puente para la angiografía coronaria, la intervención y la recuperación. El programa ha identificado que el 86% de los pacientes tenían una enfermedad coronaria grave. La supervivencia hasta el alta del hospital fue del 45%. Los sujetos de un grupo de control histórico tratados con la asistencia estándar anterior tuvieron acceso al hospital tan solo tras la recuperación de la circulación espontánea (RCE) y, por consiguiente, la supervivencia fue inferior. AHA = American Heart Association; ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; ICP = intervención coronaria percutánea; TV = taquicardia ventricular.

Una observación de interés de nuestro estudio es que este grupo de pacientes parece ser tratable. La disponibilidad de la RCP mecánica, que permite un tratamiento seguro y continuado durante el transporte por parte del SEM, al tiempo que proporciona un flujo sanguíneo optimizado durante la RCP, fue un elemento clave en nuestro protocolo. La aplicación del AVEC hace también que sea posible el tratamiento de esos pacientes. Con el AVEC, el RCE inmediato no es un resultado necesario para el ingreso en el hospital y la posterior supervivencia. El AVEC proporciona un RCE mecánico/artificial en un grupo de pacientes que, en otro caso, no podrían alcanzarlo inicialmente; además, brinda la oportunidad de diagnosticar y tratar la oclusión arterial coronaria reversible presente en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, el AVEC proporciona el puente necesario para llegar a la recuperación del shock cardiogénico grave y el miocardio "aturdido" (*stunned*). Observamos una recuperación notablemente predecible de la disfunción ventricular izquierda a lo largo de un periodo de 2 a 5 días si se aplicaba de forma continuada un apoyo hemodinámico con AVEC.

Dada la complejidad y la gravedad de la EC documentada, es destacable que la incidencia de la EC conocida anteriormente fuera baja, y que ninguno de los pacientes o los familiares refiriera síntomas de isquemia en las semanas, días o el periodo inmediato antes del episodio. Así pues, el paro cardiaco fue la primera manifestación

FIGURA 3 Comparación del porcentaje de éxitos en los resultados de los pacientes en todas las fases de la reanimación con el protocolo para la FV/TV refractaria y el grupo de control histórico



Porcentajes de éxito en las diferentes fases de la reanimación, con el protocolo de FV/TV refractaria de la Universidad de Minnesota (UoM) en comparación con el grupo de control histórico. La capacidad de alcanzar un RCE mecánico/artificial con el AVEC hizo que hubiera un mayor porcentaje de pacientes ingresados en el hospital. *Supervivencia funcionalmente favorable hasta el alta del hospital, $p < 0,0001$. CPC = categoría de función cerebral [Cerebral Performance Category]; DC = desfibrilación eléctrica; SU = servicio de urgencias; otras abreviaturas como en la Figura 1.

clínica de una EC grave y bien establecida en la mayoría de los pacientes.

Las tasas de supervivencia observadas de forma preliminar en nuestro estudio son alentadoras. Nuestro sistema de SEM-asistencia de emergencia hospitalaria, que se centra en el transporte temprano por parte del SEM y el tratamiento de reperfusión, pareció mejorar la tasa de supervivencia funcionalmente favorable hasta el alta del hospital (42%) en comparación con la de un grupo de comparación histórico (15,3%). Queda por determinar si esta ventaja de supervivencia apreciada puede mantenerse o generalizarse a otros centros. En cualquier caso, esta experiencia respalda el concepto de que puede alcanzarse un tratamiento con éxito de esta población de pacientes (**ilustración central**).

Una preocupación importante que plantean los protocolos de reanimación agresivos es la posibilidad de que en muchos de los supervivientes se producen déficits neurológicos graves. Sin embargo, nuestra experiencia inicial es tranquilizadora por cuanto 26 (93%) de los 28 supervivientes continuaban con vida y con una función normal (CPC 1) a los 3 meses. Estos pacientes se encontraban a menudo en la plenitud de la vida y tienen una expectativa razonable de calidad y duración de la vida. A pesar de la refractariedad al tratamiento estándar, la tasa inicial de supervivencia funcionalmente desfavorable (2 de 62 [3%]) parece comparable a la de los resultados descritos para el conjunto de pacientes con paro cardíaco tratados con la terapia actual (4). No obstante, la relación riesgo/beneficio de este enfoque deberá ser evaluado de manera cuidadosa y continuada.

Hasta donde nosotros sabemos, nuestro estudio es el más amplio que se ha presentado en Estados Unidos. El ensayo SAVE-J (*Study of Advanced Cardiac Life Support for Ventricular Fibrillation with Extracorporeal Circulation in Japan*), realizado en Japón, fue un estudio observacional prospectivo en el que se compararon 454 pacientes con paro cardíaco por FV/TV ingresados en 46 hospitales a lo largo de 3 años (26). A 234 de ellos se les aplicó un AVEC. Se utilizó un AVEC si los pacientes eran ingresados en un centro con disponibilidad de AVEC, mientras que en los pacientes ingresados en centros sin AVEC se utilizó un tratamiento estándar. La supervivencia global a 1 mes mejoró en el grupo de AVEC en comparación con el grupo sin AVEC (29% frente a 6%). Johnson *et al.* (27) presentaron 26 casos de paro cardíaco refractario a lo largo de un periodo de 7 años, con tan solo un 42% de pacientes con FV/TV. Las cohortes de la Universidad de Minnesota y del estudio SAVE-J fueron similares por lo que respecta a edad, sexo, localización y otras características demográficas, y en ambas se incluyeron exclusivamente pacientes tratados por un PCFH debido a una FV/TV refractaria. Es de destacar que ambas cohortes tuvieron un porcentaje idéntico de pacientes con síndromes coronarios agudos

(64%). Las diferencias que favorecieron la supervivencia en la cohorte de la Universidad de Minnesota en comparación con la cohorte del estudio SAVE-J fueron las siguientes: 1) unas tasas más altas de RCP realizada por un testigo presencial (84% frente a 48,8% en el estudio SAVE-J); y 2) una mayor proporción de pacientes en los que el paro cardíaco fue presenciado (80% frente a 71% en el SAVE-J). La principal diferencia que favoreció la supervivencia en la cohorte del SAVE-J en comparación con la de la Universidad de Minnesota fue el tiempo muy inferior transcurrido entre la llamada al teléfono de urgencias y la llegada al hospital (29 min frente a 58 min). Por último, en el ensayo CHEER (*Mechanical CPR, Hypothermia, ECMO and Early Reperfusion*), Stub *et al.* (28) incluyeron 11 pacientes con PCFH, y todos ellos presentaron inicialmente una FV. En dos casos hubo un RCE a la llegada. De los 9 pacientes en los que se aplicó el AVEC, 3 sobrevivieron y 5 de 11 sobrevivieron hasta el alta del hospital (tasa de supervivencia del 45%), lo cual es muy similar a los resultados que nosotros presentamos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. No se conoce la posibilidad de generalización de nuestra experiencia. Las tasas de supervivencia funcionalmente favorable pueden aumentar o disminuir con una experiencia más amplia. Como ocurre con cualquier protocolo clínico, no puede descartarse el sesgo de selección. No obstante, durante el periodo presentado no se dejó de incluir a ningún paciente que cumpliera los criterios del protocolo. Los profesionales del SEM trasladaron sin estar indicado a 10 (14%) de 72 pacientes que no cumplían los criterios de traslado por el SEM. Los falsos positivos en las activaciones del protocolo son inevitables dado que en esta intervención el tiempo es un factor clave, y en la actualidad se está abordando esta cuestión con procesos de mejora de la calidad del SEM actualmente en curso. El análisis de los costos quedó fuera del alcance de esta experiencia inicial. Sin embargo, será importante un análisis de los años de vida ajustados por su calidad y ello aportará información útil respecto a este enfoque a medida que se aplique de manera más amplia.

CONCLUSIONES

La EC compleja pero tratable tuvo una prevalencia elevada en los pacientes con un paro cardíaco extrahospitalario por FV/TV refractaria que cumplían también los criterios de reanimación continuada en el LH. El empleo de un enfoque sistemático basado en el uso de AVEC y reperfusión pareció mejorar la supervivencia funcionalmente favorable.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Demetris Yannopoulos, University of Minnesota, UMN-Cardiology Division, 420 Delaware Street SE, MMC 508, Minneapolis, Minnesota 55455. Correo electrónico: yanno001@umn.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

La EC compleja pero tratable parece tener una prevalencia elevada en los pacientes que sufren un paro cardíaco extrahospitalario por FV/TV refractaria. Un sistema de asistencia que incluía el transporte rápido de los pacientes con una FV/TV refractaria continuada al hospital, en donde pudiera aplicarse el AVEC y la reperfusión, produjo una mejora de la supervivencia funcionalmente favorable. Este enfoque respalda el papel de la isquemia aguda

y/o crónica en la persistencia del paro cardíaco por FV/TV refractaria al tratamiento estándar.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos clínicos prospectivos para delimitar los aspectos de este protocolo que son críticos para la mejora de la supervivencia. Mientras tanto, a medida que aumente la disponibilidad clínica del AVEC, es probable que se incremente el uso de esta tecnología para tratar a los pacientes con paro cardíaco refractario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adabag S, Hodgson L, Garcia S, et al. Outcomes of sudden cardiac arrest in a state-wide integrated resuscitation program: results from the Minnesota Resuscitation Consortium. *Resuscitation* 2017; 110: 95-100.
2. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial. *Lancet* 2011;377: 301-11.
3. Frascone RJ, Wayne MA, Swor RA, et al. Treatment of non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest with active compression decompression cardiopulmonary resuscitation plus an impedance threshold device. *Resuscitation* 2013;84:1214-22.
4. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG, et al., ROC Investigators. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011;365:787-97.
5. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S444-64.
6. Garcia S, Drexler T, Bekwelem W, et al. Early access to the cardiac catheterization laboratory for patients resuscitated from cardiac arrest due to a shockable rhythm: the Minnesota Resuscitation Consortium Twin Cities Unified Protocol. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002670.
7. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-62.
8. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in postcardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II Registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1011-8.
9. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-7.
10. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP, et al., ROC Investigators. Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:657-63.
11. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1533-40.
12. Yannopoulos D, Bartos JA, Martin C, et al. Minnesota Resuscitation Consortium's advanced perfusion and reperfusion cardiac life support strategy for out-of-hospital refractory ventricular fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003732.
13. Sugiyama A, Duval S, Nakamura Y, Yoshihara K, Yannopoulos D. Impedance threshold device combined with high-quality cardiopulmonary resuscitation improves survival with favorable neurological function after witnessed out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2016;80:2124-32.
14. Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, et al. Quality of CPR: an important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials. *Resuscitation* 2015;94: 106-13.
15. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2004; 109:1960-5.
16. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
17. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al., PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125:2914-21.
18. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al., PLATO Study Group. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013;128:1055-65.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
20. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
21. Abella BS. Hypothermia and coronary intervention after cardiac arrest: thawing a cool relationship? *Critical Care Med* 2008;36:1967-8.
22. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
23. van Diepen S, Abella BS, Bobrow BJ, et al. Multistate implementation of guideline-based cardiac resuscitation systems of care: description of the Heart Rescue project. *Am Heart J* 2013;166: 647-53.e2.
24. Iqbal J, Vergouwe Y, Bourantas CV, et al. Predicting 3-year mortality after percutaneous coronary intervention: updated logistic clinical SYNTAX score based on patient-level data from 7 contemporary stent trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:464-70.
25. Kudenchuk PJ, Daya M, Dorian P, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2016;375:802-3.
26. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al., SAVE-J Study Group. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014;85:762-8.
27. Johnson NJ, Acker M, Hsu CH, et al. Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1527-32.
28. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015;86: 88-94.

PALABRAS CLAVE reanimación cardiopulmonar, asistencia cardiaca de emergencia, muerte cardiaca súbita, asistencia cardiaca de emergencia

Mejorando el tratamiento de la parada cardiaca por fibrilación ventricular refractaria: ¿quimera o realidad?

Fernando Sarnago-Cebada, MD;^a Adolfo Fontenla, MD, PhD;^a Héctor Bueno, MD, PhD^{a-c}

La fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular sin pulso es el ritmo encontrado en el 27% de las paradas cardiorrespiratorias extrahospitalarias (PCREH), siendo el ritmo que se asocia a una mayor probabilidad de supervivencia (1). A pesar de ello, la pérdida de circulación producida como consecuencia de la FV provoca un daño cerebral que en pocos minutos es irreversible y cuando el tiempo desde la parada cardiorrespiratoria (PCR) hasta la desfibrilación sobrepasa los 5 minutos las posibilidades de recuperar la circulación espontánea caen exponencialmente (2), lo que llevó a desarrollar en los años ochenta el concepto *cadena de supervivencia*, que implica el acceso precoz a los servicios de emergencia, la maniobras iniciales de reanimación cardiopulmonar (RCP) —básica y avanzada—, la desfibrilación precoz, y los cuidados post-RCP. La desfibrilación es la piedra angular de esta cadena en el caso de la PCREH por FV, dado que el pronóstico viene condicionado directamente por el tiempo desde la PCR hasta la desfibrilación.

Se ha observado que los pacientes con PCREH en FV que son tratados con desfibriladores externos semiautomáticos (DESA) por el público general tienen mejor pronóstico que aquellos que son desfibrilados por los servicios de emergencia (supervivencia al alta hospitalaria del 53% frente al 28,6%) (3). Por este motivo, la implementación de programas de acceso público a los desfibriladores: colocación de DESA en lugares de alto tránsito de personas (estaciones, aeropuertos, estadios, centros comerciales...), aplicaciones de teléfono móvil para indicar el DESA o la persona entrenada en RCP más cercanos (4), deben cobrar especial relevancia en las políticas de salud pública. Estos programas deben incluir el entrenamiento a la población general en las maniobras de RCP básica y en el manejo del DESA (5) así como protocolos de transmisión de instrucciones vía telefónica por parte de los servicios de emergencia a las personas

que tienen el primer contacto con el paciente. Para este mismo objetivo (minimizar el tiempo hasta la desfibrilación) se han descrito soluciones tan imaginativas como el empleo de drones que trasladan los equipos al lugar de la PCREH (6).

Una situación afortunadamente infrecuente dentro de la PCREH es la FV refractaria, definida habitualmente como la que no responde a hasta 3 desfibrilaciones, y que se produce en el 1% de los casos (7). Hoy sabemos que el papel de los fármacos antiarrítmicos en este contexto es irrelevante en base a los datos del ensayo *Resuscitation Outcomes Consortium-Amiodarone, Lidocaine or Placebo Study* (ROC-ALPS), donde la administración de amiodarona o lidocaína en PCREH por FV refractaria fue similar a placebo en cuanto a supervivencia al alta hospitalaria (menor del 25% en todas las ramas) (8).

Sin embargo, pese a los avances del tratamiento durante y tras la RCP, la proporción de pacientes con FV refractaria a cardioversión eléctrica no ha disminuido de manera significativa, persistiendo su pésimo pronóstico vital y sobre todo neurológico (7). En este escenario tan desalentador, en el que encontramos a un paciente en PCR con una actividad eléctrica que podría presentar un relativo buen pronóstico pero que somos incapaces de interrumpir mediante la desfibrilación, el abordaje que presentan en su artículo Yannopoulos *et al* (9), ya conocido como el protocolo de Minnesota, plantea la posibilidad de mejorar la supervivencia concentrando los esfuerzos en el último eslabón de la *cadena de supervivencia*: la atención inmediatamente posterior a las medidas de RCP avanzada en el traslado y el primer contacto hospitalario del paciente.

Algunos aspectos clave a reseñar de este estudio son, por un lado la alta prevalencia de enfermedad coronaria y, por tanto, la necesidad de revascularización coronaria en los pacientes con FV refractaria y la necesidad o utili-

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre e Instituto de investigación i+12, Madrid, España; ^b Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; ^c Universidad Complutense de Madrid, España.

dad del soporte vital avanzado con el uso de dispositivos de asistencia en este contexto y, por otro, los excelentes resultados de supervivencia sin daño cerebral severo, probablemente en relación con los extraordinarios tiempos de atención mostrados en el estudio. Estos resultados deben ser replicados en otros escenarios ya que, por un lado, podrían estar reflejando cierto grado de sesgo de selección (pudieron ser incluidos pacientes con más probabilidad de sobrevivir) y/o un grado de excelencia que podría ser difícil de repetir en otros entornos.

La principal causa de la PCREH es la cardiopatía isquémica, con una proporción alta de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en los que se ha demostrado que la angioplastia coronaria post-RCP mejora el pronóstico (10,11). Debe destacarse, sin embargo, que la diferencia en la prevalencia de enfermedad coronaria entre los supervivientes y los fallecidos en este estudio (véase la tabla 3 del artículo original) podría estar influenciada por el hecho de que los 7 pacientes que fallecieron de forma inmediata o no cumplieron criterios para RCP apoyada con soporte vital mediante ECMO (RCP-ECMO) o no se les pudo realizar coronariografía, por lo que se desconoce la prevalencia real de enfermedad coronaria en este grupo.

Si asumiéramos como real la mayor prevalencia de enfermedad coronaria en los supervivientes, la sugerencia de realizar una coronariografía urgente en los casos de PCREH por FV sin causa clara parecería lógica, especialmente en aquellos con FV refractaria. Es evidente que si la causa de la PCREH es una oclusión coronaria, el empleo de un soporte vital con asistencia no puede restablecer por sí solo el flujo en la arteria ocluida. Los posibles efectos perjudiciales del procedimiento (administración de contraste y empeoramiento del daño renal, lesión vascular o sangrado favorecido por la antiagregación) en este contexto no deberían suponer una limitación para su indicación, particularmente en la era del abordaje radial generalizado. Un aspecto controvertido, ya del procedimiento de revascularización coronaria, en este escenario es el de la necesidad o no de revascularización completa. De acuerdo a los resultados del estudio CULPRIT-SHOCK (12) en el que más de la mitad de los pacientes incluidos habían sido sometidos a RCP previa, parece más aconsejable limitar el procedimiento a la arteria responsable del cuadro clínico, cuando esta se pueda identificar, salvo en casos muy seleccionados.

El aspecto de la utilidad del soporte vital avanzado también es importante. Dado que la RCP-ECMO parece mejorar los resultados en la PCR intrahospitalaria (13) era de esperar que estas terapias se empezaran a utilizar en un abanico mayor de pacientes como es el caso de la PCREH. Sin embargo, las peculiaridades de la atención al paciente con PCREH y FV refractaria dificultan la posibilidad de su uso habitual y generalizado. La mayoría de los

estudios publicados muestran que el tiempo de parada es determinante en el pronóstico de los pacientes con PCREH (14) definiéndose en muchos de ellos una serie importante de criterios de inclusión y exclusión para considerar al paciente subsidiario a soporte extracardíaco. En general, además de una edad más joven (<75 años habitualmente) se favorece el uso de estos sistemas en pacientes en los que la PCREH haya sido presenciada, el tiempo de PCREH sin ningún tipo de reanimación sea <5 minutos, y el tiempo hasta el inicio del soporte con ECMO sea lo más corto posible (<60 minutos). De hecho, es frecuente que la RCP se realice en la actualidad con dispositivos de compresión mecánica. A la hora de extender un sistema de atención con coronariografía urgente y dispositivos de asistencia externos a los pacientes con PCREH, existen, por tanto, importantes limitaciones logísticas. La primera de ellas sería dotar a las unidades móviles de dispositivos de compresión mecánica. Aunque es cierto que los dispositivos de compresión mecánica no han demostrado superioridad respecto a la RCP manual (15), no se han evaluado en el contexto de RCP por FV refractaria, donde podrían tener más sentido para evitar el agotamiento por el tiempo de administración de RCP y para liberar personal que puede dedicarse a otras maniobras (punciones o canalizaciones, etc.) aunque también podrían tener el inconveniente de poder favorecer la aparición de lesiones traumáticas torácicas o hemotórax asociados a la anticoagulación y antiagregación necesarias.

Para desarrollar una estrategia similar a la propuesta de manera efectiva, sería necesario implantar un programa de atención específico para la PCREH refractaria de manera parecida a la atención en red que se ha establecido para los pacientes con un infarto con elevación del segmento ST (IAM) y que tan buenos resultados está teniendo en nuestro país (16), aunque más complejo. De esta forma habría un Código PCREH refractaria en paralelo a un Código IAM. ¿Qué peculiaridades serían recomendables para un Código PCREH con esta perspectiva? De forma semejante al código IAM, sería necesario que los pacientes sean derivados de forma preferente a centros específicos (centros de parada cardíaca), donde se pueda ofrecer una atención integral que incluya experiencia acreditada en la realización de angioplastia primaria, atención en unidades de cuidados críticos, cardiovasculares o generales, con posibilidad de hipotermia, colocación de asistencias tipo ECMO, evaluación neurofisiológica etc., que tengan en cuenta los tiempos de atención y estos sean monitorizados y corregidos de forma que se consiga el objetivo de <60 minutos hasta la asistencia extracorpórea en la mayoría de los casos, lo que puede constituir un reto en ciertas localizaciones geográficas (haciendo imposible su implantación en algunos lugares). Este sistema debería priorizar el

traslado para ofrecer una RCP-ECMO y una coronariografía urgente no necesariamente tras conseguir la recuperación de ritmo con pulso, lo que puede retrasar innecesariamente una atención más avanzada. En este sentido, probablemente tras 10 minutos de FV y RCP asistida por la UVI móvil, sería ya el momento de considerar el traslado a un centro con ECMO-RCP (9,10,17) ya que, aunque la implantación y uso de dispositivos de ECMO portátiles puede hacerse por personal de UVI móviles, que es quien atiende inicialmente a estos pacientes, el procedimiento es probablemente demasiado complejo como para generalizarlo.

La PCREH refractaria es una situación que se puede considerar excepcional en la que el soporte circulatorio estable tiene más prioridad que la propia angioplastia. Por ello, aunque el traslado a urgencias haría más fácil la atención a causas de PCREH no isquémicas, el traslado directo a hemodinámica sería probablemente más eficiente ya que tendría la ventaja de permitir colocar las cánulas con la imagen de fluoroscopia (aunque hay ya grupos que lo realizan bajo control ecográfico con buenos resultados) (17) e inmediatamente después la coronariografía. Para poder optimizar los tiempos, la máquina de asistencia extracorpórea debería estar cebada o preparada desde el momento en que el paciente se confirmara como candidato ya que probablemente solamente una asistencia tipo ECMO es capaz de mantener una presión de perfusión coronaria y de órganos vitales suficiente como para mejorar el pronóstico permitiendo, además, iniciar de forma sencilla y rápida la hipotermia terapéutica en aquellos en los que se consigue la estabilidad hemodinámica. De hecho, el uso del balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) como primera medida de asistencia en los pacientes con shock secundario a IAM no solo no mejora el pronóstico de los pacientes en shock (18) sino que puede retrasar la canulación de una ECMO. Situación diferente es aquella en la que el paciente presente una mala respuesta hemodinámica por el daño miocárdico severo con disfunción ventricular izquierda muy severa y poca tolerancia a la perfusión retrógrada que supone la ECMO por vía periférica. En estos casos sigue siendo recomendable valorar el implante de un BIAC una vez abierta la arteria y con el soporte de la ECMO o incluso algún otro tipo de asistencia ventricular del tipo Impella-CP® (Abiomed, Aachen) para minimizar el aumento de presiones pulmonares y evitar que la congestión empeore el distrés respiratorio asociado a la PCREH (19).

Dada la complejidad requerida para esta estrategia, sería imprescindible precisar qué pacientes se benefician más de la RCP-ECMO. Desgraciadamente, los datos de que disponemos para esta selección son muy limitados. Parecen más claros los criterios de exclusión: comorbilidad importante, edad avanzada o expectativa

vital reducida, daño orgánico irreversible o enfermedad vascular periférica que impida la canulación, pero los criterios de inclusión son más difíciles de precisar. Parecería razonable ofrecerlo a pacientes con sospecha de PCREH de etiología isquémica u otra causa potencialmente reversible, con primer ritmo FV –como los presentados en la experiencia de Yannopoulos *et al* (9)– que hayan sido atendidos de forma precoz (<5 minutos), con niveles aceptables de lactato en los gases iniciales (<18 mmol/l) y en los que el tiempo de atención haya sido rápido y el tiempo hasta el traslado sea razonable (<30 minutos) (9). El no cumplimiento de estos criterios probablemente solo conduciría a prolongar la agonía de pacientes en los cuales el síndrome post-PCR será más severo, con lacto-acidosis, daño neurológico irreversible, hemorragia gastrointestinal, fallo multiorgánico y muerte (20).

Finalmente, deberían considerarse los aspectos negativos que el incremento en el uso de la RCP-ECMO tendría. En primer lugar, este tipo de terapias llevan aparejadas una incidencia alta de complicaciones: sangrado, trombosis y embolismos, hemólisis, trombocitopenia y Von Willebrand adquirido. En un metanálisis reciente, el uso de ECMO veno-arterial se asoció a un 27% de complicaciones hemorrágicas y un 8% de complicaciones tromboembólicas como isquemia en la pierna, trombosis de las cánulas o ictus (21), aunque la mayoría de las complicaciones no son letales, persistiendo el síndrome post-PCR como la causa de muerte más frecuente en estos pacientes (22). De hecho, numerosos estudios hablan de un aumento global de la supervivencia con RCP-ECMO (9,10, 22-24). Además, la incidencia de complicaciones asociadas a esta terapia es muy variable y altamente dependiente del operador o del centro, un motivo más para centralizar este tipo de atención. Otro aspecto a considerar es la posible sobrecarga asistencial que podría suponer para estos centros altamente especializados. El acúmulo de pacientes con déficits neurológicos severos que acaban condicionando estancias hospitalarias largas y costosas sería una penalización para los centros receptores. Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha muestran que los pacientes que fallecen a pesar de la RCP-ECMO lo hacen de forma relativamente precoz y que los pacientes supervivientes tienen un pronóstico neurológico mejor de lo esperado (23, 25).

En conclusión, la PCREH por FV refractaria es una infrecuente y desesperada situación clínica con un pronóstico vital pésimo, por lo que constituye un mayúsculo reto clínico. Los hallazgos de Yannopoulos *et al* (9), sobre la asociación de esta situación con enfermedad coronaria aguda y la mejora del pronóstico de estos pacientes mediante revascularización precoz tras traslado con soporte vital avanzado utilizando dispositivos de asistencia cir-

culatoria deben ser corroborados. Si este es el caso, dada la complejidad (y el coste) de la estrategia necesaria, deberá plantearse la oportunidad de organizar sistemas locales restringidos a entornos específicos donde esta logística y coste sean viables y asumibles.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Héctor Bueno, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. Andalucía s/n, 28041 Madrid, España. Correo electrónico: hbueno@cnic.es.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479-87.
2. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, Copass MK, Olsufka M, Breskin M, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA* 1999;281:1182-8.
3. Baekgaard JS, Viereck S, Moller TP, Ersboll AK, Lippert F, Folke F. The effects of public access defibrillation on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2017;136:954-965.
4. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, Jonsson M, Fredman D, Nordberg P, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2316-25.
5. Onan A, Simsek N, Elcin M, Turan S, Erbil B, Deniz KZ. A review of simulation-enhanced, team-based cardiopulmonary resuscitation training for undergraduate students. *Nurse Education in Practice* 27 (2017) 134-143
6. Boutillier JJ, Brooks SC, Jammohamed A, Byers A, Buick JE, Zhan C, Schoellig AP, Cheskes S, Morrison LJ, Chan TCY. Optimizing a drone network to deliver automated external defibrillators. *Circulation* 2017; 135:2454-2465
7. Sakai T, Iwami T, Tasaki O, et al. Incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest with shock-resistant ventricular fibrillation: data from a large population-based cohort. *Resuscitation* 2010;81:956-61.
8. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2016;374:1711-22.
9. Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, et al. Coronary artery disease in patients with out-of-hospital refractory ventricular fibrillation cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1109-17.
10. Kagawa E, Dote K, Kato M, et al. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiac Arrest? Rapid-Response Extracorporeal Membrane Oxygenation and Intra-Arrest Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2012;126:1605-1613.
11. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougès C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:1354-1362.
12. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.
13. Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008;372:554-61.
14. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation* 2013;128:2488-94.
15. Ong ME, Mackey KE, Zhang ZC, et al. Mechanical CPR devices compared to manual CPR during out-of-hospital cardiac arrest and ambulance transport: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:39.
16. Cequier A, Ariza-Solé A, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Segura JV, Iñiguez A, Bertomeu V. Impact on Mortality of Different Network Systems in the Treatment of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. The Spanish Experience. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:155-161.
17. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015;86: 88-94.
18. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287 - 1296.
19. Haake H, Grün-Himmelmann K, Kania U, et al. Treatment of an uncommon case of a cardiogenic shock: Simultaneous use of a VA-ECMO and an Impella-CP®. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017. doi: 10.1007/s00063-017-0324-7. [Epub ahead of print].
20. Massetti M, Tasle M, Le Page O, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178-83, discussion 183-4.
21. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;39:87-96.
22. Han SJ, Kim HS, Choi HH, et al. Predictors of survival following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with acute myocardial infarction-complicated refractory cardiac arrest in the emergency department: A retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:23.
23. Siao FY, Chiu CC, Chiu CW, et al. Managing cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation in the emergency department: Conventional cardiopulmonary resuscitation versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2015;92:70-76.
24. Patel JK, Schoenfeld E, Parnia S, et al. Venous arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Cardiac Arrest. *J Intensive Care Med* 2016;6:359-68.
25. Fagnoul D, Taccone FS, Belhaj A, et al. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1519-24.



Fibrosis auricular izquierda y riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular

Jordan B. King, PHARMD, MS,^{a,b} Peyman N. Azadani, MD,^{b,c} Promporn Suksaranjit, MD, MS,^b Adam P. Bress, PHARMD, MS,^d Daniel M. Witt, PHARMD,^e Frederick T. Han, MD,^b Mihail G. Chelu, MD, PhD,^b Michelle A. Silver, MSPH,^b Joseph Biskupiak, PhD, MBA,^e Brent D. Wilson, MD, PhD,^b Alan K. Morris, MS,^b Eugene G. Kholmovski, PhD,^{b,f} Nassir Marrouche, MD^b

RESUMEN

ANTECEDENTES La gravedad de la fibrosis auricular izquierda (AI) es un predictor potente del éxito de la ablación de la fibrilación auricular (FA) y se ha asociado a los antecedentes de ictus, hipertensión e insuficiencia cardiaca (IC). Sin embargo, no está claro si una fibrosis AI más grave aumenta de manera independiente el riesgo de eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) en los pacientes con FA.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar la aparición y la frecuencia de MACCE en distintos estratos de gravedad de la fibrosis AI en pacientes con FA.

