

JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

ENERO 2020
NÚMERO 10

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Marcadores de riesgo negativos para eventos cardiovasculares en ancianos**
Martin Bødtker Mortensen, Valentin Fuster, Pieter Muntendam, Roxana Mehran, Usman Baber, Samantha Sartori y Erling Falk
- **COMENTARIO EDITORIAL** Los marcadores de riesgo negativo: un nuevo hito en la epidemiología de la enfermedad cardiovascular
Juan Carlos García Rubira, Rafael Hidalgo Urbano, y José María Cruz Fernández
- 17 **Actualización de AHA/ACC/HRS de 2019 de temas específicos de la Guía de AHA/ACC/HRS de 2014 para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular**
Grupo de Trabajo del American College of Cardiology y la American Heart Association sobre guías de práctica clínica y de la Heart Rhythm Society
- **COMENTARIO EDITORIAL** Comentarios a la actualización de 2019 de las guías de fibrilación auricular de las organizaciones "AHA", "ACC" y "HRS"
Jesús Almendral

PRESENTE Y FUTURO

- 53 **Deterioro cognitivo vascular y demencia: Panel de expertos científicos de JACC**
Costantino Iadecola, Marco Duering, Vladimir Hachinski, Anne Joutel, Sarah T. Pendlebury, Julie A. Schneider y Martin Dichgans
- **COMENTARIO EDITORIAL** Envejecimiento vascular y deterioro cognitivo: aprendizaje continuo para afrontar un importante reto
Carme Guerrero, Francesc Formiga y Albert Ariza-Solé

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 76 **Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares**
Hesham K. Abdelaziz, Marwan Saad, Naga Venkata K. Pothineni, Michael Megaly, Rahul Potluri, Mohammed Saleh, David Lai Chin Kon, David H. Roberts, Deepak L. Bhatt, Herbert D. Aronow, J. Dawn Abbott y Jawahar L. Mehta
- **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Se debería seguir utilizando aspirina en prevención primaria?
Alfaro Marchena Noriega

PRESENTE Y FUTURO

- 93 **Comparación de las guías de ACC/AHA y de ESC sobre insuficiencia cardiaca: Comparación de guías de JACC**
Peter van der Meer, Hanna K. Gaggin y G. William Dec
- **COMENTARIO EDITORIAL** Guías de insuficiencia cardiaca: ACC/AHA vs ESC. Dos perspectivas de un problema global
Ana G. Múnica Echeverri y Clara Saldarriaga



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.

RESULTADOS DIFERENTES, **REQUIEREN TÉCNICAS DIFERENTES**

Todos tenemos pacientes difíciles de tratar, especialmente cuando hablamos de hipertensión. La Denervación Renal de Medtronic (RDN) es un procedimiento diferente para ayudar a regular la presión sanguínea. Requiere aproximadamente una hora de duración y puede llegar a reducir la carga de medicación diaria.

**Descubre la Denervación Renal hoy.
Empieza a referir pacientes mañana.**

ExploreRDN.es

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Marcadores de riesgo negativos para eventos cardiovasculares en ancianos



Martin Bødtker Mortensen, MD, PHD,^a Valentin Fuster, MD, PHD,^b Pieter Muntendam, MD,^c
Roxana Mehran, MD,^b Usman Baber, MD, MS,^b Samantha Sartori, PHD,^b Erling Falk, MD, DMSC

RESUMEN

ANTECEDENTES El riesgo cardiovascular aumenta drásticamente con la edad, y ello conduce a que esté indicado de manera casi universal el empleo de estatinas a causa del riesgo en la población anciana. Para limitar el sobretratamiento es necesario identificar a las personas ancianas con un riesgo real bajo.

OBJETIVOS El descubrimiento de marcadores de riesgo "negativos" que permitan identificar a las personas ancianas con un riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular bajo a corto plazo.

MÉTODOS En un total de 5.805 participantes en el estudio BioImage (media de edad 69 años; mediana de seguimiento 2,7 años), los autores evaluaron 13 posibles marcadores: calcio arterial coronario (CAC) = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placas carotídeas, ausencia de antecedentes familiares, índice tobillo-brazo normal, resultado de la prueba < centil 25 (grosor de íntima-media carotídea, apolipoproteína B, galectina-3, proteína C reactiva de alta sensibilidad, lipoproteína(a), propéptido natriurético de tipo B aminoterminal y transferrina), y apolipoproteína A1 > centil 75. Se comparó su rendimiento como marcador de riesgo negativo con el empleo de los resultados específicos de cada paciente para el cociente de verosimilitudes diagnósticas (CVD) y el índice de reclasificación neta (IRN) binaria.

RESULTADOS El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los factores de riesgo negativos más potentes, con un CVD de 0,20 y 0,20 para la enfermedad coronaria (es decir, ≈ 80% menos de riesgo del esperado en función de la evaluación de los factores de riesgo tradicionales) y de 0,41 y 0,48 para la enfermedad cardiovascular, respectivamente, seguidos de la galectina-3 < centil 25 (CVD de 0,44 y 0,43, respectivamente) y la ausencia de placa carotídea (CVD de 0,39 y 0,65, respectivamente). Los resultados obtenidos respecto a otros marcadores candidatos fueron menos notables. La reclasificación de riesgo decreciente exacta según el umbral de elegibilidad para estatinas de clase I definido por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* fue máxima para el CAC = 0 (IRN 0,23) y para el CAC ≤ 10 (IRN 0,28), seguidos de la galectina-3 < centil 25 (IRN 0,14) y la ausencia de placa carotídea (IRN 0,08).

CONCLUSIONES Los individuos ancianos con un CAC = 0, un CAC ≤ 10, una galectina-3 baja o ausencia de placa carotídea presentaron un riesgo cardiovascular notablemente bajo, lo cual pone en duda lo apropiado de un enfoque basado en tratar a todos los pacientes en la población de edad avanzada. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:1-11) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



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

^aDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^bCardiovascular Institute, Mount Sinai Medical Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y ^cscPharmaceuticals, Lexington, Massachusetts. El estudio BioImage fue diseñado por la *High-Risk Plaque Initiative*, una colaboración precompetitiva de la industria financiada por Abbott, AstraZeneca, Merck, Philips y Takeda. El Dr. Muntendam es accionista y empleado de G3 Pharmaceuticals. La Dra. Mehran ha recibido financiación (para el centro de trabajo) para investigación de Abbott Laboratories, AstraZeneca, Bayer, Beth Israel Deaconess, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Eli Lilly/DSI, Medtronic, Novartis Pharmaceuticals, OrbusNeich y PLC/Renal Guard; ha recibido pagos (para el centro de trabajo) por labores de consultoría de Abbott Laboratories y Spectranetics/Philips/Volcano; ha recibido pagos (personales) por consultoría de Abbott Laboratories, Boston Scientific, Bracco Group, Medscape/WebMD, Siemens Medical Solutions, Roivant Sciences, Sanofi, Janssen Pharmaceuticals, Abiomed

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACC/AHA** = American College of
Cardiology/American Heart
Association**CAC** = calcio arterial coronario**CPC** = carga de placa carotídea**CVD** = cociente de verosimilitudes
diagnósticas**EC** = enfermedad coronaria**ECA** = ecuación de cohorte
agrupada**ECV** = enfermedad cardiovascular**ECVA** = enfermedad cardiovascular
aterosclerótica**GIMc** = grosor de la íntima-media
carotídea**IRN** = índice de reclasificación neta**ITB** = índice tobillo-brazo**Lp(a)** = lipoproteína (a)

Las guías actuales para el uso del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) tienen en común el concepto de asignar un tratamiento con estatinas a los individuos que se asume que tienen un riesgo máximo de sufrir una futura ECVA (1, 2). Dada la ampliación que se ha introducido en la indicación del tratamiento con estatinas en las guías recientes, junto con la repercusión predominante de la edad en el riesgo estimado de ECVA con el empleo de las calculadoras de riesgo tradicionales, en la mayor parte de los individuos ancianos se considerará finalmente que tienen un riesgo tan alto de ECVA que en todos ellos estará indicado un tratamiento preventivo con estatinas de por vida (3, 4). Sin embargo, existe una controversia respecto a la idoneidad de tratar a todos los ancianos, como mínimo por dos motivos. En primer lugar, muchas personas ancianas no tienen la enfermedad subyacente, es decir, la aterosclerosis subclínica, que se pretende prevenir o estabilizar con el tratamiento con estatinas (5). En segundo lugar, la polifarmacia, las interacciones con otros fármacos y los posibles efectos secundarios son motivos de preocupación crecientes en los ancianos y podrían contrarrestar el beneficio aportado por el empleo de estatinas (6-8). Así pues, para evitar el sobretratamiento con estatinas en los ancianos que se produce inevitablemente tras una indicación casi universal de estos fármacos, hay una clara necesidad de una predicción más individualizada del riesgo, con identificación exacta de los ancianos con un riesgo de ECVA bajo a pesar del avance de la edad.