MÉTODOS Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 1228 pacientes con FA en los que se realizó una cardi resonancia magnética con realce tardío de gadolinio (RTG) para cuantificar la gravedad de la fibrosis AI, entre enero de 2007 y junio de 2015. Se estratificó a los pacientes según el estadio de Utah de los criterios de RTG de la AI, y se observó la aparición de MACCE, que incluyeron la combinación de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), infarto de miocardio, descompensación aguda de la IC y muerte de causa cardiovascular. Se utilizó una estratificación según la puntuación de riesgo de enfermedad (PRE) con objeto de introducir un control respecto a las diferencias de las características basales y el riesgo entre los grupos.

RESULTADOS Durante el seguimiento, se produjeron 62 ictus o AIT, 42 infartos de miocardio, 156 eventos de IC y 38 muertes de causa cardiovascular. En el análisis estratificado según la PRE, la *hazard ratio* de la comparación de los pacientes en estadio IV frente a los pacientes en estadio I de RTG de la AI fue de 1,67 (intervalo de confianza del 95%: 1,01 a 2,76) para la variable de valoración de MACCE combinada. El único componente individual de los parámetros de valoración de MACCE que mantuvo una asociación significativa con el RTG avanzado tras la estratificación según la PRE fue el ictus o AIT (*hazard ratio*: 3,94; intervalo de confianza del 95%: 1,72 a 8,98).

CONCLUSIONES Este análisis retrospectivo puso de manifiesto que un RTG de la AI más intenso se asocia a un aumento del riesgo de MACCE, que se debe principalmente al aumento del riesgo de ictus o AIT. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1311-21) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



^aPharmacy Department, Kaiser Permanente Colorado, Aurora, Colorado; ^bCARMA Center, Division of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah; ^cCedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; ^dDepartment of Population Health Sciences, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah; ^eDepartment of Pharmacotherapy, College of Pharmacy, University of Utah, Salt Lake City, Utah; and ^fUCAIR, Department of Radiology and Imaging Sciences, University of Utah, Salt Lake City, Utah. El Dr. Bress ha contado con el apoyo de la subvención 1K01HL133468-01 del *National Heart, Lung, and Blood Institute*; y ha recibido apoyo para investigación de Novartis no relacionado con el presente proyecto. El Dr. Han recibió financiación para investigación de St Jude Medical y Boston Scientific. El Dr. Chelu ha recibido financiación para investigación de Wavelet Health, Biotronik, Medtronic y Boston Scientific. El Sr. Morris tiene intereses en la propiedad de Marrek Inc. El Dr. Kholmovski ha sido consultor y tiene intereses en la propiedad de Marrek, Inc. El Dr. Marrouche tiene intereses en la propiedad de Marrek, Inc. y Cardiac Designs; ha realizado investigación bajo contrato para Biosense Webster, Medtronic, St. Jude, Biotronik y Boston Scientific; y ha recibido pagos por consultoría de Biotronik y Preventice. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 26 de abril de 2017; original revisado recibido el 6 de julio de 2017, aceptado el 17 de julio de 2017.

La fibrosis auricular izquierda (AI), un factor que contribuye a la aparición y progresión de la fibrilación auricular (FA), está siendo reconocida de manera creciente como un marcador importante del riesgo de resultados adversos en los pacientes con FA (1–3). Concretamente, la gravedad de la fibrosis AI se asocia a los antecedentes previos de ictus, insuficiencia cardiaca (IC) congestiva, hipertensión y diabetes mellitus (4). Sin embargo, no se ha demostrado todavía una relación temporal directa entre la gravedad de la fibrosis AI y la incidencia de eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE).

El objetivo principal de este estudio fue investigar la asociación de la fibrosis AI, un marcador de la gravedad de la miopatía auricular que subyace en la FA, con el posterior riesgo de MACCE. Nuestra hipótesis fue que, en los pacientes con FA, la fibrosis más grave en la AI podía asociarse a un mayor riesgo de sufrir MACCE.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y ORIGEN DE LOS DATOS. Realizamos un estudio de una cohorte histórica de pacientes con FA, con objeto de evaluar la relación temporal entre la gravedad de la fibrosis AI, definida como la cantidad de realce tardío de gadolinio (RTG) observada en la cardiorensonancia magnética (CRM), y la incidencia de MACCE. La exposición de interés principal, es decir la intensidad del RTG en la AI, se clasificó según los criterios de estadios de Utah que se han descrito con anterioridad (5). La fecha de realización de la CRM con RTG se tomó como fecha índice del estudio. El criterio de valoración principal del estudio fue la incidencia de la combinación de MACCE, definidos como: 1) ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT); 2) infarto de miocardio (IM); 3) descompensación aguda de IC; o 4) muerte cardiovascular. Se examinaron también por separado cada uno de los componentes de la combinación de MACCE. Por último, evaluamos la incidencia de mortalidad por cualquier causa. Se realizó una observación de los pacientes durante un periodo de hasta 5 años a partir del momento de la CRM con RTG y hasta la aparición de uno de los parámetros de valoración de interés, la muerte, el último contacto con el paciente dentro del sistema de salud, o el día 30 de setiembre de 2015, lo que sucediera antes. Optamos por censurar para el análisis a los pacientes que no sufrieron ningún evento de interés durante el seguimiento en la fecha de su último contacto dentro del sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah, con objeto de asegurar que cada paciente continuara teniendo interacciones clínicas dentro del sistema de asistencia sanitaria a lo largo de la totalidad del periodo de riesgo. Con ello se reducía al mínimo el riesgo de clasificación errónea como falso negativo de los resultados de-

bido a que los pacientes se trasladaran a otro estado.

Utilizamos un vínculo cruzado de datos de salud de 3 orígenes para crear la cohorte de estudio final para el análisis. En primer lugar, se identificaron los pacientes con FA y con una cuantificación de la intensidad del RTG de la AI mediante una CRM a partir de la base de datos de investigación AFib de la Universidad de Utah. Esta base de datos de investigación es un registro clínico de pacientes con FA en los que se dispone de una cuantificación de la intensidad del RTG de la AI (tal como se describe detalladamente más abajo). A continuación, utilizamos identificadores únicos de los registros médicos para crear enlaces cruzados de los pacientes identificados con la historia clínica electrónica completa y con los datos administrativos incluidos en el sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah. Por último, utilizamos los vínculos de datos existentes con la base de datos de población de Utah para determinar el estado vital, incluida la incidencia y la causa de la muerte.

Se ha utilizado la base de datos de investigación AFib que se ha descrito en otras publicaciones (4,6–10). De forma resumida, la base de datos de investigación AFib es una cohorte de pacientes remitidos al centro *Comprehensive Arrhythmia Research and Management* (CARMA) de la Universidad de Utah para el tratamiento clínico de la FA. Esta base de datos es de tipo observacional; en consecuencia, las interacciones con el centro CARMA se producen en función de la necesidad médica. Aunque no se garantizan periodos fijos de interacciones de seguimiento, se siguen varias normas generales, como se indica a continuación. La evaluación inicial de los pacientes remitidos para el tratamiento de la FA incluye un electrocardiograma y una vigilancia de eventos ambulatoria de 7 a 30 días. Los pacientes regresan a la clínica ambulatoria de 4 a 6 semanas después de la visita inicial para una revisión de las opciones de ablación y/o medicación. Los pacientes en los que se inician medicaciones antiarrítmicas acuden a una visita de seguimiento en un plazo de 1 a 3 meses para asegurar la tolerabilidad y el control aceptable de los síntomas. Los pacientes estables con FA que tienen episodios poco frecuentes o que están controlados con medicaciones y sin ablación son evaluados sistemáticamente una vez al año después de la estabilización inicial con medicación. Los pacientes a los que se practica una ablación regresan a la clínica a las 4 a 6 semanas, a los 6 meses y al 1 año de la ablación, y luego una vez al año a partir de entonces. Los pacientes que presentan algún síntoma son visitados en el plazo de una semana para realizar un electrocardiograma y un informe de vigilancia de eventos ambulatoria de 7 a 30 días.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

| |
|--|
| FA , fibrilación auricular |
| IC , intervalo de confianza |
| CRM , cardiorensonancia magnética |
| PRE , puntuación de riesgo de enfermedad |
| IC , insuficiencia cardiaca |
| HR , hazard ratio |
| CIE , Clasificación Internacional de Enfermedades |
| AI , aurícula izquierda |
| RTG , realce tardío de gadolinio |
| MACCE , eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares |
| IM , infarto de miocardio |
| PP , puntuación de propensión |
| AIT , accidente isquémico transitorio |

Los pacientes de la base de datos son identificados como parte de la asistencia clínica ordinaria y a través de la inclusión prospectiva en un ensayo clínico. En la mayoría de los pacientes (89%) se realiza una CRM con RTG. El mantenimiento de la base de datos es realizado de manera regular y sistemática por 3 ayudantes de investigación adecuadamente formados. La recogida de datos y el mantenimiento se realizan predominantemente a través de una revisión retrospectiva de los registros clínicos. Además de los resultados de la CRM, la base de datos contiene también una información detallada respecto al tipo, tiempo de evolución y tratamiento de la FA, resultados ecocardiográficos y características y resultados de la ablación con catéter. Se recogen los datos de los pacientes en cada visita o intervención realizada en la clínica cardiovascular o en el servicio de diagnóstico por la imagen cardíaco o el laboratorio de electrofisiología.

PACIENTES DEL ESTUDIO. Todos los pacientes de edad igual o superior a 18 años en el momento de la CRM con RTG, con un diagnóstico previo de FA entre enero de 2007 y junio de 2015 fueron considerados potencialmente aptos para la inclusión. Se obtuvo una historia clínica basal que incluía las comorbilidades y el uso reciente de asistencia de salud, a partir de los registros administrativos y basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades-Novena Revisión-Modificación Clínica (CIE-9-MC) y los códigos de *Current Procedural Terminology* identificados en el año inmediatamente precedente a la fecha índice (tabla 1 [online](#)). Se excluyeron del estudio a los pacientes con una intensidad del RTG no cuantificable (imagen de CRM con RTG de mala calidad o CRM con RTG no realizada), una ablación por catéter previa o una disponibilidad de seguimiento < 7 días. Dado que era improbable que las hospitalizaciones que se hubieran producido fuera de Utah estuvieran identificadas en los registros médicos del sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah, se excluyeron también los pacientes cuya residencia principal estaba fuera de Utah. Tras identificar el grupo de estudio final, estratificamos la cohorte según el estadio de Utah del RTG de la AI para la comparación (5). El consejo de revisión interno de la Universidad de Utah declaró la exención de autorización de este estudio.

CUANTIFICACIÓN DEL RTG DE LA AI. Todas las exploraciones se realizaron con escáneres Avanto de 1,5 T o Verio de 3 T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania). Se obtuvieron imágenes de CRM con RTG de alta resolución para la evaluación de la intensidad del RTG de la AI con el empleo de secuencias con sincronización de electrocardiografía tridimensionales, con navegación respiratoria, de recuperación de inversión, de recuerdo de gradiente y de pulso de eco, 15 minutos después de la inyección 0,1 mmol/kg de contraste de gadolinio (Mutihance, Bracco Diagnostics Inc., Princeton, New

Jersey). Los parámetros de exploración para la evaluación de la CRM con RTG de la AI a 3 T fueron los siguientes: volumen de imagen axial con campo de visión = 400 × 400 × 110 mm, ángulo de flip = 14°, y tiempo de eco/tiempo de repetición = 3,1/1,4 ms. Los parámetros de exploración para la evaluación de la CRM con RTG de la AI a 1,5 T fueron los siguientes: volumen de imagen axial con campo de visión = 360 × 360 × 100 mm, ángulo de flip = 20°, y tiempo de eco/tiempo de repetición = 5,2/2,4 ms. El tamaño de vóxel fue de 1,25 × 1,25 × 2,5 mm tanto con el escáner de 1,5 T como con el de 3 T.

El pos-procesado de las imágenes de CRM con RTG para evaluar la intensidad del RTG de la AI se realizó con el programa informático Corview (Marrek Inc., Salt Lake City, Utah). La cuantificación de la intensidad del RTG de la AI se obtuvo con el empleo de protocolos de segmentación y cuantificación de la AI, según lo descrito con anterioridad (5,11). De forma resumida, se segmentaron manualmente los volúmenes de la pared de la AI con el empleo de la substracción de la segmentación epicárdica y endocárdica, y se corrigieron manualmente para excluir la válvula mitral y las venas pulmonares. La segmentación final de la AI incluyó la extensión tridimensional tanto de la pared de la AI como de los antros de las venas pulmonares. La intensidad del RTG de la AI se cuantificó con el empleo de un algoritmo basado en un umbral (5,11). Se calculó el número de vóxels de la segmentación de la pared de la AI con valores superiores al umbral dividido por el número total de vóxels de la segmentación de la pared de la AI, para obtener el porcentaje de RTG de la AI. Se clasificó la intensidad del RTG de la AI basándose en los estadios de Utah (I a IV) descritos con anterioridad (5) ([figura 1](#)).

PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN.

La variable de valoración principal fue la aparición de MACCE >7 días después de la fecha índice. Para identificar la aparición de MACCE, realizamos un cruce de las referencias de los pacientes de la cohorte final con los registros de alta de hospitalización de la Universidad de Utah, utilizando un identificador único de la historia clínica. Se incluyeron en el análisis los eventos tanto mortales como no mortales. El ictus o el AIT se definieron mediante los diagnósticos de alta de la CIE-9-MC de los códigos 433.xx, 434.xx o 436.xx (ictus isquémico) y 435.xx (AIT). El ictus hemorrágico no se incluyó en nuestra definición. El IM se definió mediante el diagnóstico de la CIE-9-MC del código 410.xx, excluyendo el 410.x2, que corresponde a un episodio posterior de asistencia. La descompensación aguda de la IC se definió mediante el diagnóstico de la CIE-9-MC del código 428.xx, excluyendo el 428.x2, que corresponde a la IC crónica. Se incluyeron los casos de IC de nuevo inicio y los de exacerbación de una IC ya existente. Se determinó la aparición y la causa de la muerte mediante los certificados de defunción

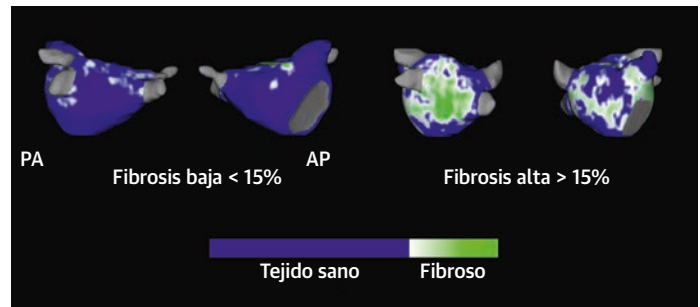
obtenidos de la base de datos de población de Utah. Se utilizó el código de la CIE-10 en cualquier posición del certificado de defunción que empezara por "I" para definir la causa de la muerte cardiovascular.

AJUSTE RESPECTO A LOS FACTORES DE CONFUSIÓN. El ajuste para los factores de confusión con el empleo de estrategias de regresión multivariadas requería como mínimo de 8 a 10 MACCE por cada variable introducida en el modelo, para evitar estimaciones sesgadas del efecto (12). Con objeto de permitir un número de factores de confusión superior al que sería posible con un modelo multivariada, utilizamos los métodos de puntuación de riesgo de enfermedad (PRE) y de puntuación de propensión (PP) (13). Los métodos de PRE y PP son enfoques complementarios de ajuste del modelo que tienen como objetivo equilibrar las diferencias entre los grupos en cuanto al riesgo del resultado (PRE) o la probabilidad de la exposición (PP) mediante la creación de variables de resumen que están condicionadas a las características medidas en los pacientes.

Optamos por un enfoque no limitado para la selección de las variables para el modelo, según lo descrito por Glynn *et al.* (14). Las comorbilidades incluidas en el modelo fueron los componentes de las puntuaciones CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, así como otras características que se consideran clínicamente relevantes. Todas las variables se identificaron en el periodo pre-índice y los modelos finales incluyeron los siguientes factores: edad (como variable continua), sexo, antecedentes de tabaquismo, ictus isquémico o AIT previos, IC, diabetes mellitus, hipertensión, IM previo, enfermedad coronaria, tipo de FA (paroxística frente a persistente), FA valvular, enfermedad renal crónica, disfunción hepática, tromboembolismo venoso previo, hemorragia mayor previa, año de realización de la CRM con RTG y uso de un anticoagulante oral, inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina o antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueante, fármaco antiarrítmico de clase I o III, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, ácido acetilsalicílico o estatinas.

Estratificación según la PRE. Se calculó una PRE de resumen de cada parámetro de interés. Se estimó cada puntuación en el grupo de estudio completo con un análisis de regresión logística de los efectos de las variables antes enumeradas sobre el resultado de interés. Esto predecía la probabilidad de presentar el resultado de interés durante el seguimiento del estudio. A continuación se multiplicaron los coeficientes de regresión de este modelo por las características individuales de los pacientes, excepto el estadio de Utah, que se fijó en un estadio I (intensidad más baja del RTG de la AI) para todos los participantes. La PRE es la suma de estos productos. Las puntuaciones de PRE se clasificaron en quintiles, de manera que el 1 corresponde al riesgo más bajo de la cohorte.

FIGURA 1 Fibrosis tisular en la AI según lo indicado por las exploraciones de CRM con RTG tridimensionales



Se presentan los ejemplos de 2 pacientes. Se muestra la pared normal de la AI en azul, los cambios fibrosos en verde y blanco, y las venas pulmonares y la válvula mitral en gris. AP = proyección anteroposterior; CRM = cardi resonancia magnética; AI = aurícula izquierda; RTG = realce tardío de gadolinio; PA = proyección posteroanterior.

te. Cada análisis se ajustó mediante la estratificación según los quintiles de la PRE.

PP con ponderaciones emparejadas. Calculamos también una serie de 3 PP (estadio de Utah II frente a estadio de Utah I; estadio de Utah III frente a estadio de Utah I; estadio de Utah IV frente a estadio de Utah I) basadas en 3 modelos de regresión logística distintos con el estadio de Utah como variable dependiente e incluyendo las covariables antes descritas como predictores. Las PP se aplicaron en nuestro análisis con el método de ponderaciones emparejadas (15). Este método, que proporciona un análogo ponderado de los emparejamientos de PP, asegura que todos los factores de confusión medidos incluidos en el modelo de ponderación estén equilibrados en los grupos de tratamiento tras la ponderación, y reduce al mínimo el riesgo de sesgo de selección.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Estadística de resumen y características demográficas Se calculó la estadística descriptiva de las características de los pacientes en la situación basal de forma global y tras la estratificación según el estadio de Utah. Se calcularon las tendencias en los diversos estadios de Utah mediante la modelización de los estadios de Utah del RTG de la AI como variable ordinal. Se utilizó una regresión lineal para las variables continuas y una regresión logística o logística multinomial para las variables discretas. Se presentaron también las características de los pacientes estratificadas según la aparición de MACCE en el periodo de observación. Se utilizaron pruebas de t de Student para muestras independientes o pruebas de asociación de χ^2 para comparar medias o proporciones, respectivamente. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Realizamos todos los análisis con el empleo del programa Stata/SE, versión 14.1 (StataCorp, College Station, Texas).

Incidencia de MACCE. Se determinaron las tasas de incidencia de todos los parámetros de valoración en forma de eventos por 1000 años, con los intervalos de confianza (IC) del 95% asociados. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular la incidencia acumulativa de cada parámetro de valoración según el estadio de Utah. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de *hazard ratios* (HR) estratificados con la PRE o ponderados con la PP para cada criterio de valoración asociado al estadio de Utah, tomando el estadio I como grupo de referencia. Se examinaron los gráficos de residuos de Schoenfeld y de $\log(-\log[\text{supervivencia}])$ para verificar que no se violaba la asunción de riesgos proporcionales. Además, se utilizaron *splines* cúbicos restringidos con 4 nudos para evaluar la forma de la relación del riesgo de los parámetros de valoración de interés con la intensidad del RTG de la AI como variable continua.

Sensibilidad. Realizamos 2 análisis de sensibilidad para evaluar la estabilidad de los resultados del estudio frente a posibles causas de sesgo. En primer lugar, dado que se sabe que la intensidad del RTG de la AI predice de manera potente el éxito de las intervenciones de ablación con catéter que modifican el riesgo de MACCE (5), repetimos todos los análisis en los que se censuró para el análisis a los pacientes en los que se realizó una ablación con catéter en el momento de la intervención. En segundo lugar, repetimos todos los análisis con la exclusión de los pacientes con antecedentes del evento de valoración de interés, con objeto de evaluar la influencia del RTG de la AI en los resultados en una cohorte de incidencia.

RESULTADOS

En total, se incluyeron 1228 pacientes en el análisis principal. Las características de los pacientes del estudio según el estadio de intensidad del RTG de la AI se presentan en la **tabla 1**. La mayor parte de los pacientes presentaron una intensidad del RTG de la AI baja (estadio I: 34,5%; estadio II: 41,4%; estadio III: 19,1%; estadio IV: 4,9%). La mayor edad y el sexo femenino se asociaron a la presencia de un estadio de Utah IV, mientras que los pacientes con FA paroxística tenían una mayor probabilidad de encontrarse en el estadio de Utah I. Además, los valores más altos de la media y la mediana de las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc se asociaron a un estadio de Utah superior. En la **tabla 2 online** se presentan las características basales de los pacientes estratificados según la aparición de MACCE durante el seguimiento. Los pacientes de mayor edad, los que tenían una FA persistente o permanente y los que tenían puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc de ≥ 3 tenían una mayor probabilidad de presentar un evento de la variable de valoración principal. Todas las características de los pacientes medidas estaban bien igualadas tras el ajuste (**figura 1 online**).

Durante el seguimiento de 5 años, un total de 202 (16,4%) pacientes presentaron algún MACCE (62 sufrieron un ictus o un AIT, 42 un IM, 154 un episodio de descompensación aguda de la IC, y 38 fallecieron por causas cardiovasculares). La mediana de seguimiento fue de 2,8 años (máximo 5 años). Las tasas de incidencia sin ajustar de MACCE y de cada uno de sus componentes fueron progresivamente mayores a medida que aumentaba el RTG de la AI (**tabla 2**). Estas relaciones fueron estadísticamente significativas para los parámetros de valoración de MACCE, ictus o AIT e IC. Hubo una tendencia a la significación tanto para el IM ($p = 0,056$) como para la mortalidad cardiovascular ($p = 0,079$). En comparación con los pacientes con un RTG de la AI de un estadio de Utah I, los pacientes con una intensidad de estadio IV presentaron un aumento del 67% en el riesgo de MACCE (HR: 1,67; IC del 95%: 1,01 a 2,76) y un aumento de casi 4 veces del riesgo de ictus o AIT (HR: 3,94; IC del 95%: 1,72 a 8,98) en el análisis estratificado de PRE. Sin embargo, tan solo la tendencia lineal en los diversos estadios de Utah para el ictus o el AIT continuó siendo estadísticamente significativa tras el ajuste según la estratificación de PRE. Los valores de HR para el riesgo de IM, IC y muerte cardiovascular en el análisis ajustado según la PRE no alcanzaron significación estadística al evaluar las tendencias lineales en los diversos estadios de Utah o al comparar la intensidad del estadio IV con la del estadio I. Los resultados fueron cualitativamente similares, con independencia de que se utilizara un enfoque de modelización con ajuste de los factores de confusión mediante PP o PRE, para todos los parámetros de valoración excepto el ictus o AIT. La HR asociada al riesgo de ictus o AIT en los pacientes con una intensidad de estadio IV frente a la de estadio I fue 3 veces mayor al utilizar una estrategia de PP (HR: 9,54; IC del 95%: 3,21 a 28,37) a diferencia de la estrategia de PRE. Con ambos enfoques del análisis, el riesgo fue significativamente más alto en los pacientes en estadio IV. Los gráficos de incidencia acumulada de MACCE y de cada uno de sus componentes (**figura 2**) mostraron también un aumento de las tasas de MACCE y de ictus o AIT en la intensidad del RTG de la AI de estadio de Utah IV, en comparación con el estadio I.

La asociación entre la intensidad del RTG de la AI expresada como porcentaje (en vez de mediante el estadio de Utah) y los MACCE, o el ictus o el AIT (con un modelo de variable continua y un ajuste según la estratificación en la PRE) tenía una forma de J, de tal manera que el riesgo más bajo se daba con una intensidad del RTG de la AI de aproximadamente un 10% (**figura 3**). La asociación con el IM, la IC y la muerte cardiovascular que mostraba la intensidad del RTG de la AI no era pronunciada.

Los resultados de los análisis de sensibilidad se presentan en el apéndice *online*. Las estimaciones no se modificaron cualitativamente en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de un evento que correspondiera a los

TABLA 1 Características de los pacientes según el estadio de Utah de la intensidad del RTG de la AI

| | Estadios de Utah del RTG de la AI | | | | Valor de p para la tendencia |
|--|--------------------------------------|---|--|-------------------------------------|------------------------------|
| | Estadio I (<10,0%) n = 424 (34,5) | Estadio II (10,0%-<20,0%) n = 509 (41,4) | Estadio III (20,0%-<30,0%) n = 235 (19,1) | Estadio IV (≥30,0%) n = 60 (4,9) | |
| Edad, años | 60,8 ± 14,5 | 63,5 ± 13,2 | 64,4 ± 13,8 | 68,3 ± 10,6 | < 0,001 |
| Mujeres | 151 (35,6) | 222 (43,6) | 101 (43,0) | 31 (51,7) | 0,021 |
| Tipo de FA | | | | | |
| Paroxística | 229 (54,0) | 291 (57,2) | 122 (51,9) | 9 (15,0) | < 0,001 |
| Persistente o permanente | 113 (26,7) | 139 (27,3) | 87 (37,0) | 46 (76,7) | < 0,001 |
| Desconocido | 82 (19,3) | 79 (15,5) | 26 (11,1) | 5 (8,3) | 0,025 |
| Puntuaciones de riesgo | | | | | |
| CHADS ₂ | | | | | |
| 0 o 1 | 290 (68,4) | 323 (63,5) | 143 (60,9) | 29 (48,3) | 0,002 |
| 2 | 79 (18,6) | 100 (19,6) | 58 (24,7) | 19 (31,7) | 0,01 |
| ≥ 3 | 55 (13,0) | 86 (16,9) | 34 (14,5) | 12 (20,0) | 0,207 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | | | | | |
| 0 o 1 | 202 (47,6) | 186 (36,5) | 78 (33,2) | 12 (20,0) | < 0,001 |
| 2 | 78 (18,4) | 109 (21,4) | 51 (21,7) | 16 (26,7) | 0,135 |
| ≥ 3 | 144 (34,0) | 214 (42,0) | 106 (45,1) | 32 (53,3) | 0,003 |
| HAS-BLED modificada | | | | | |
| 0 o 1 | 249 (58,7) | 268 (52,7) | 129 (54,9) | 29 (48,3) | 0,167 |
| 2 | 109 (25,7) | 149 (29,3) | 67 (28,5) | 17 (28,3) | 0,699 |
| ≥ 3 | 66 (15,6) | 92 (18,1) | 39 (16,6) | 14 (23,3) | 0,170 |
| Antecedentes patológicos | | | | | |
| Ictus/AIT previo | 24 (5,7) | 40 (7,9) | 18 (7,7) | 4 (6,7) | 0,771 |
| IM previo | 37 (8,7) | 49 (9,6) | 33 (14,0) | 4 (6,7) | 0,787 |
| Insuficiencia cardiaca | 59 (13,9) | 98 (19,3) | 50 (21,3) | 16 (26,7) | 0,01 |
| Diabetes mellitus | 59 (13,9) | 84 (16,5) | 51 (21,7) | 7 (11,7) | 0,836 |
| Hipertensión | 206 (48,6) | 269 (52,8) | 119 (50,6) | 35 (58,3) | 0,201 |
| Medicaciones | | | | | |
| Anticoagulante oral | 162 (38,2) | 213 (41,8) | 101 (43,0) | 27 (45,0) | 0,297 |
| IECA o ARA | 42 (9,9) | 60 (11,8) | 32 (13,6) | 10 (16,7) | 0,094 |
| Betabloqueante | 160 (37,7) | 207 (40,7) | 76 (32,3) | 25 (41,7) | 0,877 |
| FAA de clase I | 32 (7,5) | 43 (8,4) | 17 (7,2) | 1 (1,7) | 0,114 |
| FAA de clase III | 31 (7,3) | 64 (12,6) | 34 (14,5) | 4 (6,7) | 0,935 |

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).
 FAA = fármaco antiarrítmico; IECA = inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad vascular, edad 65 a 74 años, y categoría de sexo; CHADS₂ = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus previo; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, ratio normalizada internacional lábil, ancianos, drogas o alcohol; AI = aurícula izquierda; RTG = realce tardío de gadolinio; IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

diversos componentes de los MACCE (tabla 3 online). En todos los casos, el riesgo asociado al estadio de Utah fue más elevado al limitar el análisis a esta población. Las estimaciones puntuales continuaron siendo también cualitativamente similares al introducir una censura para el análisis estadístico en el momento de la primera ablación, pero los intervalos de confianza fueron mucho más amplios, y ninguno de los parámetros de valoración alcanzó significación estadística (tabla 4 online). Sin embargo, casi la mitad de la población fue tratada con una ablación, con una media de tiempo de 2 meses entre la CRM con RTG y la ablación. En consecuencia, el periodo de seguimiento global (mediana de seguimiento de 0,5 años) y el número de eventos observados durante este análisis fueron mucho menores, lo cual hace que la certi-

dumbre de las estimaciones sea inferior. En el presente análisis, la proporción de pacientes que fueron tratados con ablación por catéter aumentó con los estadios de RTG de la AI (estadio I: 42%; estadio II: 45%; estadio III: 54%; estadio IV: 65%).

DISCUSIÓN

En el presente análisis observacional de pacientes con FA, hubo una asociación intensa y gradual entre la intensidad del RTG de la AI y los MACCE (ilustración central). Las diferencias observadas en los MACCE se debieron principalmente al componente de ictus o AIT de la variable combinada, que fue también el único componente específico de los MACCE que continuó mostrando una asocia-

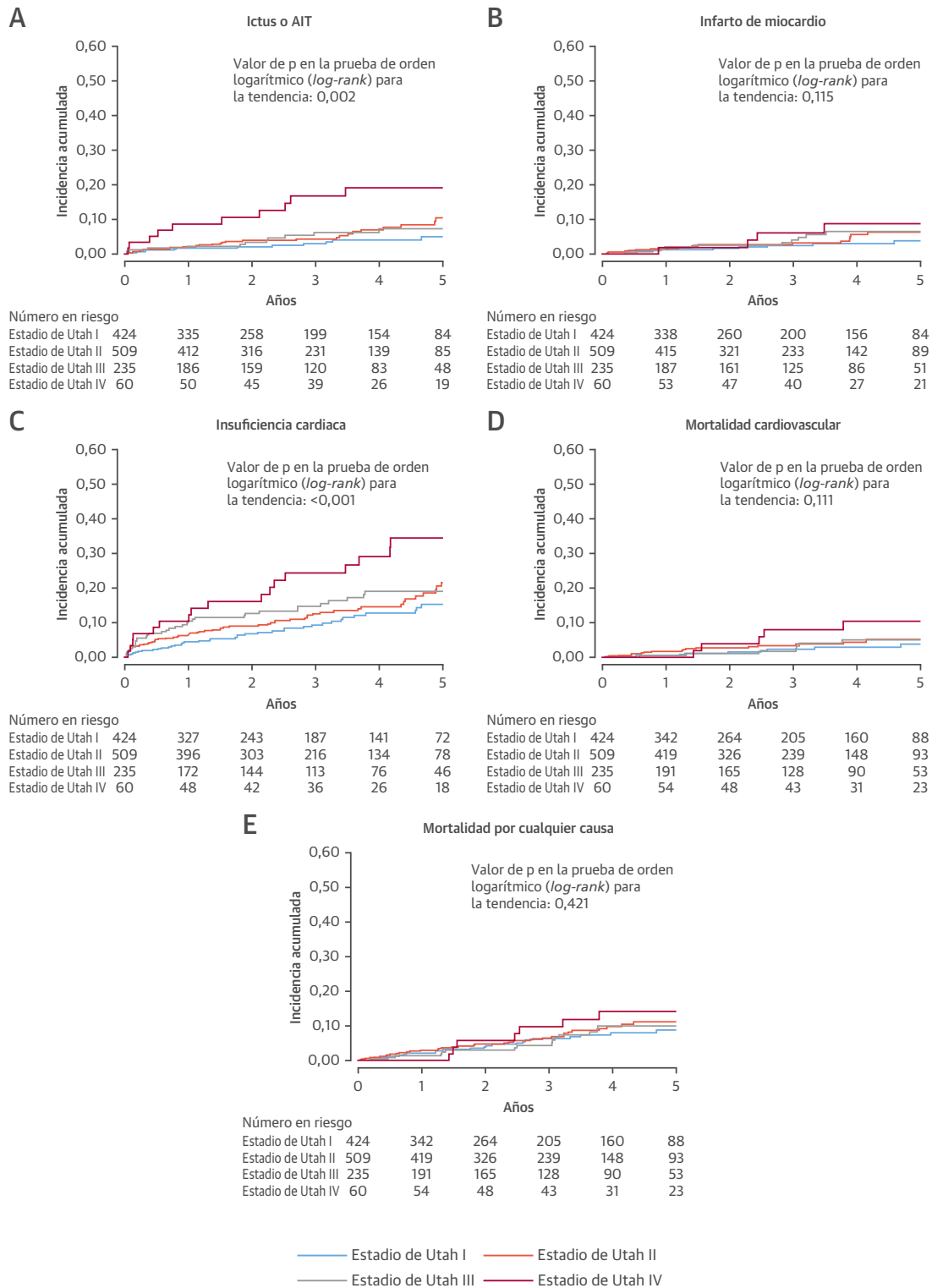
| | Estadios de Utah del RTG de la AI | | | | Valor de p para la tendencia |
|---|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|
| | Estadio I (<10,0%) | Estadio II (10,0%–<20,0%) | Estadio III (20,0%–<30,0%) | Estadio IV (≥30,0%) | |
| MACCE (n = 202) | | | | | |
| Casos | 53 | 86 | 41 | 22 | |
| Tasa de incidencia* (IC del 95%) | 47,5 (36,3–62,1) | 66,4 (53,7–82,0) | 65,9 (48,5–89,5) | 129,2 (85,1–196,3) | < 0,001 |
| HR (IC del 95%) | | | | | |
| Sin ajustar | 1,00 | 1,39 (0,99–1,96) | 1,39 (0,93–2,09) | 2,78 (1,69–4,56) | < 0,001 |
| PRE | 1,00 | 1,20 (0,85–1,69) | 1,06 (0,70–1,59) | 1,67 (1,01–2,76) | 0,074 |
| PP | 1,00 | 1,19 (0,83–1,69) | 0,93 (0,60–1,45) | 1,28 (0,73–2,27) | n. d.† |
| Ictus o AIT (n = 62) | | | | | |
| Casos | 13 | 27 | 12 | 10 | |
| Tasa de incidencia* (IC del 95%) | 10,9 (6,3–18,7) | 19,5 (13,4–28,5) | 17,5 (9,9–30,8) | 49,6 (26,7–92,1) | 0,001 |
| HR (IC del 95%) | | | | | |
| Sin ajustar | 1,00 | 1,8 (0,93–3,48) | 1,61 (0,73–3,52) | 4,63 (2,03–10,57) | < 0,001 |
| PRE | 1,00 | 1,56 (0,80–3,02) | 1,16 (0,53–2,55) | 3,94 (1,72–8,98) | 0,004 |
| PP | 1,00 | 1,73 (0,87–3,47) | 1,43 (0,60–3,40) | 9,54 (3,21–28,37) | n. d.† |
| Infarto de miocardio (n = 42) | | | | | |
| Casos | 10 | 18 | 10 | 4 | |
| Tasa de incidencia* (IC del 95%) | 8,3 (4,5–15,4) | 12,9 (8,1–20,4) | 14,3 (7,7–26,5) | 19 (7,1–50,5) | 0,056 |
| HR (IC del 95%) | | | | | |
| Sin ajustar | 1,00 | 1,56 (0,72–3,38) | 1,72 (0,72–4,14) | 2,31 (0,72–7,36) | 0,152 |
| PRE | 1,00 | 1,33 (0,61–2,90) | 1,24 (0,52–3,00) | 1,47 (0,46–4,70) | 0,551 |
| PP | 1,00 | 1,37 (0,62–3,06) | 1,19 (0,46–3,10) | 1,69 (0,45–6,41) | n. d.† |
| Insuficiencia cardiaca (n = 154) | | | | | |
| Casos | 39 | 63 | 35 | 17 | |
| Tasa de incidencia* (IC del 95%) | 34,1 (24,9–46,6) | 47,6 (37,2–61) | 54,8 (39,4–76,4) | 90,2 (56,1–145,1) | 0,002 |
| HR (IC del 95%) | | | | | |
| Sin ajustar | 1,00 | 1,39 (0,94–2,08) | 1,61 (1,02–2,54) | 2,73 (1,54–4,82) | < 0,001 |
| PRE | 1,00 | 1,12 (0,75–1,67) | 1,09 (0,69–1,72) | 1,30 (0,73–2,31) | 0,403 |
| PP | 1,00 | 1,15 (0,76–1,73) | 1,03 (0,63–1,67) | 1,02 (0,54–1,92) | n. d.† |
| Muerte cardiovascular (n = 38) | | | | | |
| Casos | 9 | 17 | 7 | 5 | |
| Tasa de incidencia* (IC del 95%) | 7,4 (3,8–14,1) | 12 (7,4–19,2) | 9,8 (4,7–20,5) | 22,7 (9,4–54,5) | 0,079 |
| HR (IC del 95%) | | | | | |
| Sin ajustar | 1,00 | 1,62 (0,72–3,63) | 1,33 (0,50–3,58) | 3,09 (1,03–9,22) | 0,066 |
| PRE | 1,00 | 1,53 (0,68–3,43) | 0,96 (0,36–2,59) | 2,00 (0,67–6,00) | 0,352 |
| PP | 1,00 | 1,33 (0,58–3,05) | 0,67 (0,23–1,95) | 2,07 (0,59–7,23) | n. d.† |

Los valores corresponden a n, salvo que se indique lo contrario. * Por 1000 años-persona. † Dado que el análisis por puntuación de propensión se realizó con el empleo de 3 modelos diferentes, no pudimos calcular un valor de p para la tendencia en los diversos estadios de Utah.
IC = intervalo de confianza; PRE = puntuación de riesgo de enfermedad; HR = *hazard ratio*; MACCE = eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares; PP = puntuación de propensión; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

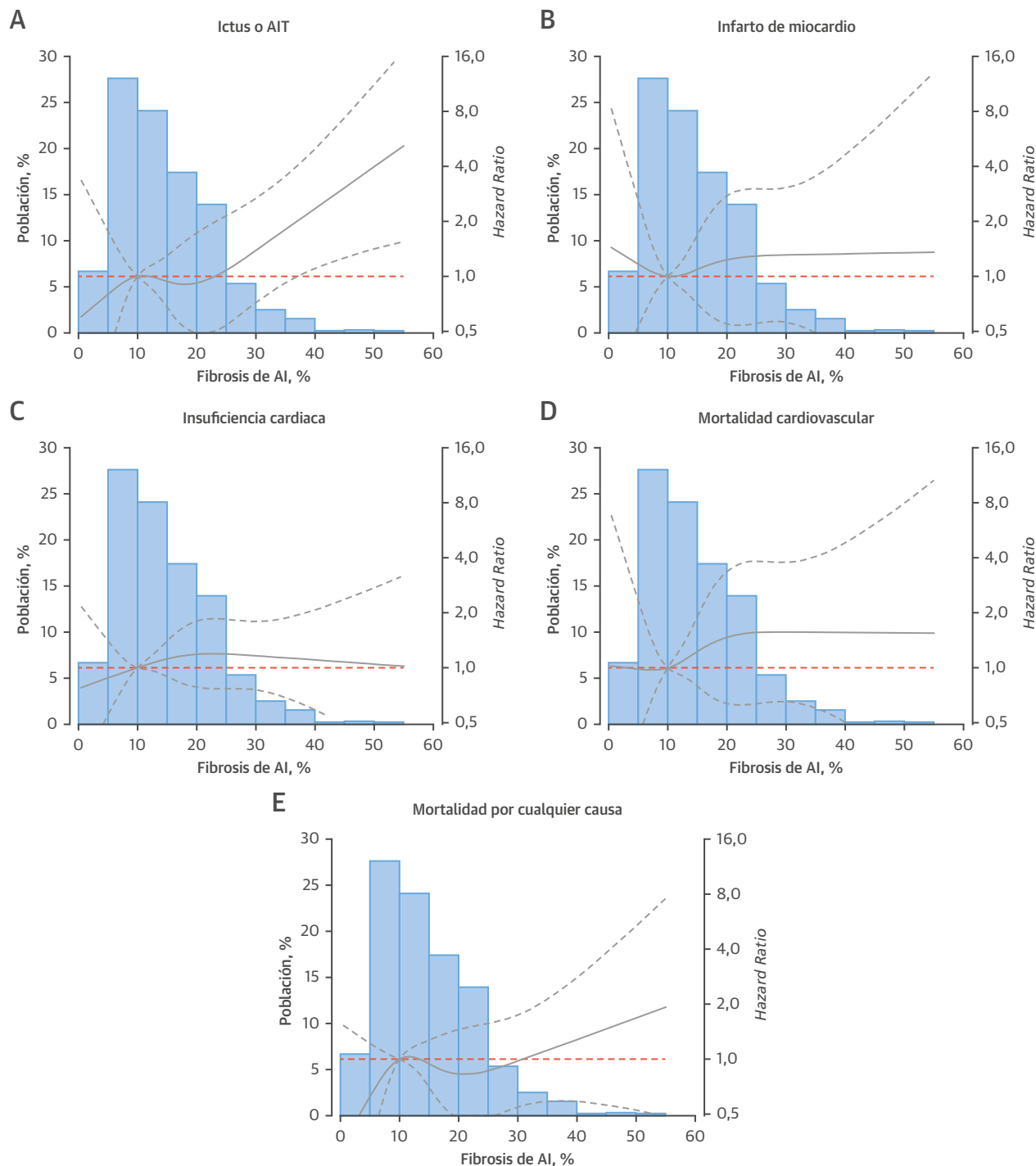
ción significativa con el RTG de la AI tras el ajuste por PRE o por PP. Tanto el IM como la IC y la muerte cardiovascular mostraron un riesgo numéricamente superior con el aumento de la intensidad del RTG de la AI, pero esos aumentos no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados se suman al conjunto cada vez más amplio de evidencias que sugieren que la miocardiopatía auricular, cuantificada con la intensidad del RTG de la AI, en vez de con el ritmo de FA, podría ser un desencadenante fisiológico asociado a secuelas adversas de la FA (16).

Parece claro que la FA muestra una asociación intensa con un aumento del riesgo de ictus isquémico o de eventos tromboembólicos; los conocimientos convencionales y algunos datos sugieren que se trata de una relación causal (17–20). Sin embargo, hay algunas observaciones contradictorias respecto a la relación temporal de la FA y la actividad tromboembólica que contradicen este dogma (21,22). Por ejemplo, al comparar la estrategia de control de la frecuencia de la FA con la de control del ritmo, Van Gelder *et al.* (23) observaron que los pacientes del

FIGURA 2 Incidencia acumulada de cada parámetro de valoración, según el estadio de Utah de la intensidad del RTG de la AI

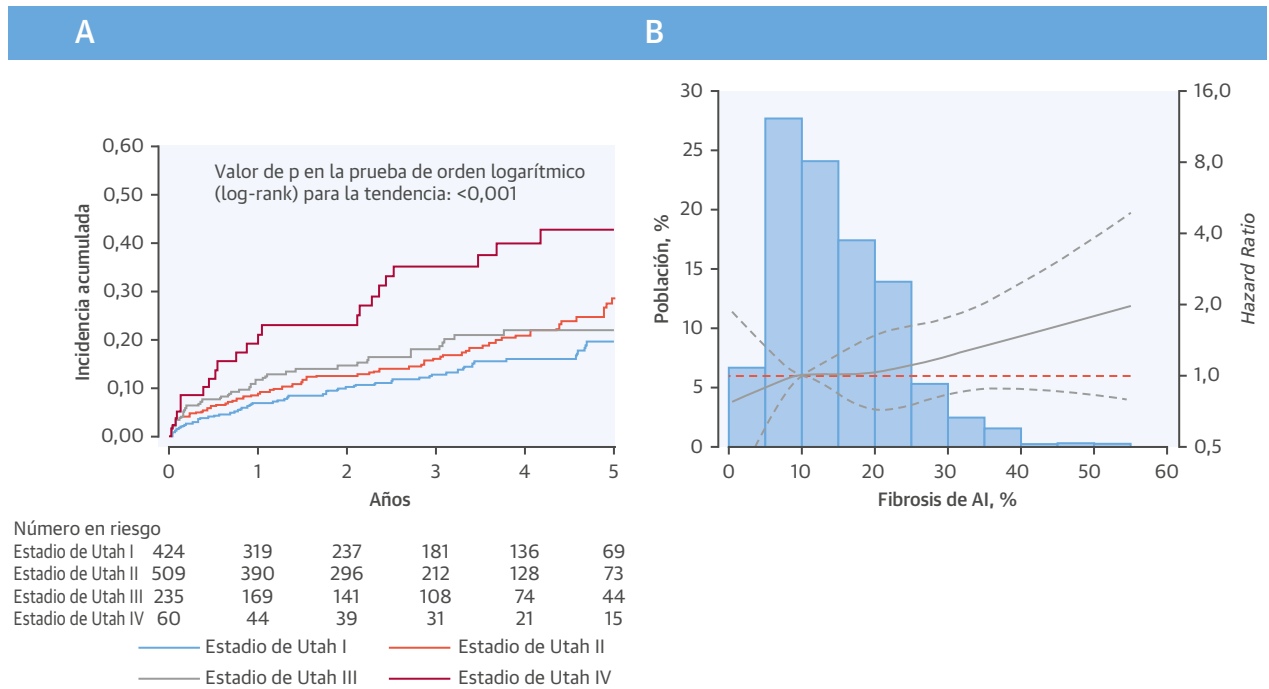


Se indica el valor de p en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) sin ajustar para la tendencia en los diversos estadios de Utah. (A) Ictus o AIT. (B) Infarto de miocardio. (C) Insuficiencia cardíaca. (D) Mortalidad cardiovascular. (E) Mortalidad por cualquier causa. AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la Figura 1.

FIGURA 3 Valores de HR de cada parámetro de valoración asociados a la intensidad del RTG de la AI expresada como porcentaje

La **línea continua** de cada figura indica la HR, y las **líneas a trazos** corresponden a los intervalos de confianza del 95%. La **línea de referencia naranja** corresponde a una HR de 1,0, es decir una diferencia nula. Los datos se obtuvieron con el empleo de *splines* cúbicos restringidos y se ajustaron con el empleo de una estratificación por quintiles de la puntuación de riesgo de enfermedad calculada. **(A)** Ictus o AIT. **(B)** Infarto de miocardio. **(C)** Insuficiencia cardiaca. **(D)** Mortalidad cardiovascular. **(E)** Mortalidad por cualquier causa. HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las **figuras 1 y 2**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Riesgo de MACCE asociado al estadio de Utah de la intensidad de realce con gadolinio de la aurícula izquierda



King, J.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1311-21.

(A) Curva de tiempo hasta el evento de Kaplan-Meier del porcentaje acumulado de pacientes con eventos adversos mayores cardiovasculares o cerebrovasculares (MACCE) (la combinación de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o muerte cardiovascular). (B) Gráfico de splines cúbicos para la hazard ratio de los MACCE asociados a la intensidad del realce tardío de gadolinio de la aurícula izquierda (AI), expresado en porcentaje.

grupo de estrategia de control del ritmo continuaban presentando un riesgo de eventos cardiovasculares a pesar de que se mantuviera un ritmo sinusal. Además, este riesgo fue similar con independencia de que se mantuviera el ritmo sinusal o reapareciera la FA (23). Estos datos son más fáciles de interpretar cuando se examinan a la luz del paradigma de la intensidad del RTG de la AI como factor de riesgo independiente para el ictus, en vez de en función del ritmo de FA únicamente (16,24).

En dos estudios previos realizados con el mismo registro clínico que se ha utilizado aquí se ha intentado medir la asociación entre la intensidad del RTG de la AI y el riesgo de ictus. En primer lugar, Daccarett et al. (4) demostraron que los pacientes con un RTG de la AI más intenso tenían una probabilidad significativamente superior de tener antecedentes de ictus. De igual modo, Akoum et al. (6) demostraron que los pacientes con un trombo o con un contraste ecocardiográfico espontáneo identificado en la ecocardiografía transesofágica tenían un RTG de la AI significativamente más intenso que los pacientes con resultados normales. Considerados conjuntamente, estos estudios aportaron una evidencia cuantitativa que indicaba que la fisiopatología y el riesgo de ictus en la FA po-

drían estar asociados a la intensidad del RTG de la AI. Sin embargo, ambos estudios tuvieron la limitación del pequeño tamaño muestral y del diseño transversal, lo cual debilitaba la fiabilidad de las conclusiones extraídas a partir de los resultados obtenidos. El estudio de Daccarett et al. (4), que fue el que mostró una asociación más estrecha entre la intensidad del RTG de la AI y el riesgo de ictus, tuvo como limitación importante que la evaluación del RTG de la AI se realizó después del ictus, con un periodo medio de tiempo entre el ictus y la CRM de cerca de 2 años. Nuestro estudio ha permitido superar muchas de las limitaciones clave de los trabajos anteriores, a saber: 1) incluyó un tamaño muestral relativamente grande; 2) evaluó la intensidad del RTG de la AI antes de determinar los parámetros de valoración de interés; y 3) utilizó un periodo de seguimiento relativamente prolongado.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio de cohorte en el que se comparó la incidencia de MACCE en pacientes con FA, con una estratificación según el grado de intensidad del RTG en la AI. En consecuencia, pudimos establecer una relación temporal y directa por cuanto la miopatía de la AI se producía en primer lugar y podría haber predispuesto a los pacientes

a presentar un riesgo elevado de MACCE. Otro punto fuerte de nuestro estudio fueron los diversos análisis de sensibilidad que se realizaron para determinar la estabilidad de las asociaciones observadas respecto a las asunciones utilizadas para el análisis. Dado que el RTG de la AI muestra una asociación significativa con muchos factores de riesgo para los MACCE que podrían introducir una confusión o explicar la relación entre el RTG de la AI y los MACCE, modificamos nuestro enfoque para el ajuste por los factores de confusión utilizando técnicas de PRE y de PP. También modificamos el enfoque del seguimiento, aplicando una censura de los pacientes para el análisis en el momento de la primera ablación por catéter. Por último, modificamos nuestros criterios de exclusión, descartando los pacientes con antecedentes del parámetro de valoración de interés, con objeto de identificar los casos incidentes. La asociación entre la intensidad del RTG de la AI y los MACCE continuó siendo significativa tras realizar estos análisis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El estudio fue observacional y retrospectivo. En consecuencia, los efectos observados se limitaron a asociaciones, ya que no fue posible determinar la causalidad dada la posible existencia de factores de confusión no medidos. Además, podría haber errores de clasificación, tanto si los eventos del parámetro de valoración se presentaran inadvertidamente como si no se presentaran. Concretamente, los resultados de este análisis se basaron en los códigos de diagnósticos de alta de la hospitalización según la CIE-9. La infranotificación de eventos de los parámetros de valoración a causa de hospitalizaciones fuera del sistema fue una limitación inherente a la investigación de los eventos urgentes al utilizar un solo sistema de asistencia sanitaria. Redujimos al mínimo esta limitación mediante la exclusión de los pacientes que era improbable que acudieran al sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah durante un evento urgente (es decir, pacientes cuya residencia principal estaba fuera de Utah). Además, no había ninguna razón para suponer que las tasas de hospitalizaciones fuera del sistema se produjeran de manera diferente en los distintos grupos de RTG de la AI. La gravedad de la FA y el riesgo basal de MACCE se asociaron a la intensidad del RTG en la AI y, a pesar del empleo de métodos estadísticos robustos, había un riesgo de que las observaciones realizadas fueran causadas por factores de confusión no medidos. No ajustamos los valores de *p* de nuestras variables de valoración secundarias (es decir, los diversos componentes de la combinación de MACCE y la mortalidad) para la multiplicidad de comparaciones. En consecuencia, los resultados de esas comparaciones fueron de carácter exploratorio y deberán confirmarse en una cohorte de pacientes independiente. Por último, el carácter unicéntrico del presente

estudio y el hecho de que no todos los centros que tratan la FA realizan CRM con RTG o cuantifican la miopatía de la AI, limitan la posibilidad de extrapolación de nuestros resultados a otros contextos o sistemas.

CONCLUSIONES

En esta cohorte observacional de pacientes con FA, un RTG de la AI más intenso se asoció a un aumento del riesgo de MACCE, en especial del ictus o el AIT. Este estudio se suma al conjunto creciente de evidencias existentes sobre la importancia pronóstica de la AI como factor de riesgo para los resultados adversos en la FA. Serán necesarios futuros estudios longitudinales para determinar la naturaleza de la progresión del RTG de la AI, identificar tratamientos que atenúen o reviertan la progresión, y determinar si la reversión del RTG de la AI reduce el riesgo. La identificación de estas relaciones podría tener consecuencias importantes en la práctica clínica.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias al Center for Clinical and Translational Science (CCTS) de la Universidad de Utah (financiado por los Clinical and Translational Science Awards del NIH), al Pedigree and Population Resource, Servicios de Tecnología de la Información de la Universidad de Utah, y Biomedical Informatics Core por la creación del Índice Maestro de Temas entre la base de datos poblacional de Utah, el Health Sciences Center de la Universidad de Utah y Intermountain Health Care. Los datos preliminares de este proyecto se presentaron en forma de póster en el congreso científico de 2015 de la American Heart Association.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Nassir F. Marrouche, CARMA Center, Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Center, 30 North 1900 East, Suite 4A100 SOM, Salt Lake City, Utah 84132. Correo electrónico: nassir.marrouche@hsc.utah.edu.

PERSPECTIVAS

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

En los pacientes con FA, el riesgo de MACCE, en especial de ictus isquémico, se asocia a la gravedad del remodelado estructural de la AI evaluado con el RTG en la CRM.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si el RTG puede mejorar la estratificación del riesgo y orientar el uso del tratamiento antitrombótico en los pacientes con FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaita F, Blandino A. Atrial fibrillation. Left atrial fibrosis: a promising stroke risk factor? *Nat Rev Cardiol* 2011;8:307-8.
2. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation: identifying the arrhythmogenic and thrombogenic substrate. *Circulation* 2015;132:278-91.
3. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial LGE: a risk stratifier for atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:155-60.
4. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:831-8.
5. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498-506.
6. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011;22:16-22.
7. Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, et al. Magnetic resonance imaging-confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2010;21:126-32.
8. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:249-59.
9. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by pre-ablation delayed enhancement of left atrium by MRI. *Am Heart J* 2010;160:877-84.
10. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010;7:1475-81.
11. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-67.
12. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2008;167: 523-9; discussion 530-1.
13. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2011;174: 613-20.
14. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:253-9.
15. Li L, Greene T. A weighting analogue to pair matching in propensity score analysis. *Int J Biostat* 2013;9:215-34.
16. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr., Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol* 2015;11:323-31.
17. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
18. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al., AS-SERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366: 120-9.
19. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281-7a.
20. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al., ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288-96.
21. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., AS-SERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
22. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al., IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015;36: 1660-8.
23. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al., Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
24. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:14-9.

PALABRAS CLAVE arritmia, miocardiopatía, MACCE, ictus

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

La fibrosis auricular es un predictor de ictus en pacientes con fibrilación auricular

Helena Martínez-Sellés^a, María Jesús Valero^b, Manuel Martínez-Sellés^{a,b,c}

“Al cabo de tantos años como ha que duermo en el silencio del olvido, salgo ahora”

Miguel de Cervantes,
El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha

La alta prevalencia de fibrosis auricular en estudios autópsicos de pacientes con miocardiopatía dilatada se objetivó ya en 1995 (1). En 2002, por primera vez se mostró que la fibrosis auricular detectada en biopsias intraoperatorias era un sustrato fisiopatológico para la fibrilación auricular (2). No solo eso, sino que los resultados de ese estudio respaldaron la relación de la duración de la onda P con la fibrosis auricular y mostraron que la anchura de la onda P era predictor de fibrilación auricular. Sin embargo, la ausencia de técnicas diagnósticas no invasivas que permitieran estudiar, de forma fiable, la fibrosis auricular, hizo que esta cayera en el olvido. En el año 2009 el grupo de Marrouche mostró la posibilidad de detectar y cuantificar fibrosis auricular midiendo con resonancia el realce tardío de gadolinio (3). El estudio de la fibrosis auricular mediante resonancia magnética es dificultoso y no está estandarizado, lo que conlleva que muchas de las publicaciones sobre este tema provengan de ese mismo grupo. Pese a ello, ya se ha demostrado que la fibrosis de la aurícula izquierda es predictor del éxito de ablación de la fibrilación auricular y se ha asociado con antecedentes de ictus, hipertensión e insuficiencia cardíaca (4,5).

En este contexto el nuevo trabajo del grupo de Marrouche (6) es particularmente significativo. Los autores, en un estudio de cohortes retrospectivo de 1228 pacientes con fibrilación auricular, que presentaron 62 ictus/accidentes isquémicos transitorios durante el seguimiento, mostraron que los pacientes con grado de Utah IV de fibrosis auricular izquierda tenían un riesgo de ictus cuatro veces superior a aquellos de grado I (*hazard ratio*: 3,9; intervalo de confianza del 95%: 1,7 a 9,0). Este trabajo muestra que, en lo que se refiere al riesgo de ictus, no todas las fibrilaciones auriculares o, mejor, no todas las

aurículas izquierdas de los pacientes que tienen fibrilación auricular, son iguales. Además, el estudio encontró una clara asociación del índice CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo) con el grado de fibrosis auricular, aunque el incremento del riesgo de padecer un ictus asociado a la fibrosis auricular izquierda era independiente de esta asociación.

Los autores cuestionan la relación causal fibrilación auricular-ictus, apoyándose en estudios con dispositivos de monitorización cardíaca continuada (registros de implante subcutáneo, marcapasos y desfibriladores) en los que no se ha visto una relación temporal entre los episodios de fibrilación auricular paroxística y los accidentes cerebrovasculares (7-12). A esto se une el hecho de que el riesgo de ictus persista incluso en los pacientes en los que, con una estrategia de control de ritmo, se consigue mantener en ritmo sinusal (13). Este es el motivo por el que se sigue recomendando mantener a estos pacientes con un tratamiento anticoagulante. Además, y esto creemos que es particularmente importante, al demostrar que la fibrosis auricular es un predictor de ictus en pacientes con fibrilación auricular, King *et al* abren la puerta a que también lo sea en algunos pacientes sin fibrilación auricular documentada. Esto es muy significativo en un momento en el que contamos con anticoagulantes de acción directa que son más eficaces y seguros que los antagonistas de la vitamina K. Detectar a grupos de pacientes sin fibrilación auricular documentada que se puedan beneficiar de anticoagulación oral no va a ser una tarea sencilla, pero es probable que vayamos a ver muchos estudios con este enfoque en los próximos años. Ya hay varios ensayos clínicos en marcha en pacientes con dispositivos que detectan episodios cortos de taquicardias supraventriculares o fibrilación auricular. Otros posibles candidatos son: i) pacientes con bloqueo interauricular ii) pacientes con extrasistolia auricular frecuente, iii) pacientes con índice CHA₂DS₂-VASc elevado.

^a Universidad Complutense, Madrid, España; ^b Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, España; ^c Universidad Europea, Madrid, España.

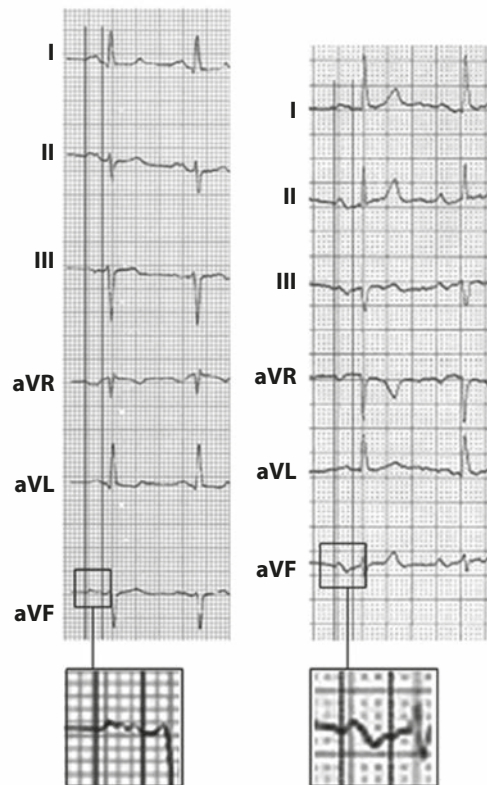
En lo que respecta al bloqueo interauricular, se divide en parcial y avanzado. Hablamos de un bloqueo interauricular parcial en presencia de una onda P positiva en cara inferior con una duración ≥ 120 ms. El bloqueo lo consideramos avanzado si, la morfología de la onda p es bifásica (\pm) en II, III y aVF (figura 1). Un metanálisis reciente ha confirmado la relación del bloqueo interauricular con el desarrollo de fibrilación auricular y con la aparición de ictus, que parece ser más marcada en aquellos con bloqueo interauricular avanzado (14). Algunos estudios sugieren, además, una asociación con el deterioro cognitivo (15). La relación del bloqueo interauricular, sobre todo del avanzado, con la fibrilación auricular es tan intensa que se denomina síndrome de Bayés (16-18). Además, algunos datos apuntan a la posibilidad de que la presencia de bloqueo interauricular sea un marcador subrogado de la fibrosis auricular (19) e incluso de fragilidad (20).