El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad de los biomarcadores circulantes y las exploraciones de imagen no invasivas de establecer una reducción del grado de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas ancianas. Para ello, aprovechamos la cohorte multiétnica contemporánea *BioImage* (*BioImage Study: A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population*) formada por individuos ancianos en los que se dispone de un amplio examen de biomarcadores y de pruebas de diagnóstico por la imagen.

El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad de los biomarcadores circulantes y las exploraciones de imagen no invasivas de establecer una reducción del grado de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas ancianas. Para ello, aprovechamos la cohorte multiétnica contemporánea *BioImage* (*BioImage Study: A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population*) formada por individuos ancianos en los que se dispone de un amplio examen de biomarcadores y de pruebas de diagnóstico por la imagen.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El diseño y los objetivos de estudio *BioImage* (NCT00738725) se han publicado ya con anterioridad (5, 9-11). De forma resumida, el estudio *BioImage* es una cohorte prospectiva de varones de edad avanzada (55 a 80 años de edad) y mujeres de edad avanzada (60 a 80 años de edad) sin una ECVA conocida en el examen inicial. La inclusión de participantes se realizó entre enero de 2008 y junio de 2009 en Chicago, Illinois, y en Fort Lauderdale, Florida (Estados Unidos). La cohorte tiene una proporción de sexos equilibrada e incluye individuos de minorías raciales/étnicas, de un modo que se corresponde con la población global de Estados Unidos. El objetivo principal del estudio fue identificar biomarcadores clínicamente útiles de la aparición de eventos de EC y ECV a corto plazo. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y la autorización de la ley *Health Insurance Portability and Accountability Act* antes de su inclusión.

EXAMEN INICIAL. El examen inicial incluyó una evaluación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la determinación de nuevos biomarcadores y un examen de detección sistemática de la aterosclerosis subclínica (asintomática) según lo descrito con anterioridad, tal como se especifica en el [apéndice online](#). Se extrajo una muestra de sangre venosa, sin estar en ayunas, que se procesó para la realización de análisis ordinarios de bioquímica hemática, incluidas las concentraciones de lípidos. La elección y el análisis de los biomarcadores en sangre circulante que pudieran tener utilidad clínica como marcadores de riesgo negativo para la enfermedad cardiovascular se describen más adelante en este artículo. Los datos de tabaquismo y antecedentes familiares se basaron en lo indicado por el propio participante. La diabetes mellitus se definió por el uso actual de fármacos hipoglucemiantes orales o de insulina, o por el hecho de que el paciente refiriera la presencia de la enfermedad. En todos los participantes en el estudio se llevó a cabo una exploración de tomografía computarizada sin contraste, con sincronización electrocardiográfica, para determinar la puntuación de

(cónyuge) y The Medicines Company (cónyuge) y Regeneron Pharmaceuticals (sin pago); recibe pagos (personales) por pertenencia a consejos asesores de PLx Opco/PLx Pharma y Medtelligence y (a su centro) de BMS; ha recibido pagos por conferencias de Medtelligence; y ha recibido acciones de Claret Medical y Elixir Medical. El Dr. Baber ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca y Boston Scientific. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Ron Blankstein, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Original recibido el 22 de enero de 2019; original revisado recibido el 11 de abril de 2019, aceptado el 15 de abril de 2019.

calcio arterial coronario (CAC) de Agatston, así como una ecografía carotídea (sistema de ecografía Philips iU22, Philips Healthcare, Bothell, Washington, Estados Unidos) con objeto de detectar y cuantificar el grosor de íntima-media carotídeo (GIMc) y la carga de placa carotídea (CPC). La determinación del GIMc se realizó *offline* a partir de un vídeo breve de la arteria carótida común en proyección de eje longitudinal. La CPC se determinó con un nuevo método de barrido (*sweep*) que se ha descrito con anterioridad (12, 13). De forma resumida, se realizó un examen transversal de la arteria carótida, con un desplazamiento manual lento del transductor en sentido craneal desde la parte proximal de la arteria carótida común hacia la parte distal de la arteria carótida interna. A partir del vídeo obtenido, se sumaron todas las áreas transversales de las placas para obtener la CPC. Se determinó el índice tobillo-brazo (ITB) según un método descrito con anterioridad (12).

SELECCIÓN DE LOS POSIBLES PARÁMETROS CANDIDATOS PARA SER CONSIDERADOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVO. La finalidad del estudio BioImage enmarcado en la iniciativa *High-Risk Plaque* (HRP) fue identificar nuevos biomarcadores de imagen y biomarcadores en sangre circulante que indicaran un riesgo cardiovascular alto. Por consiguiente, todos los biomarcadores disponibles en la base de datos del estudio BioImage fueron seleccionados y determinados inicialmente teniendo presente este objetivo. Dado que la inmensa mayoría de los participantes en el estudio BioImage, por el simple hecho de su edad, serían considerados aptos para el empleo de estatinas según la guía respecto al colesterol de 2018 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) (14), decidimos explorar en la base de datos del estudio BioImage los posibles biomarcadores “negativos” que pudieran identificar a personas ancianas con un riesgo cardiovascular bajo, con objeto de poder facilitar la evitación del sobretratamiento con estatinas.

El panel de descubrimiento de biomarcadores de la HRP que se determinó en todos los participantes en el estudio incluye los 6 biomarcadores de sangre circulante siguientes: apolipoproteína A1, apolipoproteína B, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), galectina-3, transferrina y lipoproteína(a) [Lp(a)].

DEFINICIÓN DE LOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS. Dado que la distribución del CAC y de la placa carotídea muestran una clara asimetría hacia la derecha, con muchos individuos que presentan valores de cero, definimos el CAC = 0 y la ausencia de placa carotídea como marcadores de riesgo negativos. Dado que puede argumentarse que no solo el CAC = 0 sino también las puntuaciones bajas de CAC (es decir, ≤ 10) pueden

conferir un riesgo bajo, definimos también el CAC ≤ 10 como marcador de riesgo negativo. Para los demás biomarcadores que correspondían a variables continuas, se utilizó un valor < centil 25 para definir la presencia de un marcador de riesgo negativo (GIMc, apoB, galectina-3, PCRas, Lp(a), NT-proBNP y transferrina) o bien una apoA1 > centil 75. Además, un ITB normal (índice > 0,9) y la ausencia de antecedentes familiares de ECV se definieron como marcadores de riesgo negativos.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN CLÍNICOS. Se presentan los resultados por separado para los 2 parámetros de valoración siguientes: 1) EC (aparición espontánea de infarto de miocardio, angina inestable y revascularización coronaria); y 2) ECV (EC + ictus isquémico y muerte cardiovascular). En los análisis de sensibilidad, excluimos la revascularización coronaria realizada en un plazo de 30 días respecto al examen inicial. Un comité de eventos clínicos independiente utilizó las historias clínicas originales para la validación de los eventos de EC y ECV según lo descrito en el apéndice *online*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Las características iniciales de los participantes en el estudio BioImage se presentan en forma de media \pm DE o mediana (rango intercuartílico).

Calculamos en primer lugar la tasa de eventos de EC y de ECV por cada 1.000 años-persona en los individuos en los que estaba presente cada uno de los marcadores de riesgo negativos. Con objeto de evaluar la asociación independiente (*hazard ratios* [HR]) de los marcadores de riesgo negativos (es decir, CAC = 0) con la aparición de EC y de ECV, utilizamos modelos de regresión de Cox con un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento. Los análisis se llevaron a cabo con un ajuste respecto a la edad y el sexo (modelo 1), así como con un ajuste multivariable para las características iniciales de los participantes (modelo 2). Calculamos también el cociente de verosimilitudes diagnósticas (CVD). El CVD evalúa la utilidad de realizar una prueba diagnóstica (15). Así pues, utilizamos el CVD para calcular el cambio en el riesgo pre-test (basado tan solo en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales), con el riesgo post-test causado por los resultados de una prueba posterior que mostrara que estaba presente un marcador de riesgo negativo (es decir, un CAC = 0). Un valor del CVD > 1 especifica que el riesgo post-test es superior al riesgo pre-test (es decir, el marcador de riesgo evaluado no es útil para reducir el grado de riesgo), mientras que un valor del CVD < 1 especifica que el riesgo post-test es inferior al riesgo pre-test (es decir, el marcador de riesgo evaluado puede ser útil para reducir el grado de riesgo). Calculamos los valores de CVD tal como se ha hecho anteriormente (16), comparando los coeficientes obtenidos en modelos de regresión logística con ajuste multivariable:

$$\text{Riesgo pre-test} = \text{logit } P(\text{EC} = 1 | X) = \beta_0^* + \beta_X X$$

$$\begin{aligned} \text{Riesgo post-test} &= \text{logit } P(\text{EC} = 1 | X, Y) \\ &= \beta_0 + \beta_X X + \beta_Y Y + \beta_{XY} XY \end{aligned}$$

El CVD con ajuste multivariable se calcula entonces restando el riesgo pre-test del riesgo post-test:

$$\text{Log CVD}_C(Y) = (\beta_0 - \beta_0^*) + (\beta_X - \beta_X^*) + \beta_Y Y + \beta_{XY} XY$$

Es importante señalar que el CVD para un determinado marcador de riesgo negativo varía de un paciente a otro, es decir, el valor y la capacidad de un marcador de riesgo negativo de reducir el riesgo post-test depende de la combinación de factores de riesgo presentes en un determinado paciente. Por consiguiente, el CVD puede ser bajo en algunos pacientes a pesar de que la *odds ratio* para el marcador de riesgo negativo obtenido en los análisis de regresión logística sea elevada en el conjunto de la cohorte.