En lo que atañe a la presencia de arritmias auriculares ambientales se ha mostrado que se asocian también con un mayor riesgo de ictus (21). Es cierto que la extrasistolia auricular es un predictor de fibrilación auricular (22) pero este mayor riesgo es independiente del desarrollo de fibrilación auricular. La actividad ectópica supraventricular excesiva (definida como la presencia de ≥ 30 ex-

trasístoles auriculares/hora diarias o cualquier registro de ≥ 20 extrasístoles auriculares) se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico más allá de la presencia de fibrilación auricular (23). De hecho, el accidente cerebrovascular es más a menudo la primera presentación clínica, en lugar de la fibrilación auricular, en estos sujetos. Incluso las contracciones auriculares prematuras detectadas en el electrocardiograma rutinario se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (24,25).

Por último, en pacientes con índice CHA_2DS_2-VASc elevado, se ha sugerido que las complicaciones tromboembólicas son también independientes de la presencia de fibrilación auricular (26,27). Tischer *et al* (26) vieron que hasta un índice CHA_2DS_2-VASc de 6 la intensidad de la asociación con el ictus dependía de la presencia de fibrilación auricular. Sin embargo, para índices superiores a 6, la prevalencia de ictus fue independiente de la presencia de fibrilación auricular. Otros autores han sugerido que el riesgo de accidente cerebrovascular es particularmente alto en pacientes con índice CHA_2DS_2-VASc elevado en presencia de síntomas compatibles con arritmias (27), infarto de miocardio previo (28), o insuficiencia cardíaca (29), incluso en ausencia de arritmias documentadas.

FIGURA 1 Bloqueo interauricular parcial (izquierda) y avanzado (derecha). La onda P tiene una duración ≥ 120 ms en ambos casos pero es positiva en cara inferior en el parcial y bifásica (\pm) en el avanzado.



Como comentan Nazarian y Zghaib (4) en la conclusión del excelente editorial que dedican al artículo de King (6) estos nuevos datos sugieren también la necesidad de realizar nuevas investigaciones en población general, para evaluar la proporción de trombogenicidad y de riesgo de ictus que se debe a la disfunción auricular, tanto en pacientes con fibrilación auricular como en aquellos que no la tienen. Necesitamos estudios que permitan aclarar si la relación fibrosis auricular-ictus depende de la contracción de la orejuela izquierda y/o de otros factores trombogénicos. Todo ello permitirá una estratificación del riesgo trombótico más precisa que la que realizamos actualmente.

En este sentido, parece lógico que combinar los tres factores de riesgo de fibrilación auricular e ictus anteriormente mencionados, bloqueo interauricular, extrasistolia auricular frecuente e índice CHA_2DS_2-VASc elevado podría identificar un subgrupo de pacientes con un alto riesgo de accidentes cerebrovasculares. El registro Bloqueo Auricular Y Eventos en Seguimiento (BAYES) (30) actualmente en marcha intenta confirmar esta posibilidad. En este perfil los fármacos anticoagulantes ora-

les de acción directa probablemente podrían usarse para prevenir el accidente cerebrovascular embólico (y el deterioro cognitivo) (31-33). En nuestra opinión, al cabo de tantos años de silencio y olvido, la importancia de la fibrosis auricular en el pronóstico es ya indudable y abre la puerta para realizar, por primera vez, un ensayo clínico que compare la anticoagulación con placebo, para tratar de cambiar el paradigma actual que exige documentar fibrilación auricular antes de pautar anticoagulación a estos pacientes (35).

En conclusión, debemos ser pacientes y seguir basando las decisiones de anticoagular en la documentación de la fibrilación auricular y en la escala CHA_2DS_2-VASc pero es probable que, en poco tiempo, veamos cambios que nos permitan una mejor evaluación del riesgo de ictus y amplíen la indicación de anticoagulación.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Manuel Martínez-Sellés, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, España. Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es.

BIBLIOGRAFÍA

- Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1162-9.
- Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Röcken C. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res.* 2002; 54:390-6.
- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119:1758-67
- Nazarian S, Zghaib T. Is atrial fibrillation a necessary component of the thrombogenic atrium? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1322-1324.
- Azadani PN, King JB, Kheirkhahan M, Chang L, Marrouche NF, Wilson BD. Left atrial fibrosis is associated with new-onset heart failure in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;248:161-165.
- King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1311-1321.
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
- Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al., IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015;36:1660-8.
- Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
- Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281-7a.
- Hohnloser SH, Capucci A, Fain E, et al. ASSERT Investigators and Committees. Asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J* 2006;152:442-7.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al., Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
- Tse G, Wong CW, Gong M, et al; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 3. pii: S0167-5273(17)35239-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.176. [Epub ahead of print]
- Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al; Investigators of the Cardiac and Clinical Characterization of Centenarians (4C registry. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:645-51.
- Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómico-eléctrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84:32-40
- Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the Interatrial Block Syndrome: Bayes Syndrome. *J Electrocardiol.* 2015;48:133-4
- Baranchuk A, Torner P, Bayés de Luna A. Bayés' syndrome. What is it? *Circulation* 2017 (In press)
- Benito EM, De Luna AB, Baranchuk A, Mont L. Extensive atrial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance associated with advanced interatrial block electrocardiogram pattern. *Europace.* 2017 Mar 1;19(3):377.
- Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, et al. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2017 Sep 1. pii: S0022-0736(17)30267-4. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.026. [Epub ahead of print]
- Engström G, Hedbled B, Juul-Möller S, et al. Cardiac arrhythmias and stroke. Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000; 31: 2925-2929.
- Kumarathurai P, Mouridsen MR, Mattsson N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace.* 2017; 19:364-370.

- 23.** Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll* 2015; 66:232-241.
- 24.** O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, et al. Premature Atrial Contractions on the Screening Electrocardiogram and Risk of Ischemic Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. *Neuroepidemiology*. 2016;47:53-8.
- 25.** Ofoma U, He F, Shaffer ML, Naccarelli GV, Liao D. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1:e002519.
- 26.** Tischer Ts, Schneider R, Lauschke J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc-scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1651-7.
- 27.** Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:47-54.
- 28.** Lau KK, Chan PH, Yiu KH, et al. Roles of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in post-myocardial infarction patients: Risk of new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *Cardiol J*. 2014;21:474-83.
- 29.** Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:1030-8.
- 30.** Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol*. 2017;40:196-199.
- 31.** Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:211.
- 32.** Bayés de Luna A, Baranchuk A, Martínez-Sellés M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninv Electrocardiol* 2017 Jan;22(1). doi: 10.1111/anec.12417.
- 33.** Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:374-6.
- 34.** Chhabra L, Gowdar S. Interatrial block to guide the thromboembolic prevention strategy: should it be the next step? *Am J Cardiol*. 2017;120:e7.
- 35.** Martínez-Sellés M, García-Izquierdo Jaén E, Fernández Lozano I. Anticoagulation in elderly patients at high risk of atrial fibrillation without documented arrhythmias. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:166-168.



Pacientes con valvulopatías tratados con edoxabán o warfarina en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

Raffaele De Caterina, MD, PHD,^a Giulia Renda, MD, PHD,^a Anthony P. Carnicelli, MD,^b Francesco Nordio, PHD,^b Marco Trevisan, MSC,^b Michele F. Mercuri, MD,^c Christian T. Ruff, MD, MPH,^b Elliott M. Antman, MD,^b Eugene Braunwald, MD,^b Robert P. Giugliano, MD, SM^b

RESUMEN

ANTECEDENTES El uso de anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NACO) en vez de antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con fibrilación auricular (FA) y valvulopatías coexistentes tiene un gran interés.

OBJETIVOS En este estudio se exploraron los resultados obtenidos en pacientes con FA con y sin valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), en el que se comparó edoxabán con warfarina.

MÉTODOS Las valvulopatías se definieron como los antecedentes o la presencia en la situación basal de signos ecocardiográficos de un grado como mínimo moderado de insuficiencia aórtica/mitral, estenosis aórtica o cirugía valvular previa (reemplazo por bioprótesis, reparación valvular, valvuloplastia). Se excluyeron del ensayo a los pacientes con estenosis mitral grave o válvulas cardíacas mecánicas. Se realizaron comparaciones de las tasas de ictus/episodios embólicos sistémicos (I/EES), hemorragia mayor y parámetros adicionales de eficacia y seguridad, así como los resultados clínicos netos, en los pacientes con y sin valvulopatías tratados con edoxabán o warfarina, aplicando riesgos proporcionales de Cox ajustados.

RESULTADOS Tras aplicar un ajuste respecto a múltiples características basales, en comparación con los pacientes sin valvulopatías (n = 18 222), los pacientes con valvulopatías (n = 2824) presentaron una tasa de I/EES similar pero con tasas más altas de mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 1,40; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,26 a 1,56; p < 0,001), eventos adversos cardiovasculares mayores (HR: 1,29; IC del 95%: 1,16 a 1,43; p < 0,001) y hemorragia mayor (HR: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,42, p = 0,02). La pauta de dosis altas de edoxabán tuvo una eficacia similar a la de warfarina en presencia de valvulopatías (para los I/EES, HR: 0,69; IC del 95%: 0,44 a 1,07, en pacientes con valvulopatías, y HR: 0,91; IC del 95%: 0,77 a 1,07, en pacientes sin valvulopatías; p para la interacción [p_{int}] = 0,26; y para la hemorragia mayor, HR: 0,74; IC del 95%: 0,53 a 1,02, en pacientes con valvulopatías, y HR: 0,82; IC del 95%: 0,71 a 0,94, en pacientes sin valvulopatías; p_{int} = 0,57).

CONCLUSIONES La presencia de valvulopatías aumentó el riesgo de muerte, eventos adversos cardiovasculares mayores y de hemorragias mayores, pero no afectó a la eficacia o seguridad comparativas de edoxabán a dosis altas frente a warfarina en la FA. (*Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs. Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation* [ENGAGE AF-TIMI 48]; NCT00781391) (J Am Coll Cardiol 2017;69:1372-82) © 2017 Los Autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso libre (open access) bajo la licencia de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Listen to this manuscript's
audio summary by
JACC Editor-in-Chief
Dr. Valentin Fuster.



^aInstitute of Cardiology and Center of Excellence on Aging, G. d'Annunzio University, Chieti, Italia; ^bCardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; y ^cPharma Development, Daiichi-Sankyo, Parsippany, New Jersey. El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 contó con el apoyo de una subvención de investigación de Daiichi-Sankyo al Brigham and Women's Hospital. El Dr. De Caterina ha recibido subvenciones de investigación a través de su centro por parte de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer y Roche; y ha recibido honorarios de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Lilly, AstraZeneca, Merck, Eli Lilly y Novartis. El Dr. Renda es consultor remunerado y conferenciante de Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Bayer. Los Drs. Nordio, Trevisan y Antman han recibido subvenciones a través de sus centros de Daiichi-Sankyo. El Dr. Mercuri es empleado de Daiichi-Sankyo; y tiene una patente solicitada en relación con las propiedades clínicas de edoxabán. El Dr. Ruff ha recibido subvenciones a través de

Las valvulopatías y la fibrilación auricular (FA) son trastornos frecuentes (1-4) y coexisten a menudo, en especial en los pacientes ancianos (5). Tanto las valvulopatías como la FA son causas de mortalidad y morbilidad independientes, con un aumento del riesgo de ictus y otros episodios tromboembólicos (2,4). Incluso después de introducir un ajuste respecto a otros trastornos concomitantes de interés, las valvulopatías se asocian a un aumento de entre 1,8 y 3,4 veces en el riesgo de FA en los varones y las mujeres, respectivamente (6). Entre los factores de riesgo para ambos trastornos se encuentran la edad avanzada, la diabetes, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Las valvulopatías pueden asociarse a un aumento de la incidencia de FA, debido al agrandamiento de la aurícula izquierda (7).

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron, durante muchos años, la piedra angular de la tromboprolifaxis en la FA (8-10). La introducción en 2009 de los anticoagulantes orales no AVK (NACO) ha llevado a un aumento del número de pacientes con FA tratados con anticoagulantes para la prevención del ictus (11). Sin embargo, hay una incertidumbre respecto a la profilaxis antitrombótica en los pacientes con una valvulopatía y una FA coexistentes, una situación a la que se denomina a menudo "FA valvular", pero que no ha sido bien definida por los clínicos y los investigadores (5,12). Todos los ensayos fundamentales de registro en los que se han comparado los AVK con los NACO en la FA (13-16) han excluido a los pacientes con FA en el contexto de una estenosis mitral moderada o grave o de la presencia de prótesis valvulares mecánicas, un grupo de pacientes que se considera de un riesgo especialmente elevado de tromboembolismo. Sin embargo, estos estudios incluyeron en diversos grados a pacientes con otras formas de valvulopatías. Se ha planteado la hipótesis de que la patogenia del tromboembolismo en los pacientes con FA y valvulopatías difiere de la que se da en los pacientes con FA sin valvulopatías y que los NACO podrían no aportar una protección suficiente frente al tromboembolismo tan solo en los primeros, debido a su especificidad en la inhibición de un único factor de la coagulación (5).

Presentamos aquí las tasas de ictus/episodio embólico sistémico (I/EES), hemorragia mayor y resultados clínicos netos en pacientes con y sin valvulopatías incluidos

en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), en el que se comparó edoxabán con warfarina.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE PACIENTES. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento, en el que se compararon 2 pautas de tratamiento una vez al día de edoxabán con warfarina en 21 105 pacientes con FA de riesgo moderado a alto, a lo largo de una mediana de seguimiento de 2,8 años. Anteriormente se ha publicado una descripción detallada del diseño del estudio y de los resultados obtenidos en el ensayo (16,17).

La variable de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento del total de ictus o episodios embólicos sistémicos (I/EES). La variable de valoración principal de la seguridad fue la hemorragia mayor según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (18).

Se excluyó del estudio a los pacientes con estenosis mitral grave, válvulas cardíacas mecánicas, aumento del riesgo de hemorragia, insuficiencia renal grave, necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble u otra indicación para el tratamiento de anticoagulación.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una pauta de tratamiento con edoxabán a dosis altas (PEDA: 60 mg una vez al día, con un ajuste a 30 mg en los pacientes con ≥ 1 de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min, peso ≤ 60 kg o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P); una pauta de tratamiento con edoxabán a dosis bajas (PEDB: 30 mg una vez al día, con un ajuste a 15 mg en los pacientes con ≥ 1 de los criterios antes mencionados); o warfarina a dosis ajustada para alcanzar una ratio normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Los criterios de elegibilidad fueron una documentación electrocardiográfica de una FA en los 12 meses previos y una puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- FA, fibrilación auricular
- HR_{aj}, hazard ratio ajustada
- I/EES, ictus isquémico/episodio embólico sistémico
- NACO, anticoagulante oral no antagonista de vitamina K
- P_{int}, p para la interacción
- EES, episodio embólico sistémico
- I/EES, ictus/episodio embólico sistémico
- AVK, antagonista de vitamina K

su centro de Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Eisai, Intarcia y GlaxoSmithKline; y es consultor y ha recibido honorarios de Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer y Portola. El Dr. Braunwald ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Novartis, Duke University, Merck y GlaxoSmithKline; es consultor no remunerado y conferenciante de Merck y Novartis; y es consultor de The Medicines Company, Sanofi y Theravance; y es conferenciante de Daiichi-Sankyo, Menarini International, Bayer y Medscape. El Dr. Giugliano ha recibido subvenciones de investigación y honorarios por programas de formación médica continuada de Daiichi-Sankyo y el American College of Cardiology; y es consultor remunerado de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Merck, Portola y Pfizer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 7 de septiembre de 2016; original revisado recibido el 4 de diciembre de 2016, aceptado el 7 de diciembre de 2016.

edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo) ≥ 2 . Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Se observó que las dos pautas de administración de edoxabán una vez al día eran no inferiores a las pautas de warfarina bien ajustadas (mediana de tiempo dentro del rango terapéutico del 68,4%) por lo que respecta a la prevención del total de I/EES y se asociaban a unas tasas de hemorragia y de muerte por causas cardiovasculares significativamente inferiores, en comparación con warfarina.

Se consideró que los pacientes tenían una valvulopatía si había signos ecocardiográficos previos de un grado como mínimo moderado de insuficiencia aórtica/mitral, estenosis aórtica, reparación valvular o valvuloplastia previa, o reemplazo previo por bioprótesis de la válvula aórtica o mitral en la situación basal. Todos los datos relativos a la valvulopatía fueron evaluados por los investigadores.

OBJETIVOS. Los objetivos de este análisis fueron describir la frecuencia y las características de los pacientes con valvulopatías en la población del ensayo; comparar los resultados de eficacia y seguridad en los pacientes con o sin valvulopatías incluidos en el ensayo; y evaluar la posible existencia de alguna interacción en cuanto a los resultados de eficacia y seguridad entre la asignación aleatoria del tratamiento y la presencia o los subtipos de valvulopatías.

Dado que la PEDB no se presentó a la autorización de las autoridades reguladoras (16), los datos de comparación de la PEDB con la pauta de warfarina se presentan en el [apéndice online](#).

RESULTADOS CLÍNICOS. Como en la variable de valoración principal preespecificada del ensayo principal (16,17), presentamos los datos para el total de I/EES. Presentamos también los datos de la variable combinada formada por el ictus isquémico/EES (II/EES), que es del máximo interés para la evaluación de la eficacia de la valvulopatía en el [apéndice online](#). La variable de valoración principal de la seguridad, la hemorragia mayor según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, otras variables de valoración secundarias de la eficacia, incluido el ictus invalidante (definido como la media de las puntuaciones de Rankin de 0 a 2 que definen un ictus no invalidante, de 3 a 5 correspondientes al ictus invalidante y de 6 para un ictus mortal), otras variables de valoración de la seguridad, y los resultados clínicos netos que combinaban la seguridad y la eficacia, se definieron igual que en el ensayo principal (16,17). Todos los eventos de resultados de eficacia y seguridad fueron validados por un comité de eventos clínicos independiente, que no conocía la asignación aleatoria del tratamiento, utilizando unos criterios preespecificados.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Las variables continuas se expresan en forma de medianas con los centiles 25 y 75 y las variables discretas en forma de número, porcentaje y desviación estándar. Se compararon las variables continuas con el empleo de la prueba de Kruskal-Wallis y las variables discretas con la prueba de χ^2 de Pearson. Las curvas de tasa de eventos de Kaplan-Meier describieron los resultados principales de eficacia y seguridad según la presencia de valvulopatías y el tratamiento asignado aleatoriamente.

Todos los análisis de la eficacia y de los resultados netos se realizaron en la población de análisis por intención de tratar e incluyeron los primeros episodios aparecidos tras la aleatorización, tanto si se producían en presencia de tratamiento con la medicación del estudio como si se producían sin este tratamiento. Los episodios hemorrágicos se analizaron en la población de análisis de la seguridad (todos los pacientes que tomaron como mínimo 1 dosis de la medicación del estudio) durante el periodo de tratamiento (+ 3 días después de la última dosis en caso de interrupción prematura), según lo definido en el ensayo principal (16,17). Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) con los intervalos de confianza del 95% (IC) para comparar la eficacia y la seguridad relativas de edoxabán frente a warfarina en los subgrupos, utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como covariable, junto con las siguientes características basales: edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardiaca, tipo de FA, raza, región, antecedentes de aumento de riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de hepatopatía, antecedentes de hemorragia no intracraneal, consumo de alcohol y medicaciones. Se elaboraron también modelos para evaluar la interacción entre los grupos de tratamiento aleatorizados y las valvulopatías. Se evaluaron los supuestos de riesgos proporcionales para la presencia de valvulopatías y para el tratamiento asignado aleatoriamente mediante la representación gráfica de los residuos de Schoenfeld y la evaluación de la correlación a lo largo del tiempo; su examen no sugirió ninguna transgresión del supuesto. En los pacientes con valvulopatías, evaluamos las interacciones del tratamiento con diferentes subtipos de valvulopatías para los resultados principales de eficacia y seguridad. Se realizaron análisis con el empleo del programa Stata Release versión 14 (StataCorp LP, College Station, Texas) y el programa SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON VALVULOPATÍAS Y DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO. De los 21 105 pacientes incluidos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, 59 fueron excluidos del análisis porque no se dispuso de datos sobre los antecedentes de valvulopatías. De los 21 046 pacientes restantes, 2824 (13%) tenían antecedentes de una valvulopatía moderada o grave (según lo determinado por el investigador local) o habían sido tratados anteriormente con cirugía valvular, y 18 222 (87%) no habían tenido valvulopatías. Estos 21 046 pacientes, divididos en pacientes con y sin valvulopatías, fueron los incluidos en los análisis de los resultados.

Los pacientes con valvulopatías y sin valvulopatías estaban distribuidos por igual en los grupos de tratamiento aleatorizado, tal como se indica en la [tabla 1 online](#). La mayoría de los pacientes con valvulopatías presentaban una insuficiencia mitral (10,7% del total de pacientes incluidos), un 1,7% tenían insuficiencia aórtica, un 0,8% estenosis aórtica; un 1,5% habían sido tratados previamente con cirugía valvular y un 0,9% eran portadores de una bioprótesis ([tabla 1](#)). Estas categorías no son mutuamente excluyentes, ya que algunos pacientes presentaban múltiples características de las valvulopatías.

CARACTERÍSTICAS BASALES. En la [tabla 2](#) se muestran las características basales de los pacientes con valvulopatías. Estos pacientes eran de una edad ligeramente superior, la frecuencia de mujeres era mayor y tenían a menudo antecedentes de insuficiencia cardiaca; era más probable que presentaran una FA persistente o permanente y tenían valores más altos de la puntuación CHA₂DS₂VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65–74 años, sexo femenino) y la puntuación HAS-BLED (hipertensión, función renal y hepática anormal, ictus, hemo-

rragia, INR lábil, ancianos) en comparación con los pacientes sin valvulopatías. Se presenta una información adicional en la [tabla 1 online](#).

En los pacientes con y sin valvulopatías, los asignados aleatoriamente a edoxabán o warfarina presentaban unas características basales similares ($p > 0,05$ en todos los casos) ([tabla 1 online](#)).

VARIABLES DE VALORACIÓN SEGÚN LA PRESENCIA DE VALVULOPATÍAS. Aunque en los pacientes con valvulopatías hubo unas tasas de total de I/EES (1,79%/año) y de II/EES (1,51%/año) que no diferían significativamente de las de los pacientes sin valvulopatías (1,80%/año y 1,52%/año, respectivamente; HR ajustada [HR_{aj}]: 0,9; IC del 95%: 0,78 a 1,14; $p = 0,56$; y HR_{aj}: 0,93; IC del 95%: 0,76 a 1,14; $p = 0,47$, respectivamente), sufrieron con más frecuencia otros episodios incluidos en el análisis de la eficacia. En los pacientes con valvulopatías, el infarto de miocardio (1,06%/año frente a 0,74%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,29; IC del 95%: 1,00 a 1,67; $p = 0,047$), la muerte cardiovascular (4,46%/año frente a 2,62%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,47; IC del 95%: 1,30 a 1,66; $p < 0,001$) y la mortalidad total (5,98%/año frente a 3,73%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,40; IC del 95%: 1,26 a 1,56; $p < 0,001$) fueron más frecuentes que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 3](#)).

La hemorragia mayor (3,16%/año frente a 2,5%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,42; $p = 0,020$) y varios de los tipos de hemorragia secundarios, incluida la hemorragia gastrointestinal (1,55%/año frente a 1,12%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,24; IC del 95%: 0,99 a 1,56; $p = 0,065$), fueron numéricamente más frecuentes en los pacientes con valvulopatías que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 4](#)). Las 3 medidas combinadas de eficacia y seguridad (principal, secundarias y resultados clínicos netos terciarios) se dieron con más frecuencia en los pacientes con valvulopatías que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 4](#)).

Exploramos también las variables de eficacia y seguridad con una estratificación según la gravedad de la valvulopatía, los subtipos de valvulopatías y los antecedentes de cirugía valvular previa ([tabla 2 online](#)). Los resultados obtenidos en cada uno de estos subgrupos son coherentes con los de la cohorte global con valvulopatías, con la excepción de los pacientes con insuficiencia aórtica y los pacientes con antecedentes previos de cirugía. En estos 2 últimos grupos hubo unas tasas de eventos que no diferían significativamente de las de los pacientes sin valvulopatías ([tabla 2 online](#)).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE EDOXABÁN Y WARFARINA EN PACIENTES CON Y SIN VALVULOPATÍAS. La [ilustración central](#) muestra las curvas de Kaplan-Meier para el total de I/EES y la hemorragia mayor, respectivamente, según el grupo de tratamiento aleatorizado asignado y la

| Categoría* | n | % |
|------------------------|------|------|
| Insuficiencia mitral | 2250 | 10,7 |
| Insuficiencia aórtica | 369 | 1,7 |
| Estenosis aórtica | 165 | 0,8 |
| Cirugía valvular | 325 | 1,5 |
| Válvulas bioprotésicas | 191 | 0,9 |
| Reparación valvular | 123 | 0,6 |
| Valvuloplastia | 19 | 0,9 |

* Las categorías no son mutuamente excluyentes, puesto que un paciente podría tener múltiples valvulopatías.
ENGAGE AF-TIMI 48 = estudio Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48.

TABLA 2 Características basales de los pacientes según el tratamiento y la presencia o ausencia de valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

| | Con valvulopatía (n = 2824) | Sin valvulopatía (n = 18 222) | Valor de p* |
|---|--------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Edad, años | 71,8 ± 9,4 | 70,4 ± 9,4 | < 0,001 |
| Sexo, % | | | |
| Mujeres | 1193 (42,2) | 6828 (37,5) | < 0,001 |
| Varones | 1631 (57,8) | 11 394 (62,5) | |
| IMC, kg/m ² | 28,8 ± 5,7 | 29,6 ± 6,0 | < 0,001 |
| Raza, % | | | |
| Blancos | 2382 (84,3) | 14 631 (80,3) | < 0,001 |
| Asiáticos | 307 (10,9) | 2598 (14,3) | |
| Negros | 37 (1,3) | 240 (1,3) | |
| Todos los demás | 98 (3,5) | 752 (4,1) | |
| Regiones, % | | | |
| Norteamérica | 745 (26,4) | 3927 (21,6) | < 0,001 |
| Latinoamérica | 221 (7,8) | 2432 (13,3) | |
| Europa Occidental | 336 (11,9) | 2872 (15,8) | |
| Europa Oriental | 1175 (41,6) | 5960 (32,7) | |
| Asia-Pacífico y Sudáfrica | 347 (12,3) | 3031 (16,6) | |
| Uso de ácido acetilsalicílico en el momento de la aleatorización, % | | | |
| No | 1990 (70,5) | 12 884 (70,7) | 0,783 |
| Sí | 834 (29,5) | 5334 (29,3) | |
| Tipo de fibrilación auricular, % | | | |
| Paroxística | 555 (19,7) | 4800 (26,4) | < 0,001 |
| Persistente | 681 (24,1) | 4173 (22,9) | |
| Permanente | 1588 (56,2) | 9243 (50,7) | |
| Antecedentes de enfermedad coronaria, % | | | |
| No | 1700 (60,2) | 12 339 (67,7) | < 0,001 |
| Sí | 1122 (39,8) | 5882 (32,3) | |
| Antecedentes de enfermedad carotídea, % | | | |
| No | 2609 (92,4) | 17 138 (94,1) | < 0,001 |
| Sí | 215 (7,6) | 1077 (5,9) | |
| Antecedentes de ICC, % | | | |
| No | 742 (26,3) | 8211 (45,1) | < 0,001 |
| Sí | 2082 (73,7) | 10 011 (54,9) | |
| Antecedentes de diabetes, % | | | |
| No | 1916 (67,8) | 11 526 (63,3) | < 0,001 |
| Sí | 908 (32,2) | 6696 (36,7) | |
| Antecedentes de hipertensión, % | | | |
| No | 195 (6,9) | 1154 (6,3) | 0,248 |
| Sí | 2 629 (93,1) | 17 068 (93,7) | |
| Antecedentes de ictus o AIT, % | | | |
| No | 2156 (76,3) | 12 932 (71,0) | < 0,001 |
| Sí | 668 (23,7) | 5290 (29,0) | |
| AclCr en el momento de la aleatorización, ml/min | 70,04 ± 29,58 | 77,24 ± 31,44 | < 0,001 |
| Puntuación CHADS ₂ | 2,92 ± 1,00 | 2,83 ± 0,97 | < 0,001 |
| Puntuación CHA ₂ DS ₂ VASC | 4,56 ± 1,43 | 4,30 ± 1,38 | < 0,001 |
| Puntuación HAS-BLED | 2,55 ± 0,98 | 2,50 ± 0,97 | 0,018 |

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * p = prueba de χ^2 (Kruskal-Wallis para las variables continuas), valvulopatías frente a no valvulopatías.
IMC = índice de masa corporal; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva/crónica; AclCr = aclaramiento de creatinina; HIC = hemorragia intracraneal; AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en el texto y la tabla 1.

presencia de valvulopatías. Las tasas del total de I/EES en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA frente a las de los tratados con warfarina fueron del 1,39%/año frente al 2,02%/año, respectivamente (HR: 0,69; IC del

95%: 0,44 a 1,07); en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 1,60%/año frente al 1,77%/año, respectivamente (HR: 0,91; IC del 95%: 0,77 a 1,07; $p_{\text{int}} = 0,26$). En un análisis de los pacientes que recibieron tratamiento, los correspondientes resultados en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 1,00%/año frente al 1,61%/año, respectivamente (HR: 0,60; IC del 95%: 0,35 a 1,10); en los pacientes sin valvulopatías, estos resultados fueron del 1,21%/año frente al 1,48%/año, respectivamente (HR: 0,82; IC del 95%: 0,66 a 1,00; $p_{\text{int}} = 0,25$).

Las tasas de I/EES en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 1,18%/año frente al 1,65%/año, respectivamente; en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 1,36%/año frente al 1,31%/año, respectivamente ($p_{\text{int}} = 0,17$).

Las tasas de hemorragia mayor en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 3,28%/año frente al 4,46%/año, respectivamente; en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 2,66%/año frente al 3,27%/año, respectivamente ($p_{\text{int}} = 0,57$) (tabla 3 online).