Para determinar si los marcadores de riesgo negativos podían conducir a cambios clínicamente importantes en la toma de decisiones clínicas, evaluamos la capacidad de los marcadores de riesgo negativos de mejorar la clasificación global del riesgo (tratar o no tratar) en el contexto de las guías sobre el uso de estatinas de 2018 de ACC/AHA (14, 17). En primer lugar, evaluamos un enfoque sencillo de reclasificación basada en el marcador de riesgo negativo. Así, en los participantes en el estudio BioImage que cumplían los criterios establecidos en la guía de 2018 de ACC/AHA para el uso de estatinas aplicando las ecuaciones de cohorte agrupadas (ECA) recomendadas por la guía (riesgo de ECVA en 10 años $\geq 7,5\%$), evaluamos las consecuencias de la simple reducción del grado (de elegible a no elegible para el uso de estatinas) en los individuos en los que estaba presente el marcador de riesgo negativo. Por consiguiente, calculamos el índice de reclasificación neta (IRN) binario para cada uno de los marcadores de riesgo negativos. Dado que los marcadores de riesgo negativos tan solo permiten reducir el grado del riesgo, los valores positivos del IRN se deberán únicamente a una mejora de la especificidad (lo cual indica un menor sobretratamiento). Esto tiene especial importancia en los individuos ancianos en el contexto actual de un umbral para el tratamiento definido por un riesgo bajo según la mayor parte de las guías internacionales. El IRN binario para el umbral de riesgo de ECVA en 10 años (tratar o no tratar) del 7,5% se calcula mediante la suma del Δ sensibilidad y el Δ especificidad.

En un análisis secundario, evaluamos también el IRN para un umbral de riesgo de ECV en 10 años del 7,5% con el empleo de un modelo de riesgo logístico bien calibrado, derivado del estudio BioImage (desarrollado en la cohorte del BioImage). Dado que en todos los participantes en el estudio BioImage se disponía de < 10 años de seguimiento, utilizamos una función de supervivencia exponencial para escalar el riesgo de los participantes a

toda la duración de su seguimiento, tal como se ha hecho anteriormente (18-20).

Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

La población del estudio la formaron 5.805 adultos (un 56% de mujeres) de una media de edad de 69 años. Un total de 4.198 individuos (72%) tenían una edad > 65 años. Las características de la población del estudio en la situación inicial se muestran en la **tabla 1**. La inmensa mayoría (86%) de los individuos incluidos en la cohorte del estudio BioImage formada por personas ancianas reclutadas en los años 2008 y 2009 resultaron ser elegibles para el uso de estatinas según la guía sobre el colesterol de 2018 de ACC/AHA ya que tenían un riesgo de ECVA en 10 años $\geq 7,5\%$ según la estimación de las ECA.

A lo largo de una mediana de seguimiento de 2,7 años (rango intercuartílico: 2,5 a 3,1 años), un total de 91 individuos presentaron un primer evento de EC, y 138 individuos presentaron un primer evento de ECV.

PREVALENCIA Y TASAS DE EVENTOS SEGÚN LOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS.

La prevalencia de cada marcador de riesgo negativo se muestra en la **tabla 2**, y los gráficos de distribución de los biomarcadores correspondientes a variables continuas y sus valores de corte para usarlos como marcadores de riesgo negativo se indican en la **figura 1**. Un valor normal del ITB fue el parámetro de mayor prevalencia (64%), seguido de la ausencia de antecedentes familiares (47%), el $\text{CAC} \leq 10$ (38%) y el $\text{CAC} = 0$ (32%). Por definición, la prevalencia de factores de riesgo negativos de los biomarcadores correspondientes a variables continuas era $\approx 25\%$. En consecuencia, el número necesario a examinar para identificar a 1 individuo con un marcador de riesgo negativo variaba entre 1,6 para un ITB normal y 4,0 para los biomarcadores correspondientes a variables continuas (**tabla 1 online**).

Las tasas globales de eventos de EC y de ECV en los individuos del estudio BioImage fueron de 6,1 y 9,2 por 1.000 años-persona, respectivamente (**tabla 2**). En los individuos que tenían un marcador de riesgo negativo, las tasas de eventos más bajas fueron las correspondientes al $\text{CAC} = 0$ (0,9 y 3,2 por 1.000 años-persona, respectivamente) y al $\text{CAC} \leq 10$ (0,9 y 2,8 por 1.000 años-persona, respectivamente), seguidas de las de la ausencia de placa carotídea (1,7 y 4,4 por 1.000 años-persona, respectivamente) y la galectina-3 < centil 25 (2,6 y 4,0 por 1.000 años-persona, respectivamente).

HR Y CVD. Tal como se muestra en la **tabla 3**, los valores de HR para la EC y la ECV con ajuste multivariable en pre-

TABLA 1 Características iniciales

| | Todos (N = 5.805) | Riesgo de ECVA en 10 años, calculado mediante ECA | | | |
|----------------------------------|----------------------|---|--------------------------|---------------------------|----------------------|
| | | < 5% (n = 318) | 5% a < 7,5% (n = 521) | 7,5% a 20% (n = 2.719) | ≥ 20% (n = 2.247) |
| Edad, años | 68,9 ± 6,0 | 61,8 ± 2,8 | 63,6 ± 4,0 | 67,2 ± 4,9 | 73,1 ± 4,8 |
| Hombres | 44 | 10 | 23 | 40 | 57 |
| Diabetes | 15 | 0 | 2 | 8 | 28 |
| Fumador actual | 9 | 1 | 3 | 9 | 11 |
| Hipertensión | 62 | 16 | 30 | 56 | 83 |
| Presión arterial sistólica, mmHg | 139,5 ± 18,5 | 120,9 ± 12,6 | 127,4 ± 13,5 | 136,4 ± 16,2 | 148,5 ± 18,2 |
| Colesterol total, mg/dl | 202,5 ± 38,6 | 204,6 ± 36,0 | 205,6 ± 35,7 | 205,9 ± 38,4 | 197,4 ± 39,3 |
| Colesterol HDL, mg/dl | 55,7 ± 15,3 | 65,0 ± 15,4 | 60,7 ± 15,4 | 56,4 ± 14,9 | 52,3 ± 14,7 |
| Colesterol LDL, mg/dl | 114,2 ± 33,2 | 112,5 ± 30,2 | 114,6 ± 31,1 | 117,2 ± 32,1 | 110,6 ± 33,9 |
| Medicación hipolipemiente | 34 | 28 | 29 | 32 | 40 |
| Riesgo de ECVA en 10 años, %* | 16,4 (9,9-25,9) | 3,9 (3,4-4,5) | 6,3 (5,8-7,0) | 13,1 (10,3-16,3) | 28,8 (24,0-36,5) |

Los valores corresponden a media ± DE o mediana (rango intercuartílico). * Estimación realizada con el empleo de ecuaciones de cohorte agrupadas.
ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ECA = ecuaciones de cohorte agrupadas; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

sencia de cada marcador de riesgo negativo variaban notablemente entre 0,12 y 1,30 para la EC y entre 0,27 y 1,48 para la ECV. El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los marcadores con valores más bajos de HR (EC 0,13 frente a 0,12; ECV 0,35 frente a 0,27), seguidos de la galectina-3 < centil 25 y la ausencia de placa carotídea (HR: 0,31 a 0,55).

El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron también los marcadores que produjeron una mayor reducción del grado de riesgo pre-test al grado de riesgo post-test, con un CVD con ajuste multivariable de 0,20 y 0,20 para la EC y de 0,48 y 0,41 para la ECV, respectivamente (tabla 4, ilustración central). Esto equivale a una reducción del riesgo

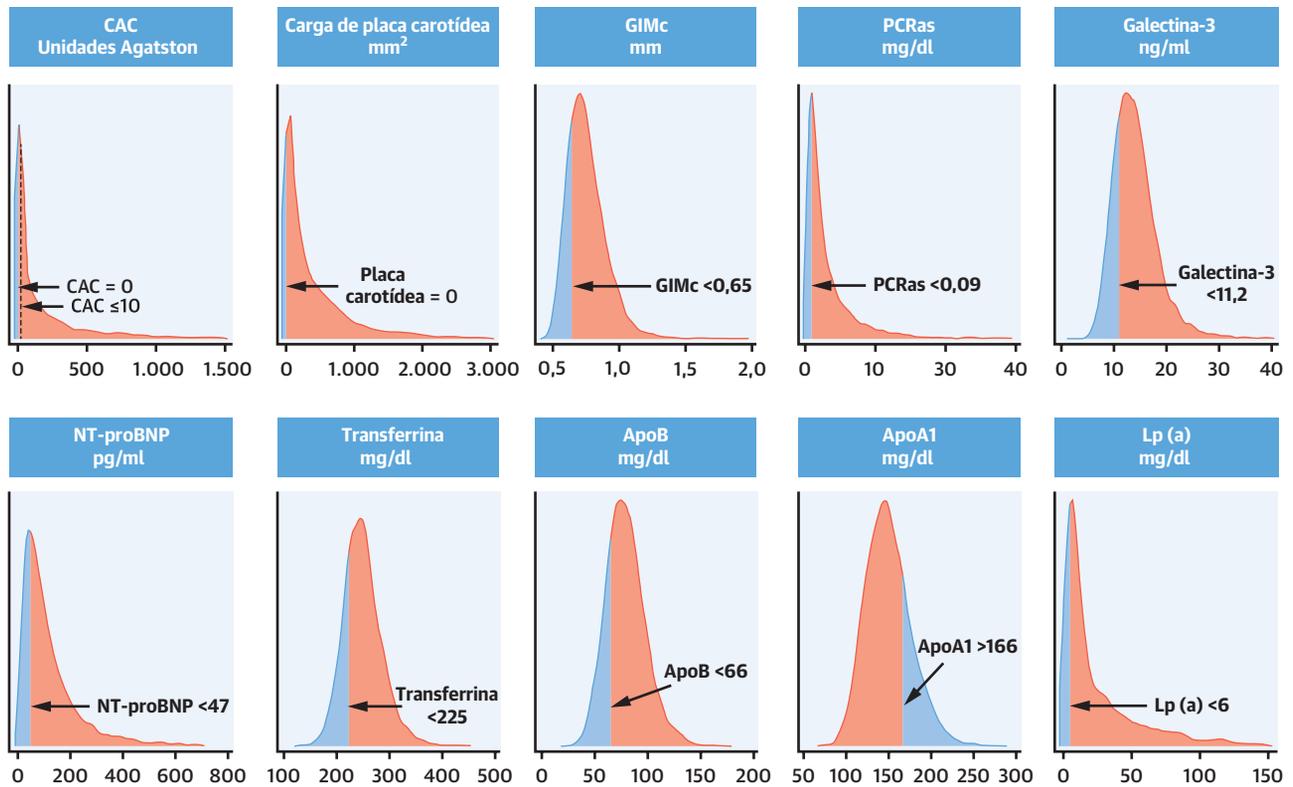
relativo de ~ 80% y de ~ 59% para la EC y la ECV, respectivamente, en comparación con lo esperado según la evaluación de los factores de riesgo tradicionales. Un valor de galectina-3 < centil 25 y la ausencia de placa carotídea produjeron también reducciones significativas del grado de riesgo pre-test al grado de riesgo post-test.

ÍNDICE DE RECLASIFICACIÓN NETA. En primer lugar, evaluamos un enfoque sencillo de reclasificación basada en el marcador de riesgo negativo, en el contexto de la guía actual de 2018 de ACC/AHA. Así pues, de entre los 4.966 participantes en el estudio BioImage (86%) en los que estaba indicado un tratamiento con estatinas

TABLA 2 Número de eventos y tasas de eventos según los marcadores de riesgo negativos

| Marcadores de riesgo negativos | Prevalencia | Número de eventos | | Tasas de eventos por 1.000 años-persona | |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|-----------|---|--------------------|
| | | EC | ECV | EC (IC del 95%) | ECV (IC del 95%) |
| Cohorte global | 5.805 (100) | 91 (1,6) | 138 (2,4) | 6,07 (4,95-7,46) | 9,23 (7,81-10,91) |
| Aterosclerosis subclínica | | | | | |
| CAC = 0 | 1.852 (32) | 4 (0,2) | 15 (0,8) | 0,85 (0,32-2,26) | 3,19 (1,92-5,29) |
| CAC ≤ 10 | 2.224 (38) | 5 (0,3) | 16 (0,9) | 0,87 (0,36-2,10) | 2,80 (1,71-4,57) |
| Ausencia de placa carotídea | 1.325 (23) | 6 (0,5) | 15 (1,1) | 1,74 (0,78-3,88) | 4,37 (2,63-7,25) |
| GIMc < centil 25 | 1.459 (25) | 14 (1,0) | 20 (1,4) | 3,78 (2,24-6,38) | 5,41 (3,49-8,39) |
| ITB normal | 3.696 (64) | 53 (1,4) | 82 (2,2) | 5,52 (4,22-7,22) | 8,56 (6,89-10,63) |
| Historia clínica | | | | | |
| Ausencia de antecedentes familiares | 2.708 (47) | 37 (1,4) | 57 (2,1) | 5,25 (3,80-7,24) | 8,10 (6,25-10,50) |
| Biomarcadores circulantes | | | | | |
| Galectina-3 < centil 25 | 1.490 (26) | 10 (0,7) | 15 (1,0) | 2,63 (1,42-4,89) | 3,95 (2,38-6,55) |
| PCRas < centil 25 | 1.529 (26) | 13 (0,9) | 27 (1,8) | 3,34 (1,94-5,75) | 6,96 (4,78-10,16) |
| NT-proBNP < centil 25 | 1.460 (25) | 17 (1,2) | 25 (1,7) | 4,63 (2,88-7,44) | 6,82 (4,61-10,10) |
| Transferrina < centil 25 | 1.488 (25) | 20 (1,3) | 32 (2,2) | 5,23 (3,38-8,11) | 8,39 (5,94-11,87) |
| ApoB < centil 25 | 1.452 (25) | 16 (1,1) | 31 (2,1) | 4,22 (2,58-6,89) | 8,21 (5,77-11,67) |
| ApoA1 > centil 75 | 1.494 (26) | 13 (0,9) | 27 (1,8) | 3,38 (1,96-5,81) | 7,03 (4,82-10,25) |
| Lp(a) < centil 25 | 1.475 (25) | 26 (1,8) | 38 (2,6) | 6,85 (4,66-10,05) | 10,02 (7,29-13,77) |

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.
ApoA1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B; CAC = calcio arterial coronario; EC = enfermedad coronaria; ECV = enfermedad cardiovascular; GIMc = grosor de íntima-media carotídeo; IC = intervalo de confianza; ITB = índice tobillo-brazo; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

FIGURA 1 Gráficos de distribución de los biomarcadores correspondientes a variables continuas y valores de corte que definen los marcadores de riesgo negativos

Se muestran en cada gráfico los valores numéricos utilizados para definir los marcadores de riesgo negativos: CAC = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placa carotídea, GIMc < 0,65 mm, PCRas < 0,09 mg/dl, galectina-3 < 11,2 ng/ml, NT-proBNP < 47 pg/ml, transferrina < 225 mg/dl, apoB < 66 mg/dl, apoA1 > 166 mg/dl y Lp(a) < 6 mg/dl. Para todos los parámetros, excepto el CAC y la carga de placa carotídea, estos valores corresponden al centil 25 (o 75 para la apoA1). apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CAC = calcificación arterial coronaria; GIMc = grosor de íntima-media carotídeo; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

en función del riesgo según lo establecido en la guía de 2018 de ACC/AHA (ECA ≥ 7,5%), determinamos las consecuencias de reducir simplemente la clasificación de aquellos en los que estaba presente el marcador de riesgo negativo. Con el empleo de este enfoque, la ausencia de CAC y el CAC ≤ 10 produjeron valores positivos sustanciales del IRN de 0,23 y 0,28, respectivamente, para la EC, y de 0,18 y 0,23, respectivamente, para la ECV, seguidos de la galectina-3 < centil 25 (IRN de 0,14 tanto para la EC como para la ECV) y la ausencia de placa carotídea (IRN de 0,14 para la EC y de 0,10 para la ECV) (tabla 5).