Casi todas las comparaciones relativas a la eficacia fueron coherentes en los pacientes con y sin valvulopatías (figura 1, tabla 3 online), aunque la prevención de la muerte por cualquier causa y de la combinación de muerte o ictus invalidante fue numéricamente mejor con el empleo de la PEDA que con warfarina en los pacientes sin valvulopatías. Las excepciones fueron las de las tasas de mortalidad por cualquier causa y las tasas de muerte o ictus invalidante. En los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina, las tasas de mortalidad fueron del 6,46%/año frente al 5,71%/año, respectivamente (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90 a 1,42); en los pacientes sin valvulopatías, hubo una mortalidad del 3,62%/año frente al 4,13%/año, respectivamente (HR: 0,88; IC del 95%: 0,78 a 0,98; $p_{\text{int}} = 0,045$). Las tasas de muerte o ictus invalidante en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 6,75%/año frente al 5,96%/año, respectivamente (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90 a 1,41); en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 3,87%/año frente al 4,39%/año, respectivamente (HR: 0,88; IC del 95%: 0,79 a 0,98; $p_{\text{int}} = 0,046$) (tabla 3 online).

Los resultados principales de eficacia del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 fueron también coherentes para el tratamiento con la PEDB al dividir a los pacientes en los subgrupos con valvulopatías y sin valvulopatías; los valores de p para la interacción no fueron significativos en ninguna de las evaluaciones (tabla 3 online). Tampoco observamos diferencias significativas en cuanto a los resultados de seguridad comparativa de la PEDB frente a

TABLA 3 Resultados de eficacia según la presencia o ausencia de valvulopatías en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48

| Cohorte de análisis ITT, variables de valoración principales en el período de estudio global | Con valvulopatía (n = 2824) | | Sin valvulopatía (n = 18 222) | | HR ajustada (con valvulopatía frente a sin valvulopatía)* | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|---|------------|-------------|
| | n | Tasa de eventos (%/años) | n | Tasa de eventos (%/años) | HR | IC del 95% | Valor de p† |
| Ictus o episodio embólico sistémico | 132 | 1,79 | 880 | 1,80 | 0,94 | 0,78-1,14 | 0,56 |
| Ictus isquémico o episodio embólico sistémico | 112 | 1,51 | 746 | 1,52 | 0,93 | 0,76-1,14 | 0,47 |
| Ictus | 123 | 1,66 | 832 | 1,70 | 0,94 | 0,77-1,14 | 0,54 |
| Hemorrágico | 22 | 0,29 | 147 | 0,30 | 1,07 | 0,67-1,70 | 0,79 |
| Isquémico | 103 | 1,39 | 698 | 1,43 | 0,92 | 0,75-1,14 | 0,46 |
| No invalidante y no mortal | 77 | 1,04 | 481 | 0,98 | 1,04 | 0,81-1,33 | 0,76 |
| Invalidante o mortal | 50 | 0,66 | 372 | 0,75 | 0,84 | 0,62-1,13 | 0,24 |
| Mortal | 31 | 0,41 | 205 | 0,41 | 0,88 | 0,60-1,30 | 0,53 |
| Episodio embólico sistémico | 9 | 0,12 | 57 | 0,11 | 0,85 | 0,41-1,77 | 0,67 |
| Variables de valoración secundarias clave | | | | | | | |
| Ictus, episodio embólico sistémico o muerte por causas cardiovasculares | 424 | 5,72 | 1920 | 3,92 | 1,31 | 1,17-1,46 | < 0,001 |
| Evento cardíaco adverso mayor | 472 | 6,44 | 2182 | 4,50 | 1,29 | 1,16-1,43 | < 0,001 |
| Ictus, episodio embólico sistémico o muerte | 534 | 7,20 | 2431 | 4,96 | 1,30 | 1,18-1,43 | < 0,001 |
| Otras variables de valoración | | | | | | | |
| Muerte o hemorragia intracraneal | 477 | 6,35 | 2024 | 4,08 | 1,38 | 1,24-1,53 | < 0,001 |
| Muerte o ictus invalidante | 467 | 6,20 | 2003 | 4,03 | 1,36 | 1,22-1,51 | < 0,001 |
| Muerte | | | | | | | |
| Cualquier causa | 455 | 5,98 | 1879 | 3,73 | 1,40 | 1,26-1,56 | < 0,001 |
| Causas cardiovasculares | 339 | 4,46 | 1318 | 2,62 | 1,47 | 1,30-1,66 | < 0,001 |
| Infarto de miocardio | 79 | 1,06 | 363 | 0,74 | 1,29 | 1,00-1,67 | 0,047 |

* La hazard ratio ajustada indica un ajuste respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardíaca, tipo de fibrilación auricular, raza, región, antecedentes de aumento del riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes de hemorragia no intracraneal, alcohol, y medicamentos (antiagregantes plaquetarios o fármacos antiinflamatorios no esteroideos). † Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

warfarina (los valores de p para la interacción no fueron significativos en ninguna de las evaluaciones) (**figura 2, tabla 4 online**).

Al realizar un análisis según la localización de la valvulopatía (mitral frente a aórtica), los antecedentes de cirugía valvular y el reemplazo por una válvula bioprotésica, los perfiles de eficacia y seguridad de las dos pautas posológicas de edoxabán fueron similares, con independencia de la existencia de una patología valvular específica o la ausencia de valvulopatías.

DISCUSIÓN

En este análisis de los pacientes incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, estratificados según la presencia o ausencia de valvulopatías, observamos que varios resultados de eficacia y de seguridad, incluidas las de muerte, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y hemorragia mayor, tuvieron una prevalencia superior en los pacientes con valvulopatías en comparación con los pacientes sin valvulopatías, incluso después de un ajuste multivariante para las diferencias existentes en la situación basal. No obstante, la eficacia y seguridad relativas

de la PEDA en comparación con las de warfarina, tal como se observó en el ensayo principal, se preservaron con independencia de la presencia o ausencia de valvulopatías. Tal como se describió en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (16), diversas variables de valoración de las hemorragias fueron significativamente menos frecuentes con edoxabán, sin que hubiera evidencia alguna de una modificación clínicamente relevante del efecto por la presencia de una valvulopatía. Así pues, los pacientes con FA y valvulopatías incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 parecen obtener como mínimo el mismo beneficio con el tratamiento de edoxabán en lugar de warfarina.

En los otros 3 ensayos de los NACO en comparación con warfarina en pacientes con FA se realizó también un análisis de los pacientes con valvulopatías. Sin embargo, las comparaciones cruzadas resultan difíciles debido a las diferencias en los criterios de inclusión de los ensayos y, lo que es más importante, las notables diferencias existentes entre ellos en la definición de la valvulopatía. Por ejemplo, los ensayos ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (15,19) y RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy*) (13,20)

TABLA 4 Resultados de seguridad y resultados clínicos netos según la presencia o ausencia de valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

| Parámetros de valoración | Con valvulopatía (n = 2815) | | Sin valvulopatía (n = 18 152) | | HR ajustadas (con valvulopatía frente a sin valvulopatía) [†] | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--|------------|-------------------|
| | n | Tasa de eventos (%/años) | n | Tasa de eventos (%/años) | HR | IC del 95% | Valor de p§ |
| Cohorte de análisis de la seguridad * | | | | | | | |
| Hemorragia mayor | 188 | 3,16 | 1003 | 2,50 | 1,21 | 1,03-1,42 | 0,020 |
| Mortal | 15 | 0,25 | 96 | 0,24 | 0,92 | 0,53-1,59 | 0,762 |
| Hemorragia en órgano o áreas críticas | 50 | 0,83 | 337 | 0,83 | 1,03 | 0,76-1,40 | 0,834 |
| Hemorragia manifiesta con pérdida de sangre ≥ 2 g/dl | 143 | 2,40 | 683 | 1,69 | 1,30 | 1,08-1,57 | 0,005 |
| Cualquier hemorragia intracraneal | 28 | 0,46 | 206 | 0,50 | 0,96 | 0,64-1,44 | 0,851 |
| Hemorragia intracraneal mortal | 9 | 0,15 | 69 | 0,17 | 0,79 | 0,39-1,58 | 0,50 |
| Hemorragia digestiva | 93 | 1,55 | 455 | 1,12 | 1,24 | 0,99-1,56 | 0,065 |
| Tracto gastrointestinal alto | 62 | 1,03 | 276 | 0,68 | 1,40 | 1,05-1,85 | 0,020 |
| Tracto gastrointestinal bajo | 33 | 0,55 | 186 | 0,46 | 1,04 | 0,71-1,54 | 0,83 |
| Hemorragia en otra localización | 71 | 1,18 | 356 | 0,88 | 1,30 | 1,00-1,68 | 0,050 |
| Hemorragia con peligro para la vida | 26 | 0,43 | 197 | 0,48 | 0,97 | 0,64-1,49 | 0,90 |
| Hemorragia con peligro para la vida o mortal | 41 | 0,68 | 292 | 0,72 | 0,96 | 0,69-1,34 | 0,80 |
| Hemorragia no mayor clínicamente relevante | 528 | 9,68 | 3050 | 8,27 | 1,13 | 1,03-1,24 | 0,013 |
| Hemorragia menor | 257 | 4,46 | 1591 | 4,13 | 0,98 | 0,86-1,13 | 0,82 |
| Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante | 659 | 12,30 | 3785 | 10,40 | 1,13 | 1,04-1,23 | 0,004 |
| Cualquier hemorragia manifiesta | 793 | 15,40 | 4677 | 13,42 | 1,09 | 1,01-1,18 | 0,030 |
| Resultados clínicos netos [‡] | | | | | | | |
| Principal | 703 | 9,89 | 3311 | 6,98 | 1,29 | 1,19-1,40 | < 0,001 |
| Secundarios | 498 | 6,66 | 2194 | 4,44 | 1,34 | 1,21-1,49 | < 0,001 |
| Terciarios | 554 | 7,50 | 2562 | 5,25 | 1,29 | 1,17-1,41 | < 0,001 |

* Los datos proceden de la cohorte de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento, que empezó cuando se administró la primera dosis de la medicación del estudio, con una censura de intervalo para el análisis de los eventos que se produjeron durante interrupciones de la medicación del estudio de una duración superior a los 3 días, excepto en el caso de los resultados clínicos netos. Se presentan los datos de los resultados netos para el periodo total de tratamiento, que se inició en el momento de la aleatorización y no incluyó una censura de intervalo para el análisis durante las interrupciones de la medicación del estudio. † La *hazard ratio* ajustada indica un ajuste respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, tipo de fibrilación auricular, raza, región, antecedentes de aumento del riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes de hemorragia no intracraneal, alcohol, y medicamentos (antiagregantes plaquetarios o fármacos antiinflamatorios no esteroideos). ‡ Principal = ictus, episodio embólico sistémico, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa. Secundarios = ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o muerte por cualquier causa. Terciarios = ictus, episodio embólico sistémico, hemorragia con peligro para la vida o muerte por cualquier causa. § Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
Abreviaturas como en la **Tabla 1**.

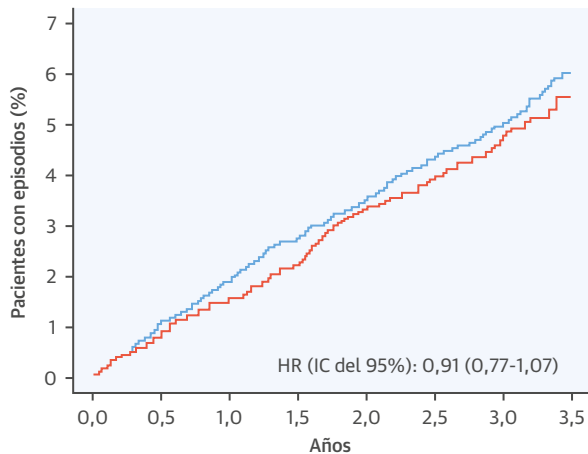
incluyeron a pacientes con una valvulopatía tricuspídea, que no es probable que influya en el riesgo tromboembólico arterial. Los ensayos ARISTOTLE (15,19) y RE-LY (13,20) fueron también los únicos que incluyeron a pacientes con estenosis mitral leve, 2 situaciones que no se aceptaron en los otros 2 ensayos. El ensayo ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism in Atrial Fibrillation*) (14,21), aunque excluyó a los pacientes con cualquier tipo de prótesis valvular, incluyó a pacientes con antecedentes previos de anuloplastia, comisurotomía y valvuloplastia. No obstante, la información de los ensayos de fase III de NACO es complementaria, puesto que aportan datos sobre el riesgo de la valvulopatía coexistente con la FA en los ensayos actuales y respecto a la posibilidad de tratar a estos pacientes con NACO. Este análisis del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 presenta un número relativamente

elevado de pacientes (n = 2824) y es el que tiene un periodo de exposición más largo (mediana de seguimiento: 2,8 años) en pacientes con valvulopatía izquierda asignados aleatoriamente a un tratamiento con NACO o con warfarina. La totalidad de la evidencia actualmente existente indica que los pacientes con valvulopatías obtienen un beneficio relativo con los NACO en comparación con warfarina igual que el que se obtiene en los pacientes sin valvulopatías.

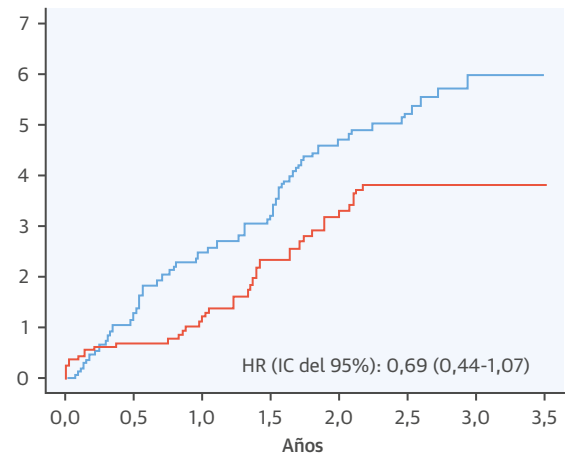
En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los pacientes con valvulopatías fueron de mayor edad, con una mayor frecuencia de mujeres, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, y presentaron más a menudo formas sostenidas de FA y tuvieron puntuaciones CHA₂DS₂VASc y HAS-BLED más altas. La mayor parte de estas características se asocian a un riesgo superior de ictus y hemorragia. Sin embargo, la presencia concomitante de una valvulopatía aumentó significativamente el

ILUSTRACIÓN CENTRAL NACO para la valvulopatía en la fibrilación auricular: Episodios de ictus y de hemorragia mayor

Ictus/EES según el tratamiento sin valvulopatía (n = 18 222)

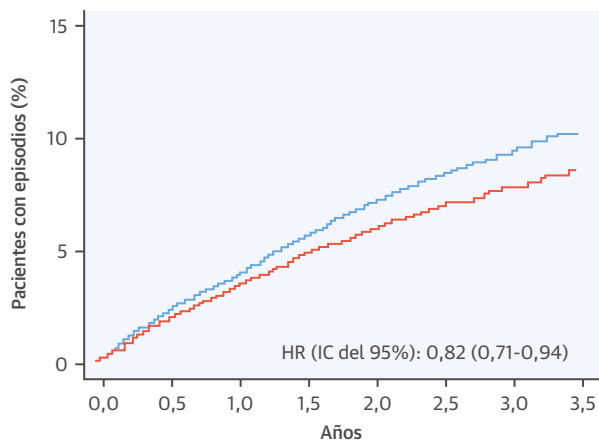


Ictus/EES según el tratamiento con valvulopatía (n = 2824)

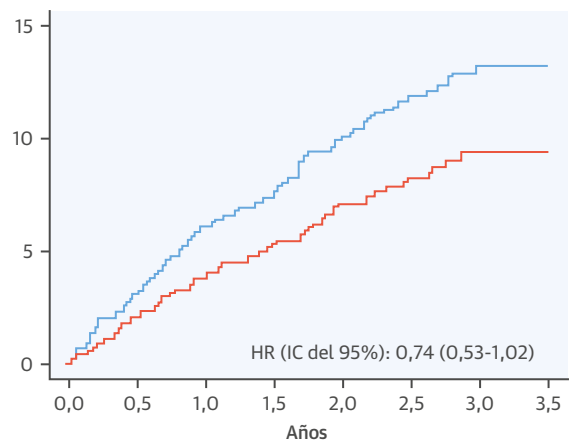


Valor de p para interacción: 0,44

Hemorragia mayor según el tratamiento sin valvulopatía (n = 18 222)



Hemorragia mayor según el tratamiento con valvulopatía (n = 2824)



Valor de p para interacción: 0,57

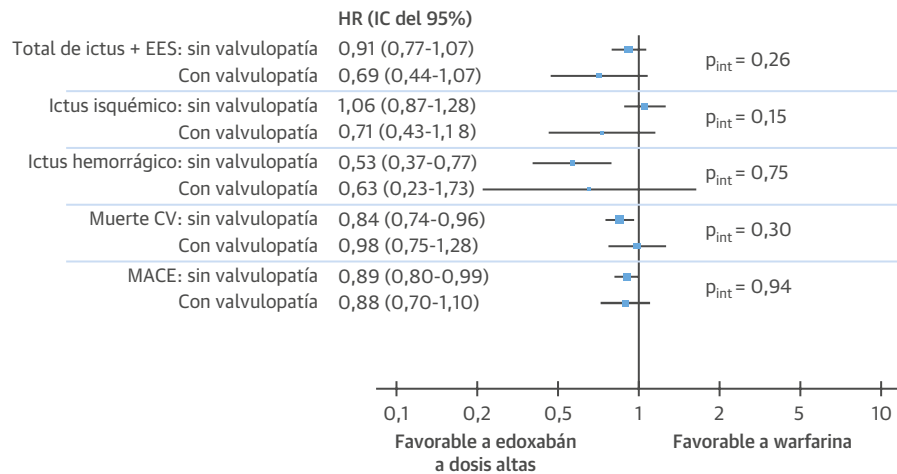
— Warfarina — Pauta posológica de edoxabán a dosis alta

De Caterina, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1372-82.

(Recuadros superiores) Curvas de Kaplan-Meier para el total de ictus o episodios embólicos sistémicos según el grupo de tratamiento asignado aleatoriamente y la presencia de valvulopatía, durante el periodo de estudio. (Recuadros inferiores) Curvas de Kaplan-Meier para la hemorragia mayor según el grupo de tratamiento asignado aleatoriamente y la presencia de valvulopatías, durante el periodo de estudio. NACO = anticoagulante oral no antagonista de vitamina K; EES = episodio embólico sistémico.

riesgo (HR: 1,30) en el análisis ajustado para la combinación de todos los resultados de eficacia del ensayo, que incluía el I/EES, o la muerte por causas cardiovasculares; los eventos adversos cardíacos mayores; y el I/EES o la muerte. Los pacientes con valvulopatías presentaron también un aumento ajustado significativo de las hemo-

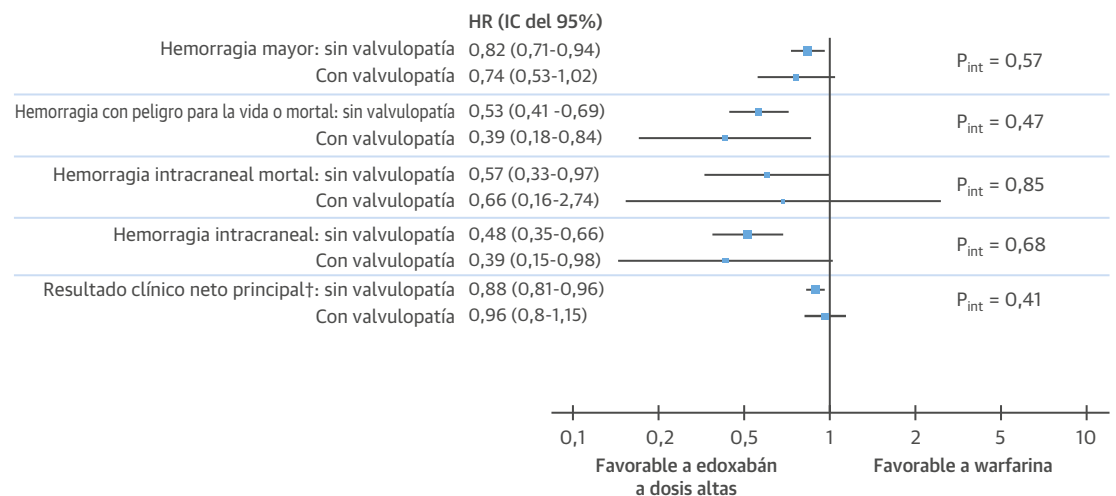
rragias mayores (HR_{aj}: 1,21) y las hemorragias digestivas (HR_{aj}: 1,24) en comparación con los pacientes con FA pero sin valvulopatías. Las razones de estas observaciones no se conocen, ni se explican tampoco por el perfil de riesgo superior del subgrupo con valvulopatías, y serán precisas nuevas investigaciones al respecto.

FIGURA 1 Gráfico de bosque de los resultados de eficacia en pacientes tratados con edoxabán a dosis altas frente a los tratados con warfarina, con o sin presencia de valvulopatías

IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; HR = *hazard ratio*; MACE = eventos cardiacos adversos mayores: definidos como infarto de miocardio, ictus, episodio embólico sistémico o muerte debida a causa cardiovascular (incluida la hemorragia); EES = episodio embólico sistémico.

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los resultados de I/EES fueron similares en los pacientes con y sin valvulopatías tras un ajuste multivariante. Sin embargo, las tasas de mortalidad, los resultados de eficacia combinados y varios tipos de hemorragias fueron más altas. La semejanza del riesgo del total de ictus/EES, pero con una mayor mortalidad, en los pacientes con valvulopatías en comparación con los pacientes sin valvulopatías en la cohorte del ENGAGE AF-TIMI 48 difiere en cierta medida de

lo descrito en los otros 3 ensayos. En el ensayo RE-LY, los pacientes con valvulopatías presentaron unas tasas de I/EES y de mortalidad ajustadas similares y unas tasas de hemorragia mayor ajustadas más altas (20); en el ensayo ARISTOTLE, los pacientes con valvulopatías presentaron una tasa ajustada de I/EES y muerte superior (19); y en el ensayo ROCKET-AF, los pacientes con valvulopatías tuvieron una tasa ajustada de EES superior (21). En términos generales, los 4 ensayos concuerdan en cuanto al

FIGURA 2 Gráfico de bosque de los resultados de seguridad en pacientes tratados con edoxabán frente a los tratados con warfarina, con o sin presencia de valvulopatías

*Hemorragia con peligro para la vida = episodio hemorrágico intracraneal o asociado a un compromiso hemodinámico que requiere intervención.
†Resultado clínico neto principal = muerte por cualquier causa, ictus, episodio embólico sistémico o hemorragia mayor. Abreviaturas como en la figura 1.

mayor riesgo de episodios hemorrágicos en los pacientes con valvulopatías. La información complementaria de estos ensayos deja, pues, ciertas dudas respecto a un posible aumento del riesgo de episodios isquémicos en la población con valvulopatías incluida en los ensayos, tras aplicar un ajuste para las variables basales.

Si los pacientes con FA y valvulopatías tienen realmente un mayor riesgo de episodios isquémicos (datos contradictorios) y de hemorragias (datos coherentes en todos los ensayos) en comparación con los pacientes sin valvulopatías, los pacientes con valvulopatías podrían obtener un efecto beneficioso especialmente favorable con el tratamiento de anticoagulación oral en general y con los NACO en particular. Sin embargo, nosotros no observamos diferencias importantes significativas en los resultados comparativos de edoxabán frente a warfarina, y hubo muy pocas interacciones estadísticamente significativas entre el tratamiento y la presencia de valvulopatías. Las únicas interacciones con un nivel de significación limítrofe observadas en nuestro análisis de la eficacia fueron las del tratamiento con la mortalidad total y con la mortalidad o ictus invalidante ($p_{\text{int}} = 0,045$ y $0,046$, respectivamente). Aunque es posible que edoxabán sea más eficaz que warfarina para prevenir la muerte en los pacientes sin valvulopatías, el hecho de que estos resultados no sean coherentes con los correspondientes a otras variables de valoración de la eficacia y la seguridad del estudio, el número relativamente bajo de muertes en el subgrupo de menor tamaño de pacientes con valvulopatías y la ausencia de un ajuste por multiplicidad de pruebas en este análisis exploratorio plantean la posibilidad de un error de tipo I, y ello justifica la necesidad de precaución en la interpretación. Además, el análisis de subgrupos en el que se dividió a los pacientes con valvulopatías en función de la valvulopatía predominante no sugirió diferencias de efecto entre warfarina y ninguna de las 2 pautas de edoxabán evaluadas en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 tanto para los resultados de eficacia como para los de seguridad, si bien el número de eventos fue muy bajo en algunos subgrupos. Estos datos son, pues, tranquilizadores respecto al uso de edoxabán en los pacientes con valvulopatías definida tal como se hace en este ensayo.

De manera similar a lo observado en los demás ensayos de fase III de NACO, en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se excluyeron los pacientes con válvulas protésicas mecánicas y los pacientes con estenosis mitral moderada o grave. Las razones de estas exclusiones en todos los ensayos de NACO fueron el mayor riesgo de ictus en estos casos (a menudo muy superiores a la tasa de 10 episodios de ictus por 100 pacientes-años [5]) y la necesidad de una pauta de tratamiento antitrombótico más intensa en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (22). Agrupamos estas dos situaciones bajo el acrónimo inglés de

MARM (*Mechanical valve AND Rheumatic Mitral*)-AF (5), con el objetivo de proporcionar una definición más clara de los tipos de FA en los que actualmente no es adecuado un tratamiento con NACO. Hay una razón bastante convincente para continuar evitando el uso de NACO en pacientes con válvulas protésicas mecánicas en la prevención del ictus, a la vista de los resultados del ensayo ER-ALIGN (*Dabigatran Etxilate in Patients With Mechanical Heart Valves*), el único estudio con valoración de resultados clínicos con un NACO llevado a cabo en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. De hecho, en el ensayo ER-ALIGN, el empleo de 2 dosis altas de dabigatrán se asoció a un número de ictus superior y a más episodios hemorrágicos que el uso de warfarina (23), y los datos sobre el mecanismo del efecto respaldan el concepto de que dabigatrán puede ser menos eficaz que warfarina para inhibir la coagulación iniciada por la fase de contacto (24). En cambio, en la actualidad no hay datos, ni tampoco razones a priori sobre el mecanismo del efecto, que lleven a plantear la hipótesis de un comportamiento diferencial de los NACO en los pacientes con FA y estenosis mitral. En este caso, la patogenia del tromboembolismo, de manera similar a lo que ocurre en la mayor parte de las demás formas de FA, deriva en gran parte de la estasis en la orejuela auricular izquierda y en la aurícula izquierda, que debieran ser prevenibles con los NACO (25).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, aunque se especificó a priori, los resultados se basan en un análisis de subgrupos de un ensayo en el que el cálculo de la potencia estadística fue el apropiado para una población amplia con FA. En segundo lugar, los datos presentados proceden de un subgrupo de pacientes preespecificado que fueron incluidos en un ensayo clínico con unos criterios de inclusión estrictos. En consecuencia, es posible que los resultados no sean plenamente generalizables a poblaciones más amplias de pacientes con valvulopatías y FA. En tercer lugar, se recogió y analizó de forma centralizada una información ecocardiográfica detallada sobre la gravedad de la valvulopatía tan solo en una pequeña parte de los pacientes (26). En consecuencia, la clasificación del tipo de lesión valvular utilizada para este análisis se basó por entero en los datos clínicos aportados por los investigadores locales. En cuarto lugar, aunque este estudio incluyó un número sustancial de pacientes con FA y valvulopatías, la baja tasa de eventos de muchas de las variables de valoración comportó una limitación de la potencia estadística para la detección de una heterogeneidad en los efectos de edoxabán en comparación con warfarina. Por último, los pacientes con valvulopatías, en comparación con los pacientes sin valvulopatías, presentaron diferencias sustanciales en las características basales y, aunque aplicamos un ajuste multivariable, es probable que existan aún algunos efectos de confusión residuales.

CONSECUENCIAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS. La falta de homogeneidad en los criterios de inclusión de los 4 ensayos de fase III contemporáneos en cuanto a la definición de la FA no valvular indica la necesidad de una definición más clara e inequívoca de este trastorno que tenga aplicabilidad clínica. Con la excepción de las válvulas mecánicas y la estenosis mitral de moderada a grave (MARM-AF), parece que los NACO podrían utilizarse en muchos pacientes con valvulopatías y una FA coexistente.

Deberán realizarse nuevos estudios centrados en pacientes con implantes de válvulas bioprotésicas o reparaciones valvulares recientes (en especial los pacientes tratados con anuloplastias), así como en las poblaciones que se han excluido de los 4 ensayos de fase III de comparación de NACO con warfarina. Están justificados también otros estudios adicionales en el contexto cada vez más prevalente del implante percutáneo de válvula aórtica, así como en la estenosis mitral de moderada a grave. Un abordaje cauteloso en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (tal vez en los pacientes con válvulas que requieren una anticoagulación menos intensa como las On-X [On-X Life Technologies, Kennesaw, Georgia] en la posición aórtica) (27), y empezando tal vez con un estudio de farmacocinética/farmacodinámica para identificar la dosis óptima de un inhibidor de factor Xa, podría abrir el camino para evaluar los NACO en ensayos de fase III en pacientes con válvulas mecánicas.