Por último, en un análisis secundario, valoramos luego la utilidad de los biomarcadores negativos para reducir correctamente la clasificación del riesgo de ECV para el umbral de riesgo de ECV en 10 años de un 7,5% derivado de la cohorte del estudio BioImage. Así pues, calculamos el IRN binario en los individuos con un riesgo pre-test de ECV en 10 años estimado ≥ 7,5%. La reducción correcta de la clasificación fue un riesgo post-test < 7,5% en los individuos sin eventos de ECV. Tal como se muestra en la

tabla 2 online, la ausencia de CAC y el CAC ≤ 10 fueron los factores que produjeron valores más altos del IRN (0,16 y 0,22, respectivamente), seguidos de la galectina-3 (0,14) y la ausencia de placa carotídea (0,08).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En los análisis de sensibilidad, excluimos las revascularizaciones realizadas en un plazo de 30 días respecto al examen inicial. Tal como se muestra en la figura 1 online y en las tablas 3 y 4 online, los resultados obtenidos con ello fueron similares. En otro análisis de sensibilidad, limitamos los análisis a los individuos no tratados con estatinas en el momento del examen inicial. Tal como se muestra en las tablas 5 a 7 online, esto no modificó los resultados. Por último, limitamos la población del estudio a los individuos ancianos de ≥ 75 años de edad (n = 1.146). Dado el número limitado de eventos de EC observados en este subgrupo, evaluamos tan solo la capacidad de los marcadores de riesgo negativos de reducir el grado de riesgo de ECV. Tal como se muestra en las tablas 8 a 10 online, el CAC = 0, el CAC ≤ 10 y la galectina-3 < centil 25 continuaron produ-

TABLA 3 Valores de HR para los marcadores de riesgo negativos para la EC y la ECV en el estudio Biolmage

| Marcadores de riesgo negativos | EC | | ECV | |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Modelo 1 | Modelo 2 | Modelo 1 | Modelo 2 |
| Aterosclerosis subclínica | | | | |
| CAC = 0 | 0,11 (0,04-0,33) | 0,13 (0,05-0,36) | 0,33 (0,18-0,57) | 0,35 (0,20-0,61) |
| CAC ≤ 10 | 0,11 (0,04-0,27) | 0,12 (0,47-0,29) | 0,25 (0,15-0,43) | 0,27 (0,16-0,45) |
| Ausencia de placa carotídea | 0,27 (0,12-0,64) | 0,31 (0,14-0,72) | 0,48 (0,28-0,83) | 0,55 (0,32-0,94) |
| GIMc < centil 25 | 0,64 (0,35-1,14) | 0,73 (0,40-1,30) | 0,60 (0,37-0,98) | 0,69 (0,42-1,11) |
| ITB normal | 1,01 (0,65-1,57) | 1,00 (0,65-1,55) | 1,01 (0,71-1,43) | 0,97 (0,68-1,38) |
| Historia clínica | | | | |
| Ausencia de antecedentes familiares | 0,71 (0,46-1,08) | 0,71 (0,46-1,08) | 0,73 (0,52-1,03) | 0,72 (0,51-1,02) |
| Biomarcadores circulares | | | | |
| Galectina-3 < centil 25 | 0,31 (0,16-0,60) | 0,34 (0,18-0,67) | 0,32 (0,18-0,55) | 0,34 (0,20-0,59) |
| PCRas < centil 25 | 0,43 (0,24-0,78) | 0,52 (0,29-0,94) | 0,64 (0,42-0,98) | 0,76 (0,49-1,16) |
| NT pro-BNP < centil 25 | 0,57 (0,33-0,99) | 0,58 (0,33-1,01) | 0,59 (0,37-0,92) | 0,53 (0,40-0,99) |
| Transferrina < centil 25 | 0,74 (0,45-1,21) | 0,72 (0,44-1,19) | 0,79 (0,53-1,17) | 0,79 (0,52-1,16) |
| ApoB < centil 25 | 0,57 (0,33-0,98) | 0,58 (0,30-1,12) | 0,78 (0,52-1,16) | 0,87 (0,52-1,44) |
| ApoA1 > centil 75 | 0,66 (0,36-1,22) | 1,30 (0,61-2,76) | 0,95 (0,61-1,48) | 1,48 (0,83-2,60) |
| Lp(a) < centil 25 | 1,05 (0,67-1,66) | 1,06 (0,67-1,68) | 1,01 (0,69-1,47) | 1,03 (0,71-1,51) |

Los valores corresponden a HR (IC del 95%). Modelo 1: Ajustado para edad y sexo. Modelo 2: Ajustado para edad, sexo, tabaquismo, diabetes, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica y uso de fármacos hipolipemiantes.
HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

ciendo una mejora en la clasificación del riesgo en este subgrupo de individuos muy ancianos.

DISCUSIÓN

Es poco lo que se sabe acerca de cómo reducir la clasificación del grado de riesgo de ECVA en las personas ancianas. En la cohorte contemporánea del estudio Biolmage formada por personas ancianas en riesgo, observamos que, de entre 13 posibles marcadores de riesgo negativos

estudiados, la ausencia de aterosclerosis subclínica detectable en exploraciones de imagen y las concentraciones bajas de galectina-3 eran los que producían un mayor cambio en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test, tanto de EC como de ECV y, eran por lo tanto los que mejoraban en mayor medida la clasificación del riesgo global. Estos resultados pueden tener consecuencias importantes para la personalización del tratamiento preventivo en los individuos ancianos y deberán tenerse en cuenta en futuras iteraciones de las guías como posible instrumento para reducir un sobretratamiento innecesario en la población anciana en crecimiento.

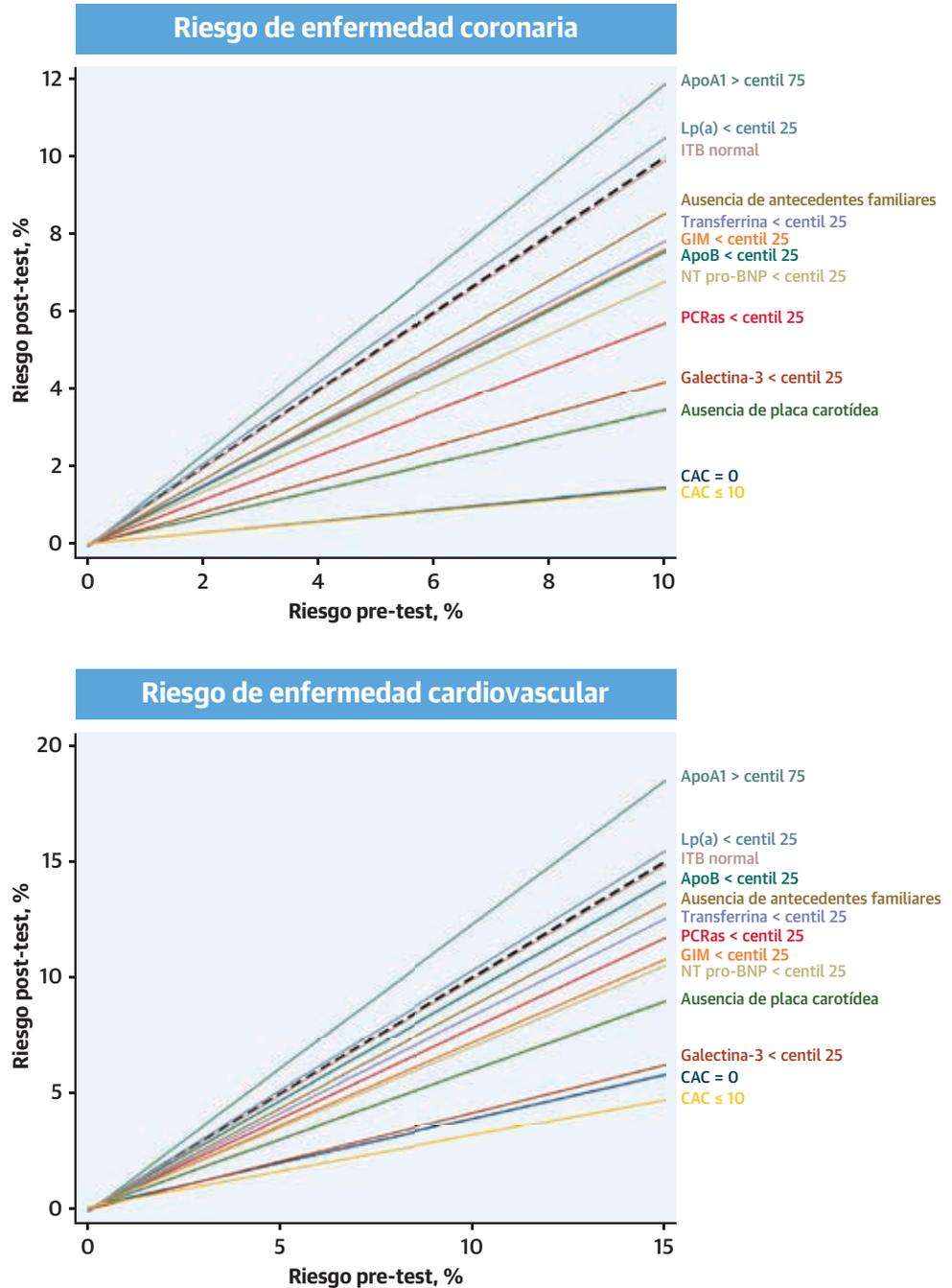
REDUCCIÓN DEL GRADO ATRIBUIDO DE RIESGO ASIGNADO A LAS PERSONAS ANCIANAS.

La edad es el factor determinante más importante del riesgo predicho con el empleo de los modelos de riesgo tradicionales (3, 4, 21). Tal como se preveía, la inmensa mayoría (86%) de los individuos ancianos participantes en el estudio Biolmage fueron, pues, elegibles, para el empleo de un tratamiento con estatinas según lo establecido en la guía de 2018 de ACC/AHA dado que su riesgo estimado de ECVA era alto. Este principio de tratamiento casi universal se verá acompañado de manera inherente de una sensibilidad (tasa de detección) elevada, es decir, la asignación de un tratamiento con estatinas a la mayor parte de los individuos que luego presentan eventos de EC o de ECV (22). Sin embargo, la especificidad de este enfoque es extraordinariamente baja con la asignación de estatinas a una parte sustancial de los individuos que no llegarían a presentar nunca una ECVA (5, 23). Dado que la fragilidad, las comorbilidades y la polifarmacia son moti-

TABLA 4 CVD con ajuste multivariable

| Marcadores de riesgo negativos | EC | ECV |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Aterosclerosis subclínica | | |
| CAC = 0 | 0,20 ± 0,03 | 0,48 ± 0,04 |
| CAC ≤ 10 | 0,20 ± 0,03 | 0,41 ± 0,05 |
| Ausencia de placa carotídea | 0,39 ± 0,02 | 0,65 ± 0,02 |
| GIMc < centil 25 | 0,80 ± 0,02 | 0,76 ± 0,02 |
| ITB normal | 0,98 ± 0,03 | 0,98 ± 0,02 |
| Historia clínica | | |
| Ausencia de antecedentes familiares | 0,84 ± 0,02 | 0,86 ± 0,02 |
| Biomarcadores circulares | | |
| Galectina-3 < centil 25 | 0,44 ± 0,04 | 0,43 ± 0,04 |
| PCRas < centil 25 | 0,60 ± 0,03 | 0,80 ± 0,02 |
| NT-proBNP < centil 25 | 0,69 ± 0,06 | 0,73 ± 0,05 |
| Transferrina < centil 25 | 0,77 ± 0,02 | 0,82 ± 0,01 |
| ApoB < centil 25 | 0,75 ± 0,05 | 0,94 ± 0,02 |
| ApoA1 > centil 75 | 1,11 ± 0,05 | 1,16 ± 0,05 |
| Lp(a) < centil 25 | 1,05 ± 0,004 | 1,03 ± 0,002 |

Los valores corresponden a media ± DE.
CVD = cocientes de verosimilitudes diagnósticas; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cambio del riesgo pre-test al riesgo post-test para la enfermedad coronaria y la enfermedad cardiovascular en presencia de cada marcador de riesgo negativoMortensen, M.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):1-11.

Los marcadores de CAC = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placa carotídea y galectina-3 < centil 25 produjeron cambios sustanciales del riesgo pre-test (basado tan solo en los factores de Framingham) al riesgo post-test tanto para la EC como para la ECV. Los marcadores apoA1 > centil 75, Lp(a) < centil 25, índice tobillo-brazo (ITB) normal y ausencia de antecedentes familiares no redujeron el riesgo post-test. apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CAC = calcificación arterial coronaria; GIM = grosor de íntima-media; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

vos crecientes de preocupación en los individuos ancianos y se ha propuesto que aumentan el riesgo de efectos adversos, se puede poner en duda lo apropiado de tratar a casi todas las personas ancianas (4, 7, 24). La identificación exacta de los ancianos que tienen un riesgo de ECVA realmente bajo a pesar del avance de la edad, está generando, pues, un interés creciente. Una forma emergente de personalizar el tratamiento en el subgrupo de población anciana es el denominado desescalado o reducción del grado atribuido de riesgo, es decir, la mejora de la predicción del riesgo con el empleo de nuevos marcadores de riesgo negativos aplicados para identificar a los individuos ancianos con un riesgo de ECVA tan bajo que permite evitar sin peligro el empleo de estatinas y otros tratamientos preventivos (16). Este enfoque difiere de manera fundamental del enfoque de alto riesgo convencional en el que los nuevos biomarcadores se emplean para “elevar el grado de riesgo” en las personas que no cumplen los criterios de indicación del tratamiento tras una evaluación del riesgo tradicional, a pesar de tener un alto riesgo real de sufrir un evento de ECVA a corto plazo.

MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS EN LOS ANCIANOS. En el presente estudio evaluamos la capacidad de 13 marcadores de riesgo diferentes de reducir el grado de riesgo de ECVA en individuos ancianos. De entre estos marcadores de riesgo, el CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los que produjeron un mayor cambio en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test de EC y de ECV. Por ejemplo, el riesgo estimado de EC basado en los factores de riesgo tradicionales se reducía de manera sustancial en ≈ 80% si no había CAC o si la puntuación de CAC era ≤ 10. Dado que el CAC = 0, y sobre todo el CAC ≤ 10, fueron también observaciones prevalentes en la cohorte de ancianos del estudio BioImage (≈ 1 de cada 3), los grandes cambios del riesgo post-test respecto al riesgo pre-test cuando había un CAC = 0 o un CAC ≤ 10 producían mejoras sustanciales en la clasificación de riesgo global debidas únicamente a un incremento importante de la especificidad (= menos sobretratamiento). Estos resultados confirman lo indicado por estudios previos que han mostrado que un CAC = 0 se asocia a valores bajos de las tasas de eventos y de la mortalidad (25-28). Nuestros datos amplían en mayor medida estas observaciones e incluyen también a individuos ancianos en los que el CAC = 0, de tener algún efecto, es como mínimo un marcador del riesgo bajo de ECVA igual de potente que lo observado en poblaciones más jóvenes estudiadas con anterioridad. Estos datos respaldan claramente lo indicado en la nueva guía de 2018 de ACC/AHA que recomienda contemplar la evitación del tratamiento con estatinas en las personas de “riesgo intermedio” (riesgo según ECA ≥ 7,5% a <20%) si hay un valor de CAC = 0 (14). Otra observación novedosa en nuestro estudio es el potente valor predictivo negativo de un CAC ≤ 10 en los indivi-

TABLA 5 Métodos de reclasificación simples basados en un marcador de riesgo negativo en individuos que cumplen los criterios para el uso de un tratamiento con estatinas según lo indicado en la guía de ACC/AHA (N = 4.966)

| Resultado predicho y marcadores de riesgo negativos | Reducción del grado asignado para los eventos | Reducción del grado asignado para la ausencia de eventos | IRN |
|---|---|--|-------|
| Enfermedad coronaria | | | |
| Aterosclerosis subclínica | | | |
| CAC = 0 | 4 (5) | 1.369 (28) | 0,23 |
| CAC ≤ 10 | 5 (6) | 1.680 (34) | 0,28 |
| Ausencia de placa carotídea | 6 (7) | 1.001 (21) | 0,14 |
| GIMc< centil 25 | 11 (13) | 1.069 (22) | 0,09 |
| ITB normal | 51 (59) | 3.069 (63) | 0,04 |
| Historia clínica | | | |
| Ausencia de antecedentes familiares | 35 (41) | 2.301 (47) | 0,06 |
| Biomarcadores circulantes | | | |
| Galectina-3< centil 25 | 10 (11) | 1.226 (25) | 0,14 |
| PCRas< centil 25 | 20 (23) | 1.253 (26) | 0,03 |
| NT pro-BNP< centil 25 | 17 (20) | 1.223 (25) | 0,05 |
| Transferrina< centil 25 | 20 (23) | 1.262 (26) | 0,03 |
| ApoB< centil 25 | 14 (16) | 1.196 (25) | 0,09 |
| ApoA1> centil 75 | 12 (14) | 1.168 (24) | 0,10 |
| Lp(a)< centil 25 | 24 (28) | 1.230 (25) | -0,03 |
| Enfermedad cardiovascular | | | |
| Aterosclerosis subclínica | | | |
| CAC = 0 | 13 (10) | 1.360 (28) | 0,18 |
| CAC ≤ 10 | 14 (11) | 1.671 (34) | 0,23 |
| Ausencia de placa carotídea | 14 (11) | 993 (21) | 0,10 |
| GIMc< centil 25 | 15 (11) | 1.065 (22) | 0,11 |
| ITB normal | 79 (60) | 3.041 (63) | 0,03 |
| Historia clínica | | | |
| Ausencia de antecedentes familiares | 54 (41) | 2.282 (47) | 0,06 |
| Biomarcadores circulantes | | | |
| Galectina-3< centil 25 | 15 (11) | 1.221 (25) | 0,14 |
| PCRas< centil 25 | 26 (20) | 1.239 (26) | 0,06 |
| NT pro-BNP< centil 25 | 25 (19) | 1.215 (25) | 0,06 |
| Transferrina< centil 25 | 32 (24) | 1.255 (26) | 0,02 |
| ApoB< centil 25 | 27 (20) | 1.183 (24) | 0,04 |
| ApoA1> centil 75 | 26 (20) | 1.154 (24) | 0,04 |
| Lp(a)< centil 25 | 35 (27) | 1.219 (25) | -0,02 |

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.
ACC/AHA = American College of Cardiology and American Heart Association; IRN = índice de reclasificación neta; otras abreviaturas como en la tabla 2.

duos ancianos. Dado que la prevalencia de un CAC ≤ 10 fue del 38% en comparación con el 32% del CAC = 0, el CAC ≤ 10 produjo una mejora adicional en la clasificación del riesgo global, con un IRN de 0,28 para la EC en comparación con el valor de 0,23 observado con un valor de CAC = 0. La ausencia de placa carotídea en las imágenes bidimensionales transversales seriadas obtenidas mediante ecografía carotídea mostró también reducciones considerables del riesgo post-test (es decir, 61% para la EC). Conviene señalar que la ausencia de placa carotídea tuvo un efecto muy superior al del GIMc < centil 25, sobre todo por lo que respecta a la reducción del grado de riesgo asignado para la EC. Esto no resulta extraño ya que se ha observado que la determinación de la CpC capta el

riesgo de ECVA mejor de lo que lo hace la determinación del GIMc (13, 29-32). Es probable que esto refleje que el GIMc es un marcador inespecífico de la lesión vascular, incluidos los cambios producidos por la hipertensión, más que un marcador de la aterosclerosis en sí.