CONCLUSIONES

En un amplio ensayo clínico contemporáneo realizado en pacientes con FA y una indicación para la anticoagulación oral, la coexistencia de unos antecedentes de valvulopatías izquierda de moderada a grave (aparte de las válvulas mecánicas o la estenosis mitral de moderada a grave) o de cirugía valvular previa es frecuente y se asocia a un mayor riesgo de muerte, eventos adversos cardiovascula-

res mayores y hemorragia. Sin embargo, no hubo ninguna evidencia sólida que indicara una diferencia de efecto en la eficacia relativa de edoxabán frente a warfarina en estos pacientes en cuanto al total de I/EES, los II/EES (que fueron similares con edoxabán a dosis altas y con warfarina) o las hemorragias (menos frecuentes con edoxabán).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, 350 Longwood Avenue, 1st Floor Offices, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: rgiugliano@partners.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En los pacientes con fibrilación auricular que presentan una valvulopatía moderada o grave, aparte de la estenosis mitral o las válvulas cardíacas mecánicas, edoxabán a dosis altas tiene una eficacia similar a la de warfarina y una mayor seguridad. Edoxabán y otros NACO pueden usarse en los pacientes con fibrilación auricular y una valvulopatía no reumática en válvula nativa o que han sido tratados con un reemplazo valvular con una bioprótesis o con una reparación valvular anteriormente.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Debe abandonarse el término "fibrilación auricular no valvular" en favor de situaciones específicas con mayor precisión en las que pueden y no pueden usarse los NACO. Serán necesarios nuevos estudios para determinar el intervalo de tiempo tras la cirugía valvular cardíaca a partir del cual pueden prescribirse los NACO de forma segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962-70.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
5. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35:3328-35.
6. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
7. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:394-409.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
9. 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.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
11. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—Euro-

- pean Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
12. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014;16:1720-5.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
18. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
19. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132:624-32.
20. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-98.
21. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-85.
22. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33: 2451-96.
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369: 1206-14.
24. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002322.
25. De Caterina R, Camm JA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial. *Europace* 2015;18:6-11.
26. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014;35: 1457-65.
27. Puskas J, Gerdtsch M, Nichols D, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1202-10; discussion 1210-1.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, edoxabán, NACO, valvulopatía, warfarina

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

Nuevos anticoagulantes (NACO) y valvulopatías: salir de dudas

Pilar Tornos, M.D., PhD^a

En los últimos años diversos ensayos clínicos han comparado la eficacia de los llamados nuevos anticoagulantes orales (NACO) con la warfarina en la prevención del ictus y embolismos sistémicos en pacientes en fibrilación auricular. Dabigatrán (estudio RE-LY) (1), rivaroxabán (estudio ROCKET) (2), apixabán (estudio ARISTOTLE) (3) y edoxabán (estudio ENGAGE-AF-TIMI 48) (4) han mostrado, de manera consistente, ser útiles en la prevención de los accidentes embólicos, y seguros en relación a los accidentes hemorrágicos. Por tanto estos fármacos se han convertido en alternativas válidas a la warfarina en pacientes en fibrilación auricular. Hay que destacar que en estos importantes estudios fueron excluidos los pacientes con estenosis mitral moderada o severa y los pacientes portadores de prótesis mecánicas. Por este motivo los nuevos anticoagulantes fueron considerados de manera genérica una alternativa a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Este término sin embargo es poco apropiado ya que en los grandes ensayos existían pacientes con distintas valvulopatías, excluyéndose únicamente de los mismos como ya hemos mencionado la estenosis mitral y las prótesis mecánicas.

Este hecho ha generado mucha confusión: por una parte se hablaba de los NACO como alternativa a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular y por otra parte en los estudios se habían incluido a un número considerable de pacientes valvulares. Incluso entre cardiólogos existían dudas en el momento de prescribir NACO a pacientes con valvulopatías, ya que formalmente estos estaban indicados únicamente para pacientes con la llamada fibrilación auricular no valvular. Así Breithardt (5) señala la necesidad de redefinir las causas de fibrilación auricular para evitar que pacientes con valvulopatías que podrían beneficiarse de los NACO sean excluidos de dicho tratamiento por una interpretación muy purista del término "no valvular".

Recientemente han aparecido trabajos que analizan los subgrupos de pacientes con valvulopatías incluidos en los grandes estudios y que aportan luz sobre este controvertido tema.

Ezekowitz *et al* (6) publicaron un análisis *post-hoc* de los pacientes del estudio RE-LY que tenían alguna forma de valvulopatía. Comparan a estos pacientes con el resto de la cohorte sin valvulopatía y llegan a la conclusión de que la presencia de enfermedad valvular no influye en la comparación de warfarina frente a dabigatrán. Breithardt *et al* (7) realizan el mismo análisis entre los pacientes con y sin valvulopatías del estudio ROCKET y demuestran que la eficacia del rivaroxabán en la prevención de ictus y embolismo sistémico es igual para los dos grupos. Señalan sin embargo un mayor riesgo de sangrado en la población valvular que atribuyen a su mayor edad y a la mayor morbilidad. Avezum *et al* (8) hacen el mismo análisis de subgrupos de pacientes con y sin valvulopatía en pacientes del estudio ARISTOTLE y demuestran que no hay diferencias en la eficacia del apixabán en la prevención de embolismos y se mantiene en los pacientes valvulares la disminución de hemorragias y de mortalidad observada en la cohorte completa.

El trabajo de De Caterina *et al* (9), demuestra que, tras ajustar por muchas variables, la población de pacientes valvulares del ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (2824 pacientes) tenían similar incidencia de fenómenos embólicos que la población no valvular (18 222 pacientes), pero tenían mayor mortalidad, más eventos cardiovasculares y más tasa de hemorragias. Sin embargo al comparar edoxabán y warfarina observaron que la presencia de valvulopatías no afectaba la eficacia y seguridad del edoxabán.

Así pues, y como también demuestra un metanálisis posterior (10), parece demostrado que los nuevos anticoagulantes pueden ser utilizados en los pacientes con valvulopatías y fibrilación auricular, siempre que no sean portadores de prótesis mecánicas ni de estenosis mitral moderada-severa. La exclusión de los pacientes portadores de prótesis mecánica se basa en los resultados del estudio RE-ALIGN (11) en el que se comparaba dabigatrán con warfarina en pacientes a quienes se había implantado una prótesis mecánica. El estudio hubo de suspenderse prematuramente al observarse un aumento significativo de trombosis y hemorragias en el grupo tra-

^aHospital Quiron, Barcelona, España.

tado con dabigatrán. Se ha sugerido que el dabigatrán pueda ser menos efectivo que la warfarina para inhibir la activación de la coagulación por la vía intrínseca inducida por las prótesis mecánicas (12). Sin embargo, no hay datos que apoyen la exclusión de pacientes con estenosis mitral del tratamiento con NACO y tampoco está clara la exclusión en los meses iniciales a la implantación de bioprótesis. Sin duda estas exclusiones se basan en la no existencia de pacientes de estas características en los grandes estudios y no en razones mecanísticas *a priori*, especialmente en el caso de la estenosis mitral (13).

El estudio de De Caterina y el resto de trabajos comentados han contribuido a clarificar el controvertido problema de los nuevos anticoagulantes y valvulopatías. Las nuevas Guías de Valvulopatías de la Sociedad Europea de

Cardiología así lo han reflejado (14). Se excluye únicamente del tratamiento con NACO (indicación clase III) a los pacientes con fibrilación auricular con prótesis mecánicas o con estenosis mitral moderada-severa. Por el contrario el resto de pacientes con distintas valvulopatías o portadores de bioprótesis (excluyendo como ya hemos mencionado los primeros tres meses tras la implantación) pueden beneficiarse del tratamiento con los nuevos fármacos (indicación clase IIa).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra. Pilar Tornos, Servicio de Cardiología, Hospital Quiron-Salud Barcelona, Plaza de Alfonso Comín, 5-7, 08023 Barcelona, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H CH, Joyner CD, Wallentin L, and *the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-91
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermsillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104
5. Breithardt G. NOACs for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation With Valve Disease Filling the Gaps. *J Am Coll Cardiol* 2017;11: 0735-1097
6. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016; 134:589-98
7. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Likhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
8. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132: 624-632.
9. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP et al. Outcomes in valvular heart disease patients on edoxapan or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 69: 1372-82, 2017
10. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69:1363-1371
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369:1206-14
12. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002322.
13. De Caterina R, Camm J. A Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial *Europace*. 2016 Jan;18:6-11
14. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax et al 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2017) 38, 2739-2786



La importancia del desayuno en la enfermedad aterosclerótica

Perspectivas aportadas por el estudio PESA

Irina Uzhova, MSC,^a Valentín Fuster, MD, PhD,^{a,b} Antonio Fernández-Ortiz, MD, PhD,^{a,c,d,e} José M. Ordovás, PhD,^{a,f,g} Javier Sanz, MD,^{a,b} Leticia Fernández-Friera, MD, PhD,^{a,c,h} Beatriz López-Melgar, MD, PhD,^{a,h} José M. Mendiguren, MD,ⁱ Borja Ibáñez, MD, PhD,^{a,c,j} Héctor Bueno, MD, PhD,^{a,d,k} José L. Peñalvo, PhD^l

RESUMEN

ANTECEDENTES Los hábitos diarios, incluidos el número y la calidad de las comidas, son posibles dianas para estrategias de prevención primaria con una repercusión sustancial sobre la salud. La omisión del desayuno se considera un hábito frecuente y poco saludable, asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (CV).

OBJETIVOS En este estudio se exploró la asociación entre diferentes patrones de desayuno y los factores de riesgo CV y la presencia, distribución y extensión de la aterosclerosis subclínica.

MÉTODOS Se realizó un análisis transversal en el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), una cohorte prospectiva de adultos de 40 a 54 años de edad asintomáticos (sin eventos CV en la situación basal). Se obtuvieron datos de estilo de vida y de diagnóstico por la imagen multivascular, junto con covariables clínicas, de 4052 participantes. En el análisis se utilizaron modelos de regresión logística multivariable.

RESULTADOS Se estudiaron tres patrones de consumo del desayuno: desayuno con alto contenido de energía, cuando suponía > 20% del total de consumo de energía diario (27% de la población); desayuno con bajo contenido de energía, cuando suponía entre un 5% y un 20% del total de consumo de energía diario (70% de la población); y omisión del desayuno, cuando se consumía < 5% del total de energía diario (3% de la población). Con independencia de la existencia de factores de riesgo CV tradicionales y alimentarios, y en comparación con el desayuno con alto contenido de energía, la omisión habitual del desayuno se asoció a una mayor prevalencia de aterosclerosis no coronaria (*odds ratio*: 1,55; intervalo de confianza del 95%: 0,97 a 2,46) y generalizada (*odds ratio*: 2,57; intervalo de confianza del 95%: 1,54 a 4,31).

CONCLUSIÓN La omisión del desayuno se asocia a un aumento de la probabilidad de aterosclerosis no coronaria y generalizada prevalente, con independencia de la presencia de factores de riesgo CV convencionales. (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis* [PESA]; NCT01410318) (J Am Coll Cardiol 2017;70:1833-42) © 2017 American College of Cardiology Foundation.

^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España; ^bIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ^cCIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; ^dUniversidad Complutense, Madrid, España; ^eCardiovascular Institute, IDISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ^fU.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts; ^gIMDEA Food Institute, CEI UAM + CSIC, Madrid, España; ^hHM Hospitales-Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; ⁱBanco de Santander, Madrid, España; ^jIIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Universidad Autónoma, Madrid, España; ^kResearch Institute and Cardiology Department, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; y ^lFriedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, Boston, Massachusetts. El estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) es financiado por igual por la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) (Madrid, España) y el Banco Santander (Madrid, España). El estudio recibe también financiación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/02019) y del Fondo para el Desarrollo Regional Europeo. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MINECO SEV-2015-0505). El Dr. Bueno recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III (PIE16/00021); ha recibido financiación para investigación de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen y Novartis; pagos por consultoría de Abbott, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer y Novartis; y pagos por conferencias o ayudas para la asistencia a congresos científicos de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Ferrer, Novartis, Servier y theheart.org/Medscape. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. El Dr. Peñalvo es actualmente empleado de Merck KGaA. P.K. Shah, MD, ha sido Editor Invitado para este artículo.

Original recibido el 24 de julio de 2017; aceptado el 16 de agosto de 2017.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



Hay varios trastornos asociados a la aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV), como la diabetes (1), la obesidad (2), la hipertensión (3) y la dislipidemia (4) que se sabe que son modificables mediante cambios del estilo de vida. De entre estos factores de estilo de vida, la dieta, que incluye tanto la calidad nutricional como los patrones de consumo adquiridos, constituye una diana importante para las estrategias de prevención de la ECV.

Los patrones de alimentación dependen en gran manera de determinantes culturales, sociales y psicológicos, ya que las personas los integran en su rutina de la vida diaria. Un hábito concreto que podría tener un efecto importante en la salud CV es el consumo del desayuno, puesto que se asocia con factores como la saciedad (5), la ingesta diaria de energía (IE) (6), la eficiencia metabólica de la dieta y la regulación del apetito (7). Diversos estudios han descrito asociaciones entre el hábito de omitir el desayuno y un aumento de los marcadores de salud cardiometabólicos (8), incluida la obesidad (9), la diabetes (10) y el perfil lipídico desfavorable (11). Aunque hay algunos estudios que relacionan la omisión del desayuno con el riesgo de enfermedad coronaria (12,13), hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de este hábito alimentario con la presencia de la aterosclerosis subclínica. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar la asociación entre diferentes patrones de desayuno y los factores de riesgo de ECV, y concretamente, si la omisión regular del desayuno se asocia a la aterosclerosis subclínica, mediante la investigación de la presencia de placas de aterosclerosis en las arterias carótidas, la aorta y las arterias iliofemorales o el calcio arterial coronario, en una población sin antecedentes previos de ECV.

MÉTODOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO. El estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) es un estudio de cohorte prospectivo, observacional, actualmente en marcha, de 4082 empleados de la sede central del Banco Santander de Madrid (España), que tiene como objetivo descubrir los factores relacionados con la aparición y progresión de la aterosclerosis subclínica. En otra publicación se ha presentado una descripción detallada del diseño del estudio y los métodos de obtención de los datos (14). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Salud Carlos III de Madrid (España). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito (14).

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO. Se incluyeron en el estudio voluntarios de ambos sexos y de entre 40 y 54 años de edad, si en la situación basal no tenían ningun

na enfermedad CV ni enfermedad renal crónica, no recibían tratamiento activo por cáncer, no habían sido tratados anteriormente con un trasplante, no superaban un índice de masa corporal (IMC) de 40 kg/m² y no tenían ninguna enfermedad que pudiera afectar a la esperanza de vida y reducirla a < 6 años. Se excluyeron de los análisis 26 de los participantes iniciales en los que no se dispuso de los valores de algunas de las variables de interés, y 4 en los que se registraron valores extremos de IE diaria (< 800 o > 4200 kcal en los varones, y < 500 o > 3500 kcal en las mujeres) (15). La muestra final la formaron 4052 participantes.

EVALUACIÓN DE LA DIETA. Para estimar la dieta habitual de los participantes en el estudio PESA, utilizamos un cuestionario informatizado (historia alimentaria del estudio ENRICA [Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular]) elaborado y validado para la población española dentro del estudio ENRICA (16) que contenía información nutricional sobre 861 ítems alimentarios (incluidos 184 platos y comidas consumidos habitualmente en España). De forma resumida, se pedía a los sujetos que declararan los alimentos consumidos en los 15 días previos, teniendo en cuenta las ocasiones del consumo (al despertar, desayuno, media mañana, almuerzo, media tarde y cena). Cuando un ítem alimentario era consumido como mínimo una vez, se consideraba “consumido habitualmente”. Se utilizaron factores de conversión para calcular la frecuencia anual del consumo (16). Con el empleo de estos datos, se calculó la variable de “energía consumida durante el desayuno” y los patrones de desayuno de nuestro estudio se basaron en el porcentaje de la IE diaria total consumido en el desayuno. Como primer paso, nuestra definición del desayuno se basó en la descripción cuantitativa presentada por Timlin y Pereira (7), en la que se define como “la primera comida del día que rompe el ayuno después del periodo más largo de sueño, tomada antes o al inicio de las actividades diarias (por ejemplo, recados, desplazamientos, trabajo), en un plazo de 2 horas tras el despertar, habitualmente no más tarde de las 10:00 de la mañana, y con un nivel de energía consumida de entre el 20% y el 35% de las necesidades diarias totales de energía”. A la vista de esta definición, identificamos los alimentos consumidos antes de las 10:00 en la base de datos del estudio PESA y en los participantes cuyo consumo de energía en el desayuno superó el 20% del total de la ingesta de energía se consideró que se consumía un desayuno (desayuno con alto contenido de energía [DACE]). Como segundo paso, aplicamos la definición cualitativa del desayuno presentada por O’Neil et al. (17), según la cual el desayuno se define como “un

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- IMC, índice de masa corporal
- CAC, calcio arterial coronario
- IC, intervalo de confianza
- ECV, enfermedad cardiovascular
- IE, ingesta de energía
- DACE, desayuno con alto contenido de energía
- DBCE, desayuno con bajo contenido de energía
- SMet, síndrome metabólico
- OR, odds ratio
- OD, omisión del desayuno
- PC, perímetro de cintura

TABLA 1 Características demográficas y de estilo de vida

| | DAE (n = 1122) | DBCE (n = 2812) | OD (n = 118) |
|--|-------------------|--------------------|-----------------|
| Características demográficas | | | |
| Edad, años | 45,41 ± 4,23*† | 45,95 ± 4,27‡ | 46,53 ± 4,27‡ |
| Mujeres | 503 (44,8)*† | 951 (33,8)‡ | 34 (28,8)‡ |
| Nivel de estudios | | | |
| Enseñanza secundaria o inferior | 238 (21,4)* | 741 (26,5)‡ | 34 (28,8) |
| Título universitario | 160 (14,4) | 423 (15,2) | 21 (17,8) |
| Grado universitario o superior | 714 (64,2)* | 1628 (58,3)‡ | 63 (53,4) |
| Estado civil | | | |
| Casado | 851 (83,4) | 2139 (83,8) | 91 (82,0) |
| Soltero | 73 (7,2) | 219 (8,6) | 14 (12,6) |
| Divorciado | 90 (8,8) | 185 (7,2) | 6 (5,4) |
| Viudo | 6 (0,6) | 11 (0,4) | 0 (0,0) |
| Estilo de vida | | | |
| Nivel de actividad física (recuento de actividad física total/día) | 3604 ± 6071 | 3537 ± 5179 | 3668 ± 5223 |
| Tabaquismo | | | |
| Fumador actual | 196 (17,5)*† | 588 (20,9)†‡ | 49 (41,5)*‡ |
| Fumador social | 103 (9,2) | 226 (8,0) | 11 (9,3) |
| Exfumador | 344 (30,7) | 928 (33,0) | 33 (28,0) |
| No fumador | 479 (42,7)*† | 1070 (38,1)†‡ | 25 (21,2)*‡ |
| Dieta para perder peso | | | |
| Tiempo empleado en desayunar, min | 11,00 ± 5,81*† | 8,40 ± 5,84†‡ | 4,93 ± 7,16*‡ |
| % de IE diaria en el almuerzo | 38,63 ± 6,25*† | 41,97 ± 6,55†‡ | 47,53 ± 9,25*‡ |

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). Se aplicó la corrección de Bonferroni para las variables discretas (p < 0,017). * p < 0,05 frente a DBCE. † p < 0,05 frente a OD. ‡ p < 0,05 frente a DACE.
IE = ingesta de energía; DACE = desayuno con alto contenido de energía; DBCE = desayuno con bajo contenido de energía; OD = omisión del desayuno; PC = perímetro de cintura.

alimento o bebida de como mínimo un grupo de alimentos, y que puede consumirse en cualquier lugar. El café, el agua y las bebidas no alcohólicas no se incluyen en un grupo de alimentos." Así pues, teniendo en cuenta solamente el café y las bebidas no alcohólicas, estimamos que 300 ml de zumo de naranja (que es habitual consumir en el desayuno en España) contendrían 123 kcal, 100 ml de café con leche contendrían 38 kcal, y 100 ml de café con leche y 20 g de azúcar añadido contendrían 119 kcal según la base de datos de composición de los alimentos de España (18). La media de ingesta de energía en la población del estudio PESA es de 2314 kcal/día, y 123 kcal/día corresponderían a un 5% de la ingesta total. Así pues, planteamos la hipótesis de que, si la ingesta de energía matinal de los participantes no superaba las 123 kcal (5% de la ingesta diaria total de energía), esto podría considerarse equivalente a la omisión del desayuno (OD) ya que no se consumía ningún otro alimento. Siguiendo este planteamiento, se identificaron 3 grupos principales: los sujetos que tomaban <5% de la IE total por la mañana como indicador sustitutivo de tomar tan solo café o café con leche, zumo u otras bebidas no alcohólicas (OD); los sujetos que tomaban > 20% de la IE total por la mañana como consumidores de desayuno (DAE); y los participantes que estaban entre el 5% y el 20% en los que se

consideró que consumían un desayuno con bajo contenido de energía (DBCE). La calidad global de la dieta se evaluó con la adhesión de los participantes a los patrones de dieta definidos a posteriori (dieta mediterránea, dieta occidental y dieta social-de negocios), que se han descrito de forma detallada en nuestro trabajo anterior (19).

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS. Los parámetros antropométricos (altura, peso y perímetro de cintura [PC]) y las medidas clínicas se obtuvieron según lo descrito anteriormente y a través de métodos estandarizados según el protocolo del estudio PESA (14). Con el empleo de esta información, los factores de riesgo para la ECV se definieron de la siguiente forma: obesidad si el IMC era ≥ 30 kg/m²; hipercolesterolemia si el colesterol total era ≥ 240 mg/dl o el colesterol de lipoproteínas de baja densidad era ≥ 160 mg/dl o el colesterol de lipoproteínas de alta densidad era < 40 mg/dl, o se tomaba medicación hipolipemiente (20); hipertensión si el valor medio de la presión arterial era $> 140/90$ mm Hg o se tomaba medicación antihipertensiva (21); diabetes si los niveles de glucosa plasmática en ayunas eran > 126 mg/dl o la hemoglobina glucosilada era $> 6,5$ o se usa tratamiento de insulina o medicación hipoglucemiante (22). El síndrome metabólico (SMet) se definió por la presencia de como mínimo 3 de los siguientes criterios: PC > 88 cm en las mujeres y PC > 102 cm en los varones, glucosa plasmática en ayunas > 100 mg/dl o tratamiento con medicación, triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento con medicación, colesterol de lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dl o tratamiento con medicación y presión arterial $> 140/90$ mm Hg o tratamiento con medicación (20). Se utilizó la herramienta de evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología, la *Systematic Coronary Risk Evaluation*, para evaluar el riesgo de muerte cardiovascular (23).

OTRAS VARIABLES. Se utilizó la información aportada por los propios pacientes en cuanto a otras variables, como las de edad (años), sexo (varones o mujeres), estado civil (soltero, casado, divorciado, viudo), nivel máximo de estudios alcanzado (escuela secundaria, título universitario o estudios universitarios o superiores), tabaquismo (fumador actual, no fumador, fumador social o exfumador) y seguimiento de dieta de reducción de peso (sí/no). La actividad física se evaluó con un acelerómetro triaxial colocado en la cintura durante un periodo de 7 días, que indicaba el número de episodios de actividad al día (Acti Trainer, Actigraph, Pensacola, Florida [Estados Unidos]).

EVALUACIÓN DE LA ATROSCLEROSIS. Se realizó una evaluación de las placas de aterosclerosis en múltiples territorios vasculares (carótidas bilaterales, aorta abdominal infrarrenal y arterias iliofemorales), mediante

ecografía bidimensional (ecógrafo Philips iU22, Philips Healthcare, Bothell, Washington [Estados Unidos]) en el centro de examen del estudio PESA según lo descrito con anterioridad (14). La presencia de placas de aterosclerosis se evaluó mediante un barrido transversal de los territorios mencionados. La placa se definió como una protrusión focal en la luz arterial de un grosor > 0,5 mm o > 50% del grosor de la íntima-media circundante o un grosor difuso de >1,5 mm medido entre las interfaces de media-adventicia y de íntima-luz (24). El calcio arterial coronario (CAC) se determinó mediante una adquisición prospectiva sincronizada con la electrocardiografía, sin contraste, con un escáner de tomografía computarizada de 16 cortes (Philips Brilliance CT, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts [Estados Unidos]) y se calculó la puntuación de CAC con el empleo de la ecuación de Agatston (25). La aterosclerosis subclínica se definió como la presencia de una placa en la carótida derecha, carótida izquierda, aorta, iliofemoral derecha o iliofemoral izquierda o como la presencia de calcio (puntuación de CAC > 0) en las arterias coronarias; la aterosclerosis no coronaria se definió como la presencia de placas en los territorios antes mencionados, excluido el CAC. Según el número de localizaciones afectadas por la aterosclerosis (un máximo de 6), si se daba en entre 4 y 6 localizaciones, se definió como una aterosclerosis generalizada (26).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características basales se presentan en forma de número y porcentaje para las variables discretas y en forma de media ± DE para las variables continuas. Se utilizó un análisis de la varianza para las variables continuas y la prueba de χ^2 para las variables discretas, con objeto de comparar los datos de las diversas categorías con una corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariable para evaluar la asociación entre los patrones de desayuno: 1) parámetros de valoración principales: aterosclerosis subclínica, no coronaria y generalizada, presencia de placas de aterosclerosis en la aorta, las arterias carótidas y las iliofemorales, puntuación de CAC > 0; y 2) parámetros de valoración secundarios: obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), obesidad abdominal, SMet, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo e hipertensión. Seguimos un proceso en 2 etapas para la inclusión de covariables en los modelos. En primer lugar, se compararon las variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida de los 3 grupos de patrones de desayuno. Las variables en las que había una diferencia significativa entre los tipos de desayuno fueron incluidas en el modelo. En segundo lugar, las demás variables se introdujeron de manera secuencial en el modelo y se mantuvieron en él si el coeficiente beta variaba en más de un 10% (27). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, ver-

TABLA 2 Perfil alimentario diario de los participantes en el estudio PESA según el patrón de desayuno

| | DACE (n = 1122) | DBCE (n = 2812) | OD (n = 118) |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| Macronutrientes, g/día o mg/día | | | |
| Ingesta de energía, kcal | 2234 ± 450*† | 2345 ± 467‡ | 2358 ± 562‡ |
| Proteínas totales | 94,3 ± 18,0*† | 102,4 ± 20,0‡ | 105,7 ± 24,0‡ |
| Proteínas de origen animal | 64,8 ± 15,0*† | 72,1 ± 17,1‡ | 76,6 ± 20,7**‡ |
| Proteínas de origen vegetal | 29,08 ± 8,23* | 29,84 ± 8,39‡ | 28,69 ± 9,83 |
| Grasas totales | 103,1 ± 22,9*† | 108,3 ± 24,2‡ | 113,6 ± 30,6‡ |
| Colesterol | 334,4 ± 98,2*† | 361,6 ± 94,8†‡ | 385,7 ± 111,0**‡ |
| MUFA | 47,0 ± 11,6*† | 49,3 ± 11,5†‡ | 52,4 ± 13,8**‡ |
| PUFA | 16,62 ± 5,09*† | 17,81 ± 5,48†‡ | 19,05 ± 7,06**‡ |
| SFA | 29,98 ± 8,62*† | 32,05 ± 9,00‡ | 32,84 ± 10,90‡ |
| Hidratos de carbono | 218,5 ± 58,1† | 220,0 ± 58,8† | 197,0 ± 63,8**‡ |
| Azúcar | 94,0 ± 31,8**† | 90,9 ± 30,6†‡ | 75,5 ± 34,4**‡ |
| Polisacáridos | 119,7 ± 40,6* | 125,7 ± 43,2‡ | 119,2 ± 46,0 |
| Fibra | 21,08 ± 6,48† | 20,90 ± 5,99† | 18,99 ± 6,19**‡ |
| Grupo de alimentos, g/día | | | |
| Frutas y verduras | 474 ± 210*† | 435 ± 202†‡ | 369 ± 182**‡ |
| Frutas desecadas | 7,30 ± 10,76 | 7,94 ± 12,26 | 9,65 ± 16,64 |
| Legumbres | 25,2 ± 21,2 | 26,0 ± 22,9 | 27,4 ± 23,3 |
| Patatas | 20,0 ± 17,1 | 21,1 ± 17,7 | 19,3 ± 16,7 |
| Cereales refinados | 216,0 ± 92,8* | 234,0 ± 98,7‡ | 231,0 ± 101,5 |
| Cereales integrales | 14,3 ± 31,9*† | 9,1 ± 21,6†‡ | 2,5 ± 10,6**‡ |
| Frutos secos | 5,03 ± 5,92 | 5,41 ± 5,68 | 5,16 ± 4,91 |
| Aceitunas | 4,05 ± 6,30*† | 4,65 ± 6,52†‡ | 7,26 ± 15,13**‡ |
| Carne roja | 93,0 ± 42,2**† | 112,9 ± 50,1†‡ | 145,1 ± 68,6**‡ |
| Carne magra | 63,3 ± 30,7* | 66,9 ± 33,5‡ | 67,7 ± 32,6 |
| Pescado y marisco | 75,8 ± 36,2* | 79,1 ± 38,9‡ | 78,1 ± 39,9 |
| Productos lácteos | 207 ± 151† | 196 ± 137† | 141 ± 116**‡ |
| Productos lácteos con pocas grasas | 88,3 ± 125,8 | 90,0 ± 121,8† | 61,4 ± 112,7* |
| Aceite vegetal y grasas | 5,02 ± 5,92 | 5,40 ± 5,68 | 5,15 ± 4,91 |
| Mantequilla | 5,89 ± 6,72*† | 4,26 ± 4,39†‡ | 2,30 ± 2,03**‡ |
| Aceite de oliva | 31,7 ± 14,1* | 29,9 ± 12,2‡ | 31,0 ± 11,8 |
| Comidas precocinadas, comida rápida | 55,6 ± 34,0*† | 66,9 ± 42,1‡ | 68,6 ± 35,6‡ |
| Patatas fritas y tentempiés | 5,02 ± 7,06*† | 6,49 ± 9,12†‡ | 8,69 ± 11,73**‡ |
| Bollería comercial | 71,4 ± 50,0† | 69,6 ± 47,8† | 54,3 ± 47,5**‡ |
| Alcohol (licores destilados, vino, cerveza) | 122 ± 144*† | 190 ± 227†‡ | 299 ± 328**‡ |
| BA | 132 ± 184*† | 157 ± 204†‡ | 256 ± 439**‡ |
| Té, café | 167 ± 131† | 174 ± 128 | 202 ± 193‡ |
| Calidad de la dieta | | | |
| Grupo de dieta mediterránea | 533 (47,5)*† | 1052 (37,4)†‡ | 30 (25,4)**‡ |
| Grupo de dieta occidental | 485 (43,2)† | 1148 (40,8)† | 35 (29,7)**‡ |
| Grupo de dieta de negocios social | 104 (9,3)*† | 612 (21,8)†‡ | 53 (44,9)**‡ |

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). Se aplicó la corrección de Bonferroni para las variables discretas (p < 0,017). * p < 0,05 frente a DBCE. † p < 0,05 frente a OD. ‡ p < 0,05 frente a DACE.
MUFA = ácidos grasos monoinsaturados; PESA = *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*; PUFA = ácidos grasos poliinsaturados; SFA = ácidos grasos saturados; BA = bebidas azucaradas; otras abreviaturas como en la tabla 1.

sión 24 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York [Estados Unidos]).

RESULTADOS

De los 4052 participantes, un 2,9%, 69,4% y 27,7% correspondían a las categorías de OD, DBCE y DACE, respectivamente. En comparación con el grupo de DACE y el

TABLA 3 Distribución de los factores de riesgo de ECV de los participantes en el estudio PESA según el patrón de desayuno

| Factores de riesgo de ECV | DACE (n = 1122) | DBCE (n = 2812) | OD (n = 118) |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Obesidad central | 136 (12,1)*† | 680 (24,2)†‡ | 45 (38,1)*‡ |
| Peso, kg | 72,5 ± 13,8*† | 78,1 ± 14,9†‡ | 83,3 ± 17,6*‡ |
| IMC, kg/m ² | 25,01 ± 3,39*† | 26,55 ± 3,85†‡ | 28,04 ± 4,66*‡ |
| Perímetro de cintura, cm | 85,6 ± 11,0*† | 90,7 ± 12,0†‡ | 95,5 ± 14,5*‡ |
| Hipertensión, mm Hg | 97 (8,6)*† | 356 (12,7)†‡ | 27 (22,9)*‡ |
| PAS | 114,3 ± 12,1*† | 117,0 ± 12,6‡ | 119,0 ± 13,6‡ |
| PAD | 70,75 ± 8,88*† | 73,12 ± 9,52†‡ | 75,36 ± 10,20*‡ |
| Dislipidemia, mg/dl | 374 (33,3)*† | 1241 (44,1)†‡ | 66 (55,9)*‡ |
| Colesterol total | 196,4 ± 31,4*† | 202,0 ± 33,8‡ | 205,8 ± 35,5‡ |
| C-LDL | 128,5 ± 28,0*† | 133,7 ± 30,2‡ | 136,0 ± 30,9‡ |
| C-HDL | 50,8 ± 12,1*† | 48,4 ± 12,1‡ | 46,8 ± 13,2‡ |
| Triglicéridos | 84,5 ± 45,4*† | 98,3 ± 59,9†‡ | 114,0 ± 74,5*‡ |
| Diabetes | 8 (0,7)*† | 65 (2,3)‡ | 6 (5,1)‡ |
| Glucosa en ayunas, mg/dl | 87,9 ± 8,8*† | 91,4 ± 15,0†‡ | 94,7 ± 15,9*‡ |
| Puntuaciones de riesgo de ECV | | | |
| SCORE, % | 0,40 ± 0,53*† | 0,60 ± 0,61†‡ | 0,85 ± 0,85*‡ |
| Número de factores de riesgo de ECV | | | |
| 0 | 594 (52,9)*† | 1158 (41,2)†‡ | 32 (27,1)*‡ |
| 1 | 395 (35,2)* | 1135 (40,4)‡ | 39 (33,1) |
| 2 | 120 (10,7)*† | 445 (15,8)†‡ | 35 (29,7)*‡ |
| > 2 | 13 (1,2)*† | 74 (2,6)†‡ | 12 (10,2)*‡ |

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * p < 0,05 frente a DBCE. † p < 0,05 frente a OD. ‡ p < 0,05 frente a DACE.

IMC = índice de masa corporal; ECV = enfermedad cardiovascular; PAD = presión arterial diastólica; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; PAS = presión arterial sistólica; SCORE = European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

de DBCE, el grupo de OD estaba formado mayoritariamente por varones, que eran fumadores actuales, referían haber modificado su dieta en el último año para perder peso y consumían el porcentaje más alto de la energía en el almuerzo. En comparación con el grupo de DACE, los participantes con DBCE eran con mayor probabilidad varones, con un nivel de estudios inferior, fumadores actuales y también consumían una mayor proporción de calorías en el almuerzo (tabla 1). Por lo que respecta a la calidad nutricional, los participantes con OD tenían una mayor probabilidad de consumir más energía, proteínas (en especial de origen animal) y colesterol en la dieta; eran los que tenían el menor consumo de fibras e hidratos de carbono; y tendían a consumir más bebidas alcohólicas y bebidas azucaradas, así como carnes rojas. En comparación con el grupo de DACE, los participantes del grupo de DBCE tenían niveles superiores de IE diaria, consumo de proteínas de origen animal y consumo de colesterol en la dieta, y un consumo inferior de azúcar y polisacáridos. Este grupo mostró también un consumo inferior de frutas y verduras, cereales integrales y aceite de oliva, y un consumo superior de cereales refinados, carne roja, comida rápida y comidas precocinadas, así como de carne magra y pescado y marisco (tabla 2). Los participantes del grupo de DACE presentaron un consumo significativamente superior de

hidratos de carbono y fibra de la dieta, y tendieron a consumir cantidades superiores de frutas y verduras, cereales integrales, productos lácteos ricos en grasas y dulces (tabla 2).

Los hábitos alimentarios matinales mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos de desayuno. En promedio, los participantes con OD no dedicaban más de 5 minutos al desayuno y consumían principalmente café o zumo de naranja. Los productos elegidos con más frecuencia en el grupo de DACE eran café, zumo de naranja, tostadas de pan con aceite de oliva, tomate, jamón, fruta fresca, cereales para desayuno, galletas de cereales integrales o pastas y mermelada. En el caso de los participantes con DBCE, era más probable que tomaran café, zumo de naranja, así como fruta fresca, tostadas, galletas o pastas (tabla 1 online).

El consumo de alimentos en el almuerzo y la cena mostró también diferencias significativas entre los distintos grupos definidos según los patrones de desayuno (tablas 2 y 3 online). De entre los diversos grupos, los participantes con OD fueron los que tuvieron un consumo más alto de carne roja y procesada, aperitivos, bebidas azucaradas y alcohol en el almuerzo y la cena, así como un menor consumo de fruta durante el almuerzo. El grupo de DBCE, en comparación con el de DACE, mostró un consumo similar de fruta, y un consumo superior de aperitivos en el almuerzo, y también un mayor consumo de verduras, carne magra, pescado y marisco y huevos, así como de patatas, pasta, bollería comercial, carne roja y procesada, bebidas azucaradas y alcohol en la cena.

En comparación con el grupo de DACE, los marcadores de riesgo cardiometabólico fueron más prevalentes en el grupo de DBCE y lo fueron aún más en el grupo de OD, con los valores más altos de PC e IMC, presión arterial, lípidos en sangre y glucosa en ayunas (tabla 3). Los participantes con OD tenían también una mayor probabilidad de presentar las puntuaciones más altas en la escala de riesgo *Systematic Coronary Risk Evaluation* de la Sociedad Europea de Cardiología (tabla 3). Las probabilidades de presentar obesidad, obesidad abdominal, SMet, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo e hipertensión fueron significativamente superiores en los participantes del grupo de OD en comparación con los del grupo de DACE (figura 1, tabla 4 online). Teniendo en cuenta la mayor proporción de participantes que indicaron seguir una dieta para perder peso en los participantes con OD, en el modelo para la asociación con la obesidad (IMC >30 kg/m²) se introdujo un ajuste adicional para el hecho de seguir una dieta, en un análisis de sensibilidad, y se observó una disminución de la asociación en un 4,7% (datos no presentados).

La prevalencia de la aterosclerosis subclínica, no coronaria y generalizada en los participantes en el estudio PESA incluidos en el análisis final fue del 62,5%, 60,3% y

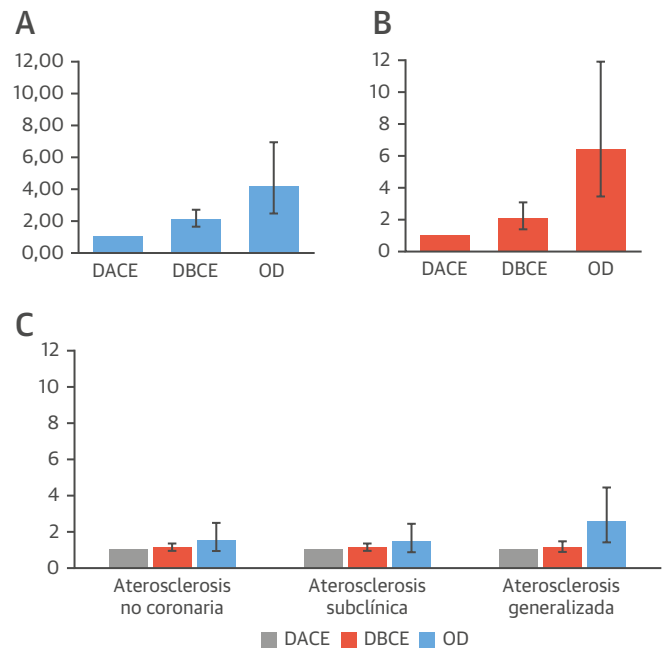
13,4%, respectivamente (**ilustración central**). La prevalencia máxima de las placas de aterosclerosis se observó en las arterias iliofemorales (44,2%) y carótidas (31,5%), y la prevalencia más baja fue la observada en la aorta (24,6%). Se detectó una puntuación de CAC > 0 en un 18,1% de la población total del estudio PESA.

La aterosclerosis subclínica se observó con más frecuencia en el grupo de OD (**ilustración central**); con una mayor probabilidad de presencia de placas en la aorta abdominal (*odds ratio* [OR]: 1,79, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,16 a 2,77), placas de aterosclerosis carotídea (OR: 1,76; IC del 95%: 1,17 a 2,65) y placas iliofemorales (OR: 1,72; IC del 95%: 1,11 a 2,64) (**tablas 4 y 5**). Por lo que respecta a la presencia de aterosclerosis no coronaria y generalizada, la probabilidad fue significativamente superior en los participantes con OD, en comparación con los participantes con DACE (OR: 1,55; IC del 95%: 0,97 a 2,46; OR: 2,57; IC del 95%: 1,54 a 4,31) (**figura 1**). Los participantes del grupo de DBCE presentaron un riesgo superior de placas de aterosclerosis carotídea o iliofemorales (OR: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,43; OR: 1,17; IC del 95%: 1,00 a 1,37) (**tablas 4 y 5**).

DISCUSIÓN

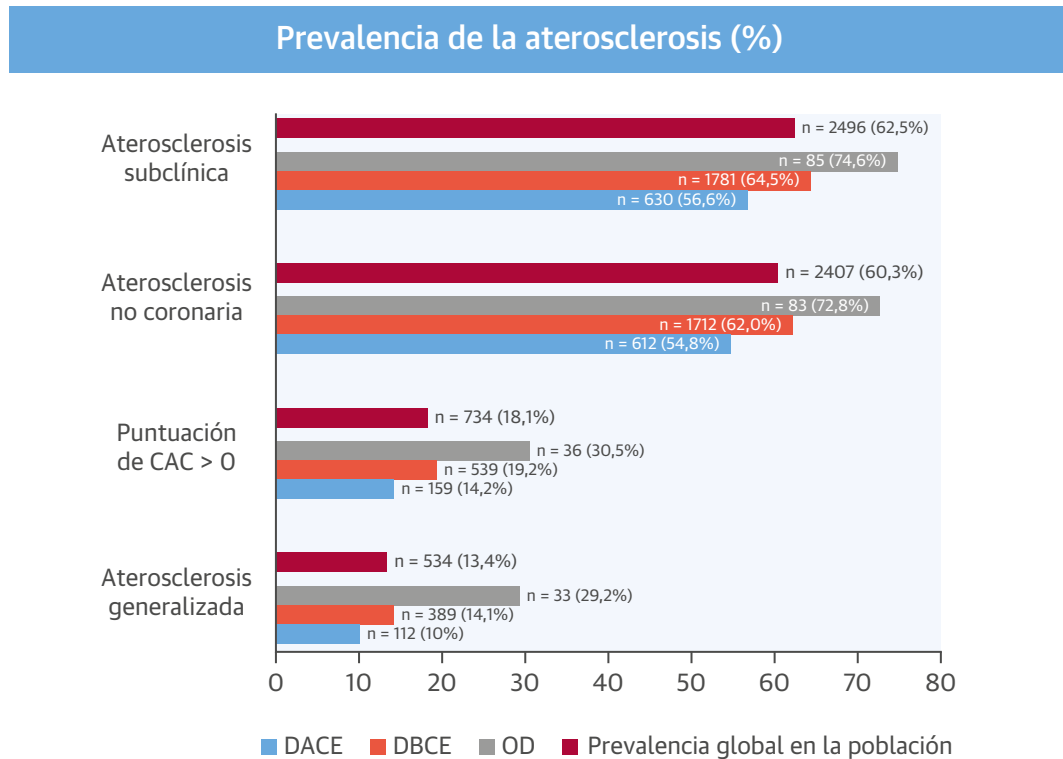
En este artículo presentamos, por primera vez, una evidencia indicativa de la asociación entre diferentes patrones de desayuno, como la OD, el DBCE y el DACE, y el riesgo de aterosclerosis. En nuestro estudio, la omisión regular del desayuno se asoció a una probabilidad 1,55 y 2,57 veces superior de aterosclerosis no coronaria y generalizada, respectivamente, con independencia de la presencia de factores de riesgo de ECV convencionales y teniendo en cuenta la calidad global de la dieta. Un modesto 3% de los participantes fueron clasificados como personas que no tomaban desayuno (< 5% de la IE total diaria consumida antes de las 10:00 am), y estos individuos se caracterizaban por seguir un estilo de vida en general poco saludable, incluida la mala dieta general, el consumo de alcohol frecuente y el tabaquismo. Estas observaciones concuerdan con lo indicado por estudios previos en los que la omisión del desayuno se asoció al tabaquismo (28), el aumento de la IE (9) y la falta de cumplimiento de las recomendaciones de una dieta saludable (29). Los resultados de nuestros modelos ajustados sugieren una posible asociación, como mínimo parcial, entre la omisión del desayuno y la prevalencia de la aterosclerosis subclínica, con independencia del estilo de vida en general poco saludable de estos participantes del grupo de OD. Además, los participantes del grupo de DBCE, que tomaban principalmente tostadas o pastas y café por la mañana, tenían un mayor riesgo de presentar placas de aterosclerosis carotídea e iliofemorales en comparación con los participantes del grupo de DACE.

FIGURA 1 Asociación entre los patrones de desayuno y la obesidad, el SMet y la aterosclerosis



(A) *Odds ratio* ajustada para la obesidad según el patrón de desayuno (*Odds ratio* [OR] e intervalo de confianza [IC] del 95%). Modelo ajustado para edad (años), sexo (varones/mujeres), consumo de energía (kcal/día), tabaquismo (sí/no), consumo diario de alcohol (g/día), hipertensión (sí/no), diabetes (sí/no), dislipidemia (sí/no) y seguimiento de dieta (sí/no). Obesidad definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². **(B)** OR ajustada para el síndrome metabólico (SMet) según el patrón de desayuno (OR e IC del 95%). Modelo ajustado para edad (años), sexo (varones/mujeres), consumo de energía (kcal/día), tabaquismo (sí/no), consumo diario de alcohol (g/día) y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (sí/no). **(C)** *Odds ratio* ajustada para la aterosclerosis según el patrón de desayuno (OR e IC del 95%). Modelo ajustado para edad (años), sexo (varones/mujeres), tabaquismo (sí/no), hipertensión (sí/no), diabetes (sí/no), dislipidemia (sí/no), perímetro de cintura (cm) y consumo diario de carne roja, alcohol y sal (g). DACE = desayuno con alto contenido de energía; DBCE = desayuno con bajo contenido de energía; OD = omisión del desayuno.

Hasta la fecha, existen tan solo 2 estudios en los que se ha evaluado el hábito de la omisión regular del desayuno en relación con la ECV. Los resultados de un estudio de cohorte pusieron de manifiesto un riesgo un 14%, 18% y 36% superior del total de ECV, el total de ictus y las hemorragias, respectivamente, en los individuos que omitían el desayuno (13). En un segundo estudio, los participantes que referían una omisión del desayuno tuvieron, en promedio, un riesgo de enfermedad coronaria un 27% superior; sin embargo, el riesgo se explicaba por el IMC y el estado de salud (12). Con objeto de investigar si la asociación observada en nuestro estudio podía explicarse simplemente por la mayor prevalencia de factores de riesgo de ECV en los participantes con OD, realizamos un análisis multivariante introduciendo un control respecto al perímetro de cintura, la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y el tabaquismo. Tras aplicar un ajuste respecto a estas características, así como la exclusión de los partici-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Prevalencia global de la aterosclerosis en los participantes en el estudio PESA y según el tipo de desayuno consumidoUzhova, I. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1833-42.

Se presenta la prevalencia de aterosclerosis para la población total, así como según las categorías de hábitos de desayuno. El grupo de OD presenta la proporción más elevada de individuos con aterosclerosis generalizada, no coronaria subclínica y un aumento de la puntuación de calcio arterial coronario. CAC = puntuación de calcio arterial coronario; DACE = desayuno con alto contenido de energía; DBCE = desayuno con bajo contenido de energía; PESA = *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*; OD = omisión del desayuno.

pantes obesos en un análisis de sensibilidad (datos no presentados), las estimaciones del riesgo se redujeron pero continuaron siendo significativas, lo cual sugiere que, ciertamente, la omisión del desayuno podría ser uno de los factores de riesgo que se asocian en conjunto al inicio y desarrollo tempranos de la aterosclerosis.

El patrón de alimentación global que seguían los participantes con OD corresponde predominantemente a lo que anteriormente hemos definido como un “patrón de alimentación social-de negocios” (19), de tal manera que un 45% de los participantes seguían esta conducta específica. Se caracteriza por una elección en general de alimentos poco saludables, comer con frecuencia fuera de casa y una agenda muy llena, lo cual podría aportar cierta luz no solo sobre los factores que afectan a la asociación entre la omisión del desayuno y los resultados de la enfermedad, sino también sobre las razones que subyacen en este hábito. En consonancia con este conjunto de conductas, planteamos la hipótesis de que, aparte de una asociación directa con los factores de riesgo CV y la aterosclerosis

que requerirá mayor investigación, la OD podría constituir un marcador de una dieta general o un estilo de vida poco saludables, lo cual se asocia a su vez con la aparición y progresión de la aterosclerosis.

En consonancia con la observación antes mencionada respecto a la elección en general poco saludable de la dieta, al examinar de manera específica el consumo alimentario en el almuerzo y la cena, observamos que los participantes con OD eran los que tenían un mayor consumo de carne roja y procesada, aperitivos, bebidas azucaradas y alcohol durante el resto del día. En comparación con el grupo de DACE, el grupo de DBCE mostró un mayor consumo de bollería comercial, carne roja y procesada, bebidas azucaradas y alcohol. Sin embargo, estos individuos consumían de todos modos una cantidad similar o, en algunos grupos de alimentos, superior, de alimentos cardioprotectores, como fruta, verduras, carne magra, pescado y marisco y huevos; esto podría explicar la ausencia de asociación observada entre el DBCE y la aterosclerosis.

Conviene mencionar que el porcentaje de participantes de nuestro estudio con sobrepeso u obesidad fue significativamente mayor en los participantes con OD que en los que tomaban un DBCE o un DACE. Se ha demostrado que el tejido adiposo no solo actúa como depósito de energía del organismo, sino que también desempeña un papel importante en los procesos de inflamación CV. La obesidad es un origen importante de factores inflamatorios, como la proteína C reactiva, la interleucina-6, la selectina P, la proteína de adhesión celular vascular 1, el fibrinógeno y otros, y está directamente relacionada con la inflamación sistémica y la aterosclerosis (30). Los resultados de la asociación de la OD con la obesidad observados en nuestro estudio son coherentes con las observaciones de una amplia cohorte prospectiva de varones (9), aunque en este estudio los investigadores indicaron que sus resultados podían explicarse en parte por la mayor proporción de individuos sedentarios en el grupo de OD. En nuestro estudio, los participantes con OD no fueron menos activos físicamente y la asociación observada entre el desayuno y la obesidad no se explicaba por el nivel de actividad física. Además de la mayor prevalencia de individuos obesos en el grupo de OD, este grupo tenía también una mayor probabilidad de seguir una dieta, probablemente en un intento de reducir el peso. Una vez incluido en el modelo el hecho de seguir una dieta, el riesgo se redujo ligeramente en un 4,7%, y ello modificó el grado de relación entre la OD y la obesidad (datos no presentados).

Un reciente informe de la *American Heart Association* ha analizado la hora de las ocasiones de consumo de alimento en relación con el riesgo cardiometabólico, y ha sugerido que el hecho de consumir un mayor porcentaje de la energía a una hora temprana del día puede tener una repercusión favorable en los factores de riesgo para la cardiopatía y la diabetes (8). Los estudios clínicos indican que el consumo de una comida rica en calorías por la mañana podría dar lugar a una disminución significativa de la glucosa en ayunas y la insulina (31), así como a una reducción de las concentraciones plasmáticas de grelina, una hormona asociada a la percepción del alimento, dando lugar a una preferencia por alimentos de menor energía (32). Además, los estudios que han relacionado el consumo del desayuno con la calidad general de la dieta y la regulación del apetito (33,34) han indicado que no solo el desayuno rico en micronutrientes, sino también las comidas matinales en general, podrían tener un efecto saciante y una influencia favorable en la regulación del apetito, lo cual sería útil para equilibrar la IE a lo largo de todo el día y prevenir el consumo excesivo de alimento y la consiguiente obesidad.

Teniendo en cuenta la importancia del consumo regular del desayuno para la prevención primaria de la ECV, nuestros resultados son importantes para los profesiona-

TABLA 4 Asociación entre el patrón de desayuno y la calcificación arterial coronaria

| | DACE (n = 1122) | DBCE (n = 2812) | OD (n = 118) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Puntuación de CAC > 0 | | | |
| Casos/no casos | 159/963 | 539/2273 | 36/82 |
| Modelo 1 | 1,00 (referencia) | 1,19 (0,97-1,47) | 2,07 (1,29-3,30)* |
| Modelo 2 | 1,00 (referencia) | 1,08 (0,87-1,34) | 1,62 (1,00-2,63)† |
| Modelo 3 | 1,00 (referencia) | 1,04 (0,84-1,29) | 1,43 (0,87-2,36) |
| Puntuación de CAC > 100 | | | |
| Casos/no casos | 23/1099 | 112/2700 | 7/111 |
| Modelo 1 | 1,00 (referencia) | 1,63 (1,02-2,59)† | 2,10 (0,85-5,13) |
| Modelo 2 | 1,00 (referencia) | 1,44 (0,90-2,31) | 1,52 (0,60-3,84) |
| Modelo 3 | 1,00 (referencia) | 1,37 (0,85-2,22) | 1,31 (0,51-3,41) |
| Puntuación de CAC > 300 | | | |
| Casos/no casos | 12/1122 | 34/2778 | 2/116 |
| Puntuación de CAC > 400 | | | |
| Casos/no casos | 7/1115 | 21/2791 | 1/117 |

Los valores corresponden a n/N o a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). Modelo 1: edad, sexo; Modelo 2: Modelo 1 más perímetro de cintura, hipertensión, dislipidemia, diabetes y tabaquismo. Modelo 3: Modelo 2 más carne roja, alcohol y sal. La regresión para la puntuación de calcio coronario (CAC) >300 y >400 no se realizó debido al bajo número de casos. * p < 0,01. † p < 0,05.
Abreviaturas como en la **Tabla 1**.

les de la salud y podrían usarse como un mensaje clave y simple para las intervenciones de estilo de vida y las estrategias de salud pública, así como para fundamentar las recomendaciones y guías sobre la dieta.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que es preciso tener en cuenta. Dado el carácter transversal de este estudio, no pudimos abordar la relación temporal entre la omisión del desayuno y la aterosclerosis. Por lo que respecta a la obesidad, no pudo descartarse una causalidad

TABLA 5 Asociación entre los patrones de desayuno y la presencia de placas ateroscleróticas en varios territorios según las categorías de hábitos de desayuno en los participantes en el estudio PESA

| | DACE (n = 1122) | DBCE (n = 2812) | OD (n = 118) |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Placa en aorta abdominal | | | |
| Número de casos | 244/876 | 707/2091 | 41/75 |
| Modelo 1 | 1,00 (referencia) | 1,14 (0,96-1,35) | 1,75 (1,15-2,66)* |
| Modelo 2 | 1,00 (referencia) | 1,19 (1,01-1,42)† | 1,92 (1,25-2,94)* |
| Modelo 3 | 1,00 (referencia) | 1,17 (0,98-1,40) | 1,79 (1,16-2,77)* |
| Placa en arteria carótida | | | |
| Número de casos | 297/825 | 926/1884 | 53/65 |
| Modelo 1 | 1,00 (referencia) | 1,25 (1,06-1,46)* | 1,96 (1,32-2,93)* |
| Modelo 2 | 1,00 (referencia) | 1,23 (1,05-1,45)* | 1,86 (1,24-2,79)* |
| Modelo 3 | 1,00 (referencia) | 1,21 (1,03-1,43)† | 1,76 (1,17-2,65)* |
| Placa en arteria iliofemoral | | | |
| Número de casos | 417/702 | 1294/1501 | 71/64 |
| Modelo 1 | 1,00 (referencia) | 1,27 (1,09-1,48)* | 2,17 (1,43-3,30)‡ |
| Modelo 2 | 1,00 (referencia) | 1,23 (1,05-1,43)* | 1,95 (1,28-2,99)* |
| Modelo 3 | 1,00 (referencia) | 1,17 (1,00-1,37)† | 1,72 (1,11-2,64)* |

Los valores corresponden a n/N o a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). Modelo 1: edad, sexo; Modelo 2: Modelo 1 más perímetro de cintura, hipertensión, dislipidemia, diabetes y tabaquismo. Modelo 3: Modelo 2 más carne roja, alcohol y sal. * p < 0,01. † p < 0,05. ‡ p < 0,0001.
Abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

inversa y los resultados observados podrían explicarse porque los participantes obesos omitieran el desayuno para reducir el peso, en vez de hacerlo directamente por la influencia de la obesidad y los factores de riesgo de ECV asociados a este estado. El hecho de que los participantes que omitían el desayuno tuvieran una mayor probabilidad de haber seguido una dieta, hace que podamos suponer que podrían tener una inestabilidad ponderal (la denominada fluctuación del peso), que se ha descrito que se asocia a un mayor riesgo de eventos coronarios y de ECV (35), y por tanto podría haber actuado como conexión entre la omisión del desayuno y la presencia de aterosclerosis en nuestro estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta que la naturaleza de nuestro análisis es transversal, y puesto que no disponemos de datos de seguimiento, no pudimos abordar esta cuestión. Además, a pesar de que nuestro estudio incluyera un tamaño muestral elevado, los participantes en el estudio PESA tienen unas características de ocupación y estilo de vida que podrían no ser representativas de la población general. Por otra parte, no se dispuso de información sobre la duración del periodo de ayuno nocturno en nuestros datos y no fue posible introducir esta variable como factor en los modelos; los participantes que omitían regularmente el desayuno podrían tomar la cena tarde, y por consiguiente, la duración del ayuno nocturno en este grupo habría sido igual a la del grupo que tomaba el desayuno por la mañana y cenaba antes, con lo que el perfil metabólico sería algo similar. Otra limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral del grupo de OD: tan solo en un 3% de la población se consideró que se omitía el desayuno. Sin embargo, se eligió esta definición más bien extrema para permitir la comparación con estudios previos sobre la omisión del desayuno (7,17). Podría tener interés para futuros estudios validar nuestra definición del desayuno y reproducir los resultados en una población diferente, así como estudiar la asociación entre el tiempo de ayuno y la aparición y progresión de la enfermedad de aterosclerosis. A pesar de las limitaciones mencionadas, las ventajas clave de nuestro estudio son su gran tamaño muestral, los datos de dieta y estilo de vida bien caracterizados, la evaluación de la aterosclerosis con una medi-

ción directa de la enfermedad como la presencia de placas, y la posibilidad de estudiar la asociación en individuos de mediana edad asintomáticos que son los candidatos ideales para la prevención primaria.

CONCLUSIONES

La omisión del desayuno podría ser un marcador de una conducta alimentaria y de estilo de vida poco saludable y se asocia a la presencia de aterosclerosis no coronaria y generalizada, de manera independiente de los factores de riesgo de ECV convencionales, en una muestra de individuos asintomáticos de mediana edad. Nuestros resultados resaltan el mensaje de la importancia de comer sano, incluida la toma de un desayuno energético.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jose L. Peñalvo, Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, 150 Harrison Avenue, Boston, Massachusetts 02111. Correo electrónico: jose.penalvo@tufts.edu. OR Dr. Valentin Fuster, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España. Correo electrónico: vfuster@cnic.es.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

La omisión regular del desayuno en una población de mediana edad asintomática sin un diagnóstico previo de ECV se asocia a un aumento de la probabilidad de aterosclerosis, con independencia de que haya factores de riesgo de ECV.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Resaltar la importancia de tomar un desayuno de calidad en nuestras rutinas diarias es un mensaje sencillo pero importante que pueden usar los profesionales de la salud para prevenir la enfermedad aterosclerótica en sus etapas más iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang X, Imperatore G, Thomas W, et al. Effect of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:149-64.
- Molina-Montes E, Uzhova I, Molina-Portillo E, et al. Adherence to the Spanish dietary guidelines and its association with obesity in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Granada study. *Public Health Nutr* 2014;17:2425-35.
- Lin PH, Yeh WT, Svetkey LP, et al. Dietary intakes consistent with the DASH dietary pattern reduce blood pressure increase with age and risk for stroke in a Chinese population. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:482-91.
- Sonestedt E, Hellstrand S, Drake I, et al. Diet quality and change in blood lipids during 16 years of follow-up and their interaction with genetic risk for dyslipidemia. *Nutrients* 2016;8:274.
- Berti C, Riso P, Brusamolino A, Porrini M. Benefits of breakfast meals and pattern of consumption on satiety-related sensations in women. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:37-44.
- Jarvandi S, Schootman M, Racette SB. Breakfast intake among adults with type 2 diabetes: influence on daily energy intake. *Public Health Nutr* 2015;18:2146-52.
- Timlin MT, Pereira MA. Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases. *Nutr Rev* 2007;65:268-81.

8. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e96-121.
9. van der Heijden AA, Hu FB, Rimm EB, van Dam RM. A prospective study of breakfast consumption and weight gain among U.S. men. *Obesity* 2007;15:2463-9.
10. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr* 2012;95: 1182-9.
11. Shafiee G, Kelishadi R, Qorbani M, et al. Association of breakfast intake with cardiometabolic risk factors. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:575-82.
12. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 2013;128:337-43.
13. Kubota Y, Iso H, Sawada N, Tsugane S, JPHC Study Group. Association of breakfast intake with incident stroke and coronary heart disease. *Stroke* 2016;47:477-81.
14. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, et al. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013;166: 990-8.
15. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.
16. Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One* 2014; 9: e86074.
17. O'Neil CE, Byrd-Bredbenner C, Hayes D, Jana L, Klinger SE, Stephenson-Martin S. The role of breakfast in health: definition and criteria for a quality breakfast. *J Acad Nutr Diet* 2014;114: S8-26.
18. BEDCA Network of the Ministry of Science and Innovation. Spanish food composition database. Available at: http://www.bedca.net/bdpub/index_en.php. Accessed: July 12, 2017.
19. Penalvo JL, Fernandez-Friera L, Lopez-Melgar B, et al. Association between a social-business eating pattern and early asymptomatic atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 805-14.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
21. Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation* 2013;127:1730-53.
22. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and current controversies) of diabetes and prediabetes. *Curr Diabetes Rev* 2016;12:8-13.
23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-9.
25. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
26. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104-13.
27. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923-36.
28. Nishiyama M, Muto T, Minakawa T, Shibata T. The combined unhealthy behaviors of breakfast skipping and smoking are associated with the prevalence of diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2009;218:259-64.
29. Smith TJ, Dotson LE, Young AJ, et al. Eating patterns and leisure-time exercise among active duty military personnel: comparison to the Healthy People objectives. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:907-19.
30. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 911-9.
31. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity* 2013;21:2504-12.
32. Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 2005;81:367-75.
33. Pereira MA, Erickson E, McKee P, et al. Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children. *J Nutr* 2011;141:163-8.
34. de Castro JM. The time of day of food intake influences overall intake in humans. *J Nutr* 2004; 134:104-11.
35. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Body-weight fluctuations and outcomes in coronary disease. *N Engl J Med* 2017;376:1332-40.

PALABRAS CLAVE aterosclerosis, placa aterosclerótica, calcificación arterial coronaria, estilo de vida, omisión del desayuno

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

Nuestras madres tenían razón: hay que desayunar bien

Carlos G. Santos-Gallego, MD; ^a Juan Badimon, PhD^a

La frase frecuentemente repetida por nuestras madres de que “*el desayuno es la comida más importante del día*”, estaba basada en el refrán popular “*desayuna como rey, come como príncipe y cena como mendigo*”. El artículo de Uzhova *et al.* publicado en JACC demuestra las bases científicas de la sabiduría popular (1). El artículo describe una correlación inversa del porcentaje del total de calorías de la ingesta diaria que se consume en el desayuno con la prevalencia y severidad de lesiones arterioscleróticas no coronarias (carga aterosclerótica). Por tanto podemos concluir que no es solo importante la cantidad y calidad de lo que comemos sino también cuándo lo hacemos.

Desgraciadamente, la vida moderna urbana ha causado un cambio en los patrones de alimentación en los países occidentales. Por ejemplo, el estudio NHANES-2015 (*National Health and Nutrition Examination Survey*) sobre una población de más de 60 000 estadounidenses ha demostrado que el número de estadounidenses que consumen tres comidas habitualmente cayó de un 75% en 1974 a un 59% en 2010, al mismo tiempo que la proporción total de energía diaria consumida proveniente de snacks se incrementó de un 18% a un 25% (2). Asimismo, el estudio NHANES de 2002 confirmó que hasta un 18% de estadounidenses se salta el desayuno y un 85% toman varios *snacks* hipercalóricos durante el día (3). De hecho, los individuos que no desayunan consumen una dieta menos sana caracterizada por una menor variedad alimenticia y, a largo del día una mayor cantidad de energía derivada de azúcares añadidos (*snacks* hipercalóricos) (4). Corroborando esta observación, el estudio Bogalusa documentó que hasta el 75% de los que no desayunaban tenían una dieta que no incluía el mínimo diario de vitaminas y minerales recomendados (5).

Estudios epidemiológicos realizados durante la última década ya habían demostrado las consecuencias negativas de un desayuno inadecuado. El estudio NHANES demostró que los jóvenes que se saltaban el desayuno presentaban un 40% más de obesidad, hipertensión, y de

concentraciones de colesterol total y de C-LDL (6). Este incremento en la presencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se traduce asimismo en un peor pronóstico clínico de eventos cardiovasculares. Otro estudio realizado con profesionales sanitarios concluyó que aquellos que no desayunaban tenían un 27% más de riesgo de eventos cardiovasculares (7). Finalmente, los japoneses que no desayunaban presentaban un incremento de un 14% en el riesgo de IAM, del 18% en el riesgo de ictus isquémico y de un 36% en el riesgo de ictus hemorrágico (8). Sin embargo, ninguno de estos estudios aportaba información sobre el mecanismo del aumento de riesgo.

El estudio de corte realizado por la Dra. Uzhova con los participantes del estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Study*) tenía como objetivo investigar la correlación de los diferentes perfiles de desayuno y los factores de riesgo CV con la presencia de arteriosclerosis subclínica evaluada mediante las técnicas de imagen no invasivas utilizadas en el estudio PESA para detectar la presencia de lesiones arterioscleróticas en las carótidas, arterias periféricas y aorta (ecografía vascular) así como el nivel de calcio coronario (TAC coronario).

El estudio PESA incluye 4084 empleados del Banco Santander de ambos sexos en un rango de edad de 40-54 años y que a su entrada en el estudio estaban libres de enfermedad y presentaban un bajo riesgo CV (9). La evaluación de la dieta se realizó de acuerdo a los datos de los últimos 15 días recopilados utilizando una encuesta validada para la población española (10).

De acuerdo con los resultados de la encuesta, los participantes se dividieron en tres grupos según el porcentaje del total calórico del día que se ingería en el desayuno: el grupo “*sin desayuno*” ingería < 5% del total calórico por la mañana, el grupo “*desayuno ligero*” ingería 5-20% del total calórico y el grupo “*desayuno pesado*” que consumía más del 20%. Los autores demostraron que el grupo “*sin desayuno*” presentaba una mayor prevalencia de lesiones en las arterias femorales, carótidas y en la aorta, así como

^aAtheroThrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai Hospital, Nueva York, Estados Unidos.

mayor aterosclerosis generalizada considerando todos los lechos vasculares ("carga aterosclerótica"). Un hallazgo interesante es la ausencia de diferencias en la puntuación de calcio (marcador subrogado de enfermedad coronaria) entre los tres grupos. Esta observación puede ser debida a la relativa juventud cardiovascular de esta población (45 años) y al hecho de que la aterosclerosis coronaria se suele desarrollar a edades algo más tardías, mientras que la aterosclerosis en el lecho femoral tiene un desarrollo más precoz.

El diseño del estudio no permite delinear el mecanismo responsable por el efecto deletéreo de no desayunar. Por un lado, parece deberse a que no desayunar se asocia a un mayor número de FRCV (quizás como causa o como marcador). Y esto ya es suficientemente grave en un mundo moderno en que tan sólo un 5% de la población es "sana" (según demostró el estudio *Three Cities*) al presentar los 5 FRCV perfectamente controlados (obesidad, tabaco, ejercicio, presión arterial, glicemia, colesterol y HDL (11). Por otro lado, puede sugerir un papel mecanístico de los relojes biológicos y las pautas diarias de alimentación sobre la incidencia de trastornos metabólicos como se ha puesto de manifiesto en los últimos años (12).

El papel modulador de las modificaciones del reloj biológico sobre la hiperlipidemia postprandial se ha puesto de manifiesto en un reciente estudio preclínico. Polimorfismos de genes reguladores del reloj biológico tales como CLOCK y BMAL1, se asocian con síndrome metabólico y con hipertensión, respectivamente (13). Por ello, el momento del día en el que se come puede tener implicaciones cardiometabólicas mediante alteraciones en los relojes periféricos, principalmente en el del hígado (14).

El estudio de la Dra. Uzhova *et al.* presenta varias novedades que lo diferencian de los previamente mencionados. En primer lugar está efectuado y validado para una población española, conocida por sus diferencias tanto culturales como dietéticas de las americanas y japonesas. Asimismo, al evaluar la carga aterosclerótica, el principal responsable de la mortalidad CV (15) aporta un posible mecanismo que explicaría el aumento de eventos CV en el grupo "sin desayuno".

Pero como todos los estudios, este también sufre de algunas limitaciones. Una de ellas, que se podría aplicar a la mayoría de este tipo de estudios, es el hecho de que los

datos dietéticos se han obtenido a través de una encuesta; y todos sabemos que siempre se come mejor en las encuestas que en la realidad. Pero quizás la más importante sea el reducido tamaño muestral del grupo "sin desayuno" que constituye únicamente un 3% del total de los participantes. Una tercera limitación es que la población estudiada presenta un nivel socioeconómico y educativo superior a la media nacional, lo que limita la generalización de los datos obtenidos. Finalmente, el estudio no demuestra si el no desayunar es la causa de la obesidad, o si los obesos dejan de desayunar con el objetivo de perder peso, es decir si el no desayunar es la causa o la consecuencia de la obesidad.

Otro punto más difícil de asimilar es, según dicen los autores, la independencia o no asociación entre la propensión a desarrollar lesiones arterioscleróticas del grupo de "sin desayuno" y la presencia de los FRCV. La tabla 3 del artículo original presenta un riesgo CV global más elevado en el grupo de "sin desayuno" que parece ser estadísticamente significativo. Riesgo más elevado que es consecuencia de una mayor incidencia de dislipemia, hipertensión, obesidad e incluso diabetes en este grupo, factores todos ellos asociados con un estilo de vida no saludable, como lo demuestra la mayor ingesta de grasa y proteínas de origen animal a cambio de una menor ingesta de aquellos alimentos que podríamos catalogar como más saludables (véase la tabla 2 del artículo original).

Como conclusión final de este artículo, está claro que iniciar el día sin una ingesta calórica adecuada parece ser un marcador muy importante de un estilo de vida poco saludable y, por tanto, podría identificar a una población propensa a un desarrollo rápido de lesiones arterioscleróticas. Por ello, animo a los investigadores a no parar aquí, sino al contrario, que empiecen a diseñar el siguiente estudio de un análisis longitudinal que nos daría una visión mucho más larga del impacto de los perfiles de desayuno en la progresión de las lesiones arterioscleróticas de los diferentes grupos estudiados. Mientras tanto, hagamos caso a nuestras madres y, según el refrán, *desayunemos como reyes*.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Juan Badimon, AtheroThrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai Hospital, New York City, NY, EEUU. Correo electrónico: Juan.badimon@mssm.edu.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 10;70(15):1833-1842. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.027.
2. Kant AK, Graubard BI. 40-year trends in meal and snack eating behaviors of American adults. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Jan;115(1):50-63. doi: 10.1016/j.jand.2014.06.354.
3. Kant AK, Graubard BI. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971-1975 to NHANES 1999-2002. *Am J Clin Nutr*. 2006 Nov;84(5):1215-23. PMID: 17093177
4. Deshmukh-Taskar PR, Radcliffe JD, Liu Y, Nicklas TA. Do breakfast skipping and breakfast type affect energy intake, nutrient intake, nutrient adequacy, and diet quality in young adults? NHANES 1999-2002. *J Am Coll Nutr*. 2010 Aug;29(4):407-18.
5. Nicklas TA, Myers L, Reger C et al. Impact of breakfast consumption on nutritional adequacy of the diets of young adults in Bogalusa, Louisiana: ethnic and gender contrasts. *J Am Diet Assoc*. 1998 Dec;98(12):1432-8.
6. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Radcliffe JD, et al. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumed with overweight/obesity, abdominal obesity, other cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in young adults. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999-2006. *Public Health Nutr*. 2013 Nov;16(11):2073-82. doi: 10.1017/S1368980012004296. Epub 2012 Oct 3.
7. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation*. 2013 Jul 23;128(4):337-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474.
8. Kubota Y, Iso H, Sawada N, et al. Association of Breakfast Intake With Incident Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Public Health Center-Based Study. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):477-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011350.
9. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, et al. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J*. 2013 Dec; 166(6):990-8. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.024. PMID: 24268213.
10. Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One*. 2014 Jan 20; 9(1):e86074. doi: 10.1371/journal.pone.0086074.
11. Gaye B, Canonico M, Perier MC, et al. Ideal Cardiovascular Health, Mortality, and Vascular Events in Elderly Subjects: The Three-City Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 27;69(25):3015-3026. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.011. PMID: 28641790.
12. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):e96-e121. doi: 10.1161/CIR.0000000000000476.
13. Moran-Ramos S, Guerrero-Vargas NN, Mendez-Hernandez R et al. The suprachiasmatic nucleus drives day-night variations in postprandial triglyceride uptake into skeletal muscle and brown adipose tissue. *Exp Physiol*. 2017 Nov 7. doi: 10.1113/EP086026. [Epub ahead of print] PMID: 29113012.
14. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, et al. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 15;106(50):21453-8. doi: 10.1073/pnas.0909591106. PMID: 19940241
15. Santos-Gallego CG, Picatoste B, and Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Apr;16(4):401. doi: 10.1007/s11883-014-0401-9.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de apixaban. Excipientes con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 2,5 mg contiene 51,43 mg de lactosa (ver sección 4.4). Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de apixaban. Excipientes con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 102,86 mg de lactosa (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos de color amarillo, redondos, con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos de color rosa, ovalados, con 894 grabado en una cara y 5 en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver en sección 4.4 pacientes con EP hemodinámicamente inestables). Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver en sección 4.4 pacientes con EP hemodinámicamente inestables). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico. En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera. La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla. La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV). La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. Reducción de dosis. La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). El tratamiento debe continuarse a largo plazo. Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación (ver también sección 5.1). **Tabla 1:**

| | Pauta de tratamiento | Dosis máxima diaria |
|---|--|---------------------|
| Tratamiento de la TVP o EP | 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días | 20 mg |
| | seguida de 5 mg dos veces al día | 10 mg |
| Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP | 2,5 mg dos veces al día | 5 mg |

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). Dosis omitidas. Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Eliquis inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes. Cambio de tratamiento. El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente. Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis. Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Eliquis cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2. Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK). Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Eliquis durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Eliquis con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Se debe continuar con la administración conjunta de Eliquis y AVK hasta que el INR sea ≥ 2. Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2); - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2.). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver secciones 4.4 y 5.2): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2). Insuficiencia hepática. Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 4.3). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4. y 5.2). Debe utilizarse con precaución en

pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. Peso corporal. Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis al inicio de la sección 4.2). Sexo. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). Pacientes de edad avanzada. Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis al inicio de la sección 4.2). Cardioversión (FANV). Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos. Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración. Uso oral. Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos. Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2). Como alternativa, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección 5.2). Los comprimidos triturados de Eliquis son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Sangrado activo, clínicamente significativo. • Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2). • Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales. • Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Riesgo de hemorragia.** Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1). Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia. Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5). En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año). Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo. Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. Pacientes con prótesis valvulares cardíacas. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en este grupo de pacientes. Cirugía y procedimientos invasivos. Eliquis se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Eliquis se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención. Eliquis se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección 4.2). Interrupción temporal. La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Eliquis, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. Anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un

diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis. No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial. **Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.** Eliquis no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas. **Pacientes con cáncer activo.** No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo. **Pacientes con insuficiencia renal.** Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar a un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2). En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.2 y 5.2). **Pacientes de edad avanzada.** Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2). También, la administración conjunta de Eliquis con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado. **Peso corporal.** Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2). **Pacientes con insuficiencia hepática.** Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 4.3). No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones 4.2 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT $> 2 \times$ LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. **Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp).** No se recomienda el uso de Eliquis en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave). **Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de Eliquis con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 4.5): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida. **Cirugía de fractura de cadera.** No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. **Parámetros de laboratorio.** Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1). **Información acerca de los excipientes.** Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixaban. No se recomienda el uso de Eliquis en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección 4.4). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. **Inductores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía

electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver sección 4.4). **Anticoagulantes. Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs.** Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día. La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4). No se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfonpirazona. **Otros tratamientos concomitantes.** No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la C_{max} de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de apixaban. **Efecto de apixaban sobre otros medicamentos.** Los ensayos in vitro de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 $>45 \mu\text{M}$) y mostraron un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 $>20 \mu\text{M}$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol. **Digoxina.** La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp. **Naproxeno.** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de naproxeno. **Atenolol.** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol. **Carbón activado.** La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección 4.9). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixaban durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban. **Fertilidad.** En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección 5.1). Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación). En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixaban fue 0,18%/año. En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo (ver sección 5.1). **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente. **Tabla 2.**

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp) | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV) | Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt) |
|---|--|---|---|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | |
| Anemia | Frecuentes | - | - |
| Trombocitopenia | Poco frecuentes | | |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | |
| Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis | Raras | Poco frecuentes | - |
| Prurito | Poco frecuentes | Poco frecuentes | Poco frecuentes* |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | |
| Hemorragia cerebral | - | Poco frecuentes | Raras |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | |
| Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival) | Raras | Frecuentes | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | |
| Hemorragias, hematomas | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención) | Poco frecuentes | - | - |
| Hemorragia intra-abdominal | - | Hemorragia intra-abdominal | - |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | | |
| Epistaxis | Poco frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Hemoptisis | Raras | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Hemorragia del tracto respiratorio | - | Raras | Raras |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | |
| Nauseas | Frecuentes | - | - |
| Hemorragia gastrointestinal | Poco frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal | - | Poco frecuentes | - |
| Hematoquecia | Poco frecuentes | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Hemorragia rectal, sangrado gingival | Raras | Frecuentes | Frecuentes |
| Hemorragia retroperitoneal | - | Raras | - |
| <i>Trastornos hepato biliares</i> | | | |
| Aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa elevada, gammaglutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica) | Poco frecuentes | - | - |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | |
| Erupción cutánea | - | Poco frecuentes | - |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | |
| Hemorragia muscular | Raras | - | - |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | |
| Hematuria | Poco frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | | |
| Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | |
| Sangrado en el sitio quirúrgico | - | Poco frecuentes | - |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | |
| Sangre oculta en heces positiva | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | | | |
| Hematoma | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del cateter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria | Poco frecuentes | - | - |
| Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV). El uso de Eliquis puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** No se dispone de un antídoto para Eliquis. Una sobredosis de apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado). En los ensayos clínicos controlados, tras administrar apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante. En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max} . La semivida de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban. Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de Eliquis, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido Eliquis. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores. La hemodiálisis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02. **Mecanismo de acción.** Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixaban en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis. **Efectos farmacodinámicos.** Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano. Apixaban también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los ensayos clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom® Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixaban, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixaban es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixaban. La Tabla 3 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

| Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionar | | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Apix. C_{max} (ng/ml) | Apix. C_{min} (ng/ml) | Actividad Anti-Xa Max de Apix.(UI/ml) | Actividad Anti-Xa Min de Apix.(UI/ml) |
| | Mediana [Percentil 5/95] | | | |

| Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla | | | | |
|---|----------------|---------------|-----------------|------------------|
| 2,5 mg dos veces al día | 77 [41, 146] | 51 [23; 109] | 1,3 [0,67; 2,4] | 0,84 [0,37; 1,8] |
| Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV | | | | |
| 2,5 mg dos veces al día* | 123 [69, 221] | 79 [34; 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg dos veces al día | 171 [91, 321] | 103 [41; 230] | 2,6 [1,4; 4,8] | 1,5 [0,61; 3,4] |
| Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP | | | | |
| 2,5 mg dos veces al día | 67 [30, 153] | 32 [11; 90] | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg dos veces al día | 132 [59, 302] | 63 [22; 177] | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9] |
| 10 mg dos veces al día | 251 [111, 572] | 120 [41; 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8] |

* Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia. **Eficacia clínica y seguridad.** *Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.* El programa clínico de apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV) en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, doble ciego y pivotaes que compararon 2,5 mg de apixaban administrado dos veces al día por vía oral (4.236 pacientes) con 40 mg de enoxaparina una vez al día (4.228 pacientes). En este total se incluyeron 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) de peso corporal bajo (≤ 60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con el IMC ≥ 33 kg/m², y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada. El ensayo ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el ensayo ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral (po bid) o bien 40 mg de enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea (sc od). La dosis inicial de apixaban se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto apixaban como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el ensayo ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el ensayo ADVANCE-2. Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria. Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 4). **Tabla 4: Resultados de Eficacia de los Ensayos Pivotaes de Fase III.**

| Ensayo | ADVANCE-3 (cadera) | | | ADVANCE-2 (rodilla) | | |
|---|--|---|---------|--|---|---------|
| | Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d | Enoxapa- rina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d | valor-p | Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d | Enoxaparín a 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d | valor-p |
| Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa | | | | | | |
| Número de acontecimientos/ sujetos Índice de aconteci- mientos | 27/1.949 1,39% | 74/1.917 3,86% | <0,0001 | 147/976 15,06% | 243/997 24,37% | <0,0001 |
| Riesgo Relativo 95% IC | 0,36 (0,22; 0,54) | | | 0,62 (0,51; 0,74) | | |
| TEV Mayor | | | | | | |
| Número de acontecimientos/ sujetos Índice de aconteci- mientos | 10/2.199 0,45% | 25/2.195 1,14% | 0,0107 | 13/1.195 1,09% | 26/1.199 2,17% | 0,0373 |
| Riesgo Relativo 95% IC | 0,40 (0,15; 0,80) | | | 0,50 (0,26; 0,97) | | |

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 5). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico. **Tabla 5: Resultados de Sangrado de los Ensayos Pivotaes de Fase III*.**

| | ADVANCE-3 | | ADVANCE-2 | |
|--|---|---|---|---|
| | Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d | Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d | Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d | Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d |
| | | | | |

| Total tratados | n = 2.673 | n = 2.659 | n = 1.501 | n = 1.508 |
|---|-------------|-------------|------------|------------|
| <i>Periodo de tratamiento</i> ¹ | | | | |
| Mayor | 22 (0,8%) | 18 (0,7%) | 9 (0,6%) | 14 (0,9%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mayor + NMCR | 129 (4,8%) | 134 (5,0%) | 53 (3,5%) | 72 (4,8%) |
| Todos | 313 (11,7%) | 334 (12,6%) | 104 (6,9%) | 126 (8,4%) |
| <i>Periodo de tratamiento post-cirugía</i> ² | | | | |
| Mayor | 9 (0,3%) | 11 (0,4%) | 4 (0,3%) | 9 (0,6%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mayor + NMCR | 96 (3,6%) | 115 (4,3%) | 41 (2,7%) | 56 (3,7%) |
| Todos | 261 (9,8%) | 293 (11,0%) | 89 (5,9%) | 103 (6,8%) |

* Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

1 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (antes de la cirugía)

2 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (después de la cirugía)

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de GPT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixaban que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla. En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el brazo de apixaban frente a ningún caso en el brazo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP. *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV).* En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como: • ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos. • edad ≥ 75 años. • hipertensión. • diabetes mellitus. • insuficiencia cardiaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA). *ESTUDIO ARISTOTLE.* En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver sección 4.2) o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS2 medio fue 2,1 y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con warfarina. **Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE.**

| | Apixaban N=9.120 n (%/año) | Warfarina N=9.081 n (%/año) | Cociente de riesgos (95% IC) | valor-p |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------|
| Ictus o embolia sistémica | 212 (1,27) | 265 (1,60) | 0,79 (0,66; 0,95) | 0,0114 |
| Ictus | | | | |
| Isquémico o no especificado | 162 (0,97) | 175 (1,05) | 0,92 (0,74; 1,13) | |
| Hemorrágico | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35; 0,75) | |
| Embolia sistémica | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44; 1,75) | |

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR). (INR 2-3) fue de un 66%.

Apixaban demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40). Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 7). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa. **Tabla 7: Variables Secundarias en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE**

| | Apixaban N = 9.088 n (%/año) | Warfarina N = 9.052 n (%/año) | Cociente de riesgos (95% IC) | valor-p |
|--------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Sangrado | | | | |
| Mayor* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | <0,0001 |
| Fatal | 10 (0,06) | 37 (0,24) | | |
| Intracraneal | 52 (0,33) | 122 (0,80) | | |
| Mayor + NMCR | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | <0,0001 |

| | | | | |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------------|---------|
| Todos | 2356 (18,1) | 3060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | <0,0001 |
| Otras variables | | | | |
| Muerte por cualquier causa | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Infarto de miocardio | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) | |

* Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

En el estudio ARISTOTLE la tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina. Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo. La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina. Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo. **ESTUDIO AVERROES.** En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el ensayo AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS2 = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con medicamentos AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%). El ensayo AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitorización de Datos (Data Monitoring Committee) debido a la clara evidencia de reducción del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable. En el ensayo AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para apixaban y 1,3% para AAS. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 8) en comparación con AAS. **Tabla 8: Resultados de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES.**

| | Apixaban N = 2.807 n (%/año) | AAS N = 2.791 n (%/año) | Cociente de riesgos (95% IC) | valor-p |
|--|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
| Ictus o embolia sistémica [†] | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | <0,0001 |
| Ictus | | | | |
| Isquémico o no especificado | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) | |
| Hemorrágico | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) | |
| Embolia sistémica | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) | |
| Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular [†] | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Infarto de miocardio | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) | |
| Muerte vascular | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) | |
| Muerte por cualquier causa [†] | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

* Evaluados siguiendo una estrategia de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el ensayo.

† Variable secundaria

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 9). **Tabla 9: Eventos de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES.**

| | Apixaban N = 2.798 n (%/año) | AAS N = 2.780 n (%/año) | Cociente de riesgos (95% IC) | valor-p |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
| Mayor* | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96; 2,45) | 0,0716 |
| Fatal, n | 5 (0,16) | 5 (0,16) | | |
| Intracraneal, n | 11 (0,34) | 11 (0,35) | | |
| Mayor + NMCR [†] | 140 (4,46) | 101 (3,24) | 1,38 (1,07; 1,78) | 0,0144 |
| Todos | 325 (10,85) | 250 (8,32) | 1,30 (1,10; 1,53) | 0,0017 |

*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por

un comité ciego independiente. **ESTUDIO AMPLIFY.** En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR \geq 2) y warfarina (objetivo de INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses. La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61). En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 10). **Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY.**

| | Apixaban N=2.609 n (%) | Enoxaparina/Warfarina N=2.635 n (%) | Riesgo relativo (95% IC) |
|---|------------------------------|---|-----------------------------|
| TEV o Muerte relacionada con TEV | 59 (2,3) | 71 (2,7) | 0,84 (0,60; 1,18)* |
| TVP | 20 (0,7) | 33 (1,2) | |
| EP | 27 (1,0) | 23 (0,9) | |
| Muerte relacionada con TEV | 12 (0,4) | 15 (0,6) | |
| TEV o muerte por cualquier causa | 84 (3,2) | 104 (4,0) | 0,82 (0,61; 1,08) |
| TEV o muerte de origen cardiovascular | 61 (2,3) | 77 (2,9) | 0,80 (0,57; 1,11) |
| TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor | 73 (2,8) | 118 (4,5) | 0,62 (0,47; 0,83) |

* No inferior comparado con enoxaparina/warfarina (valor-p <0,0001)

La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre pacientes que fueron tratados por una EP [Riesgo relativo 0,9; 95% IC (0,5, 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), función renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p <0,0001] (ver Tabla 11). **Tabla 11: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY.**

| | Apixaban N=2.676 n (%) | Enoxaparina/ Warfarina N=2.689 n (%) | Riesgo relativo (95% IC) |
|--------------|---------------------------|---|-----------------------------|
| Mayor | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) |
| Mayor + NMCR | 115 (4,3) | 261 (9,7) | 0,44 (0,36; 0,55) |
| Menor | 313 (11,7) | 505 (18,8) | 0,62 (0,54; 0,70) |
| Todos | 402 (15,0) | 676 (25,1) | 0,59 (0,53; 0,66) |

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixaban cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina. **ESTUDIO AMPLIFY-EXT.** En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT. La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados. En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa (ver Tabla 12). **Tabla 12: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT.**

| | Apixaban 2,5 mg (N=840) | Apixaban 5,0 mg (N=813) | Placebo (N=829) | Riesgo relativo (95% IC) | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | n (%) | | | Apix 2,5 mg frente a placebo | Apix 5,0 mg frente a placebo |
| TEV recurrente o muerte por cualquier causa | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24 (0,15; 0,40)* | 0,19 (0,11; 0,33)* |
| TVP* | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) | | |
| EP* | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) | | |
| Muerte por cualquier causa | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) | | |
| TEV recurrente o muerte relacionada con TEV | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19 (0,11; 0,33) | 0,20 (0,11; 0,34) |

| | | | | | |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------------------|----------------------|
| TEV recurrente o muerte de origen CV | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18 (0,10; 0,32) | 0,19 (0,11; 0,33) |
| TVP no fatal† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11 (0,05; 0,26) | 0,15 (0,07; 0,32) |
| EP no fatal† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51 (0,22; 1,21) | 0,27 (0,09; 0,80) |
| Muerte relacionada con TEV | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 7 (0,8) | 0,28 (0,06; 1,37) | 0,45 (0,12; 1,71) |

‡ valor-p <0,0001

* Para pacientes con más de un evento contribuyendo a la variable compuesta, solo fue notificado el primer evento (ej, si un

sujeto experimenta tanto una TVP y después un EP, solo se notificó la TVP)

† Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representados en ambas clasificaciones

La eficacia de apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal. La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 13).

Tabla 13: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT.

| | Apixaban | Apixaban | Placebo | Riesgo relativo (95% IC) | |
|--------------|-------------------|-------------------|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| | 2,5 mg (N=840) | 5,0 mg (N=811) | (N=826) | Apix 2,5 mg frente a placebo | Apix 5,0 mg frente a placebo |
| | | n (%) | | | |
| Mayor | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 4 (0,5) | 0,49 (0,09; 2,64) | 0,25 (0,03; 2,24) |
| Mayor + NMCR | 27 (3,2) | 35 (4,3) | 22 (2,7) | 1,20 (0,69; 2,10) | 1,62 (0,96; 2,73) |
| Menor | 75 (8,9) | 98 (12,1) | 58 (7,0) | 1,26 (0,91; 1,75) | 1,70 (1,25; 2,31) |
| Todos | 94 (11,2) | 121 (14,9) | 74 (9,0) | 1,24 (0,93; 1,65) | 1,65 (1,26; 2,16) |

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombotis (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos. Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante. Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de G5A y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban. Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban. **Distribución.** La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (V_{ss}) es de aproximadamente 21 litros. **Biotransformación y eliminación.** Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). **Insuficiencia renal.** La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixaban. Se observó un aumento de la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixaban. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se

administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **Insuficiencia hepática.** En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n = 6) y de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos. **Pacientes de edad avanzada.** Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C_{max} . **Sexo.** La exposición a apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres. **Origen étnico y raza.** Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I. **Peso corporal.** Comparado con la exposición a apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta. **Relación farmacocinética/farmacodinámica.** Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario, y toxicidad en animales juveniles. Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina (E460). Croscarmelosa sódica. Laurilsulfato de sodio. Estearato de magnesio (E470b). **Cubierta pelicular:** Lactosa monohidrato. Hipromelosa (E464). Dióxido de titanio (E171). Triacetina (E1518). Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro amarillo (E172). Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/691/001-015. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011. Fecha de la última renovación: 14 de Enero de 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 19 de octubre de 2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Indicaciones de Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, y Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo: Incluido en la oferta del SNS con aportación reducida. Visado de inspección. Indicación de Tratamiento de la trombotis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos: No incluido en la oferta del Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. **Envase de 20 comprimidos (C.N. 654803.5):** PVL: 19,40 €; PVP: 29,12 €; PVP IVA: 30,29 €. **Envase de 60 comprimidos (C.N. 654804.2):** PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. **Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 605460.4):** PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 28 comprimidos (C.N. 703230. 4):** PVL: 27,16 €; PVP: 40,77 €; PVP IVA: 42,40 €. **Envase de 60 comprimidos (C.N. 694840.8):** PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. **Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 606138.1):** PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Si necesita información adicional, diríjase al Servicio de Información Médica de Bristol-Myers Squibb (en nombre de la Alianza Bristol Myers Squibb y Pfizer) a través del teléfono 900 150 160, de la siguiente dirección de correo electrónico: informacion.medica@bms.com, o del siguiente enlace: <http://www.globalbmsmedinfo.com/index.aspx>