Nuestros resultados confirman los datos obtenidos en la cohorte de individuos de edad ligeramente inferior (mediana de edad \approx 8 años inferior) del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) en el que un CAC = 0 fue el marcador de riesgo negativo más potente de entre los 13 posibles factores predictivos estudiados (16). Sin embargo, un CAC = 0 y la ausencia de placa carotídea parecen ser marcadores de un bajo riesgo aún más potentes en el estudio BioImage de lo que lo eran en el estudio MESA (es decir, CVD de 0,20 frente a 0,41 para la EC con un CAC = 0, y 0,39 frente a 0,84 para la ausencia de placa carotídea), lo cual puede explicarse, al menos en parte, por el hecho de que la población del estudio BioImage tenga una edad 8 años superior. En consonancia con esta sugerencia, los CVD pasaban a ser progresivamente menores a medida que avanzaba la edad en nuestros análisis (datos no presentados), lo cual se ve respaldado por las observaciones previas del estudio MESA (16, 33). Es probable que el hecho de que la población del estudio sea de menor edad en el estudio MESA, junto con el empleo de un nuevo método de barrido más sensible para detectar la placa carotídea en el estudio BioImage, expliquen también por qué el GIMc < centil 25 (prevalencia similar en los estudios MESA y BioImage) fue un marcador de riesgo negativo más potente que la ausencia de placa carotídea en el estudio MESA (prevalencia del 58% en el estudio MESA frente a 23% en el estudio BioImage). Además, el menor tiempo de seguimiento del estudio BioImage en comparación con el estudio MESA puede explicar también en parte por qué el valor predictivo negativo observado de los diferentes marcadores del riesgo fue más potente en nuestro estudio.

De entre los marcadores evaluados en sangre circulante, tan solo la galectina-3 aportó cambios sustanciales en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test tanto de EC como de ECV. La galectina-3 es una lectina que se une a un β -galactósido y se expresa en muchas células que tienen interés en la ECVA, como monocitos, macrófagos activados y células endoteliales, y la investigación experimental ha sugerido que la galectina-3 desempeña un papel regulador importante en varios procesos biológicos, como la fibrosis, la inflamación y la migración celular (34). Las concentraciones elevadas de galectina-3 (en la situación inicial así como en los cambios longitudinales aparecidos a lo largo del tiempo) han surgido recientemente como biomarcador pronóstico para la insuficiencia cardíaca, la ECV y la mortalidad por cualquier causa tanto en la población general como en los pacientes con una insuficiencia cardíaca conocida (34-37). Por lo que

respecta a la ECVA, se ha observado que las concentraciones altas de galectina-3 predicen la mortalidad cardiovascular en los pacientes con una EC establecida (35, 36), pero es poco lo que se sabe acerca de la utilidad de la galectina-3 para predecir los eventos de ECVA en personas aparentemente sanas. Nosotros hemos observado, por primera vez, que una concentración baja de galectina-3 fue un marcador potente de un riesgo bajo de EC y de ECV en los individuos ancianos, y se asoció a un riesgo \approx 55% inferior al predicho según los factores de riesgo tradicionales. Es de destacar que un valor de galectina-3 < centil 25 proporcionó un resultado igual de bueno o mejor que la determinación de la aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea (es decir, ausencia de placa carotídea), produciendo una mejora sustancial de la clasificación global del riesgo (IRN de 0,14 tanto para los eventos de EC como para los de ECV). La inhibición farmacológica de la galectina-3 en diversos modelos cardiovasculares preclínicos se ha asociado a la prevención de la fibrosis, la preservación y restablecimiento de la función y una reducción de la mortalidad (37-40). Esto lleva a plantear la cuestión de si una inhibición de la galectina-3 en los individuos con concentraciones más altas de esta sustancia podrá ser, algún día, parte integrante de una estrategia para reducir el riesgo de ECVA.

Tiene interés señalar que algunos marcadores del riesgo recomendados actualmente en las guías de Estados Unidos y de Europa para elevar la categoría de riesgo de los pacientes que no cumplen los criterios de indicación de un tratamiento con estatinas en función de la evaluación del riesgo tradicional (es decir, antecedentes familiares, ITB anormal o concentraciones elevadas de Lp[a]) (14, 41, 42), no produjeron cambios significativos en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test. Así pues, un ITB normal o unas concentraciones bajas de Lp(a) no pueden usarse para tranquilizar a los pacientes respecto a que tengan un buen pronóstico. Estos resultados resaltan ciertos aspectos importantes de la predicción del riesgo. Por consiguiente, aunque algunos marcadores de riesgo pueden ser útiles para elevar la clasificación del riesgo si el resultado de la prueba es anormal o alta, esto no implica necesariamente que esas mismas pruebas puedan usarse para reducir la clasificación del grado de riesgo si los resultados de la prueba son normales o bajos (es decir, un ITB normal o unas concentraciones bajas de Lp[a]). Este concepto es importante para la toma de decisiones clínicamente importantes, y es el motivo de que en la guía de 2018 de ACC/AHA se utilice específicamente el término “potenciadores del riesgo” para varios de esos marcadores de riesgo.

Aunque el presente estudio se ha centrado en la utilidad de los marcadores de riesgo negativos para orientar el tratamiento con estatinas, el posible valor de esos marcadores aumenta si se tiene en cuenta el tratamiento

preventivo que va más allá de las estatinas, incluido el del control de la presión arterial y el empleo de ácido acetil-salicílico. Además, con la continua introducción de nuevas terapias preventivas, la identificación correcta de las personas que es menos probable que obtengan un beneficio con una intensificación de la prevención está adquiriendo una importancia creciente.

Un punto fuerte importante del presente estudio es el uso de una cohorte de ancianos contemporánea con un examen amplio en la situación inicial y cuya inmensa mayoría cumple los criterios de indicación de un tratamiento preventivo según las guías actuales.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Una limitación que el estudio BioImage tiene en común con otras cohortes contemporáneas es la de unas tasas de eventos inferiores a las esperadas, lo cual puede explicarse, al menos en parte, por el “efecto de voluntario sano” y el uso frecuente de tratamiento preventivo actualmente en las personas que no presentan ECVA. Incluimos la revascularización coronaria en las variables de valoración combinadas, puesto que constituye una proporción creciente de la carga de la ECVA en la población. Sin embargo, al excluir la revascularización en un plazo de 30 días respecto a la evaluación inicial no se modificaron las conclusiones del estudio. El seguimiento de nuestro estudio fue de 2,7 años. Así pues, puede cuestionarse la durabilidad de nuestros resultados a corto plazo, pero cada vez es mayor la evidencia que indica que el período de garantía con un CAC = 0 puede ser de hasta 15 años (43), lo cual indica probablemente un riesgo bajo de por vida en las personas ancianas.

CONCLUSIONES

En una cohorte contemporánea de personas ancianas, la ausencia de aterosclerosis subclínica, indicada en especial por un CAC = 0 y por un CAC ≤ 10, así como una concentración de galectina-3 < centil 25, comportan cambios

sustanciales en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test, así como mejoras en la clasificación del riesgo global. Tiene interés señalar que un valor de galectina-3 < centil 25 proporcionó un resultado igual de bueno o mejor que la determinación de la aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea. Estos datos novedosos indican que la galectina-3 puede constituir un marcador de riesgo negativo de utilidad clínica para la reducción del grado atribuido de riesgo. Nuestros resultados tienen un potencial de mejorar notablemente la asignación del tratamiento con estatinas en los individuos ancianos al desescalar o incluso obviar el empleo de tratamiento preventivo en personas mayores que tienen un riesgo bajo real de ECVA a pesar de edad avanzada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Martin Bødtker Mortensen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, 8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: martin.bodtker.mortensen@clin.au.dk. Twitter: @AUHdk.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En las personas ancianas, los niveles bajos de calcificación arterial coronaria, las concentraciones bajas de galectina-3 y la ausencia de placa carotídea son factores frecuentes que se asocian a un riesgo de ECVA inferior al esperado en función de la evaluación del riesgo tradicional.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para determinar el umbral de riesgo al que es seguro evitar un tratamiento de prevención de la ECVA en las personas ancianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-77.
2. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of five major guidelines for statin use in primary prevention in a contemporary general population. *Ann Intern Med* 2018;168: 85-92.
3. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Pencina MJ, Sniderman AD. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1633-9.
4. Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 85-94.
5. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-91.
6. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015; 162:533-41.
7. Stone NJ, Turin A, Spitz JA, Valle CW, Kazmi S. Statin therapy across the lifespan: evidence in major age groups. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:341-66.
8. Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence. *JAMA* 2016;316: 1971-2.
9. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. High-Risk Plaque Initiative. the BioImage study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease-study design and objectives. *Am Heart J* 2010;160:49-57.e1.
10. Falk E, Sillesen H, Muntendam P, Fuster V. The high-risk plaque initiative: primary prevention of atherothrombotic events in the asymptomatic population. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13: 359-66.

11. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1065-74.
12. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:681-9.
13. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1042-50.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 8 [E-pub ahead of print].
15. Janssens ACJW, Deng Y, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Steyerberg EW. A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results. *Med Decis Making* 2005;25:168-77.
16. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.
17. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 3 [E-pub ahead of print].
18. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-75.
19. Cook NR, Ridker PM. Calibration of the pooled cohort equations for atherosclerotic cardiovascular disease: an update. *Ann Intern Med* 2016;165:786-94.
20. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Evaluation of the pooled cohort equations for prediction of cardiovascular risk in a contemporary prospective cohort. *Am J Cardiol* 2017;119:881-5.
21. Karmali KN, Goff DC, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:959-68.
22. Mortensen MB, Falk E. Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction. *BMJ Open* 2014;4:e005991.
23. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-68.
24. Stone NJ, Intwala S, Katz D. Statins in very elderly adults (debate). *J Am Geriatr Soc* 2014;62:943-5.
25. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
26. Hecht HS. A zero coronary artery calcium score: priceless. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1118-20.
27. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:398-408; discussion 408.
28. Greenland P. When nothing is really something: new evidence of the importance of zero coronary calcium. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:910-2.
29. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke* 2011;42:972-8.
30. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT. *Atherosclerosis* 2012;220:34-5.
31. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
32. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2014;7:1025-38.
33. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the multi-ethnic study of atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population-based cohort. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1350-9.
34. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811-7.
35. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:725-32.
36. Jansen H, Koenig W, Jaensch A, et al. Prognostic utility of galectin-3 for recurrent cardiovascular events during long-term follow-up in patients with stable coronary heart disease: results of the KAROLA study. *Clin Chem* 2016;62:1372-9.
37. Calvier L, Miana M, Rebour P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:67-75.
38. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6:107-17.
39. Martínez-Martínez E, Calvier L, Fernández-Celis A, et al. Galectin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experimental hyperaldosteronism and hypertension. *Hypertension* 2015;66:767-75.
40. González GE, Rhaleb N-E, D'Ambrosio MA, et al. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H1287-96.
41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
42. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
43. Valenti V, Ó Harthaigh B, Heo R, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:900-9.

PALABRAS CLAVE ancianos, galectina-3, prevención, predicción del riesgo, estatinas, aterosclerosis subclínica

APÉNDICE Consúltense en el apartado de Métodos ampliado y en la figura y las tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Los marcadores de riesgo negativo: un nuevo hito en la epidemiología de la enfermedad cardiovascular

Juan Carlos García Rubira, MD, PhD, Rafael Hidalgo Urbano, MD, PhD, José María Cruz Fernández, MD, PhD

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades cardiovasculares comenzaron en los años 30 del siglo pasado, pero adquirieron verdadera relevancia a partir del estudio Framingham (1). A raíz del mismo se comenzó a extender el concepto de factores de riesgo cardiovascular, entendiendo por tales las características relacionadas causalmente con la enfermedad cardiovascular y que son predictores independientes de la misma (2). Pronto se identificaron como factores de riesgo la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, y a lo largo de dos décadas se fueron incorporando a la lista el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes y la hipertrigliceridemia (3). En 1988 se estableció el colesterol HDL como factor protector (4). En años sucesivos se consolidó una extensa base de conocimiento sobre factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes, tabaquismo y colesterol), “nuevos factores de riesgo”, y sistemas de estimación del riesgo cardiovascular (5,6). De forma paralela se fueron desarrollando recomendaciones basadas en modificaciones de estilo de vida, dieta y fármacos con capacidad para modificar el riesgo cardiovascular, que actualmente están plasmadas en la guías de prevención de riesgo cardiovascular (7,8).

En el artículo de Mortensen *et al* (9) se profundiza en el concepto opuesto al de factor de riesgo: los marcadores de riesgo negativo, basados en los resultados del estudio BioImage, en el que se incluyeron individuos de 55 a 80 años de edad sin enfermedad previa. Uno de los puntos clave que motivan la investigación es que el 86% de los individuos reclutados eran basalmente candidatos a tratamiento con estatinas, y se plantea la posibilidad de que una parte significativa de ellos podrían tener un riesgo real inferior al estimado basalmente, y disminuir de forma sensible la prescripción de fármacos en prevención primaria. No es éste un problema menor en unas poblaciones cada vez más envejecidas, en la que la polifarmacia se convierte en un problema grave. Entre los marcadores estudiados, resultaron significativos tres

parámetros: la ausencia de calcio coronario en la tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste, la ausencia de placa en la carótida común, y la concentración de galectina-3 en sangre.

La presencia de calcio en las arterias coronarias es indicativa de enfermedad aterosclerótica, utilizándose para detectarlo TAC, y se utilizan las unidades Agatston (UA), que son expresión de la extensión y la intensidad del depósito de calcio en todo el árbol coronario, tal como se describió en 1990 (10). En 2003, Shaw *et al* demostraban en una cohorte de 10.377 individuos asintomáticos con factores de riesgo, que la detección de >10 UA ya era predictor independiente de mortalidad en un modelo multivariado incluyendo los factores de riesgo clásicos (11). Esto venía a dar respuesta a una pregunta que surgía del clínico, de cómo detectar los pacientes portadores de enfermedad coronaria asintomática de forma precoz, antes de que placas no obstructivas, pero vulnerables, se complicaran ocasionando una obstrucción, mecanismo implicado en gran parte de los síndromes coronarios agudos (12). Se consolidaba el TAC positivo para calcio en las arterias coronarias como predictor de riesgo.

En los últimos años, se han desarrollado estudios centrados en el otro lado del problema, la detección de los individuos que no han desarrollado la enfermedad, y podrían tener un riesgo significativamente menor que el resto de la población. La presencia de una puntuación de 0 UA se asoció a una disminución significativa de la mortalidad en el seguimiento a 15 años, otorgando una especie de “garantía” (periodo de muy baja mortalidad anual) que era mayor en los individuos con riesgo bajo o moderado de acuerdo con los factores de riesgo clásicos que en los de riesgo alto (13). El estudio de Mortensen (9) refuerza los hallazgos provenientes de otro estudio anterior de TAC en cohortes poblacionales, el Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis (MESA) (14). La ausencia de calcio en las arterias coronarias (UA=0) tuvo un importante efecto predictor negativo tanto en la aparición de

eventos cardiovasculares como de eventos coronarios. En el estudio MESA, la ausencia de calcio coronario (0 UA) disminuyó un 59% el riesgo ajustado para enfermedad coronaria, y un 46% para enfermedad cardiovascular (14). En el estudio de Mortensen, estas reducciones fueron aún mayores, 80% para enfermedad coronaria y 59% para enfermedad cardiovascular. La importancia de los predictores negativos de riesgo queda firmemente establecida con estos estudios (9).

El estudio de la arteria carotídea mediante ultrasonografía ofrece una alternativa atractiva en la detección de enfermedad aterosclerótica de forma precoz, al permitir evaluar directamente un lecho vascular representativo, sin necesidad de irradiación ni de equipos pesados, lo que permite hacerlo más accesible a la población general. En el estudio de factores de riesgo de Kuopio (Finlandia), se demostró que la presencia de cualquier grado de arteriosclerosis en la arteria carotídea era predictor de riesgo de infarto de miocardio en el seguimiento (15). Si bien el grosor intima-media de la carótida es sencillo de medir y se relaciona tanto con la aparición de ictus como de infarto de miocardio, su valor como detector de enfermedad aterosclerótica ha sido cuestionado, siendo mejor predictor la detección y cuantificación de placas en las arterias carotídeas (16). En el estudio BioImage (17), del que se extraen los datos del artículo de Mortensen, los investigadores desarrollaron un método de análisis tridimensional de la carótida común y carótida interna, en la que se obtenía el área total de placa aterosclerótica, y la denominaron "carga de placa carotídea", de forma que un valor de 0 indica ausencia de placa. En el estudio de Mortensen, la ausencia de placa carotídea por este método se asoció a una reducción del riesgo ajustado de 61% para enfermedad coronaria y 35% para enfermedad cardiovascular (9).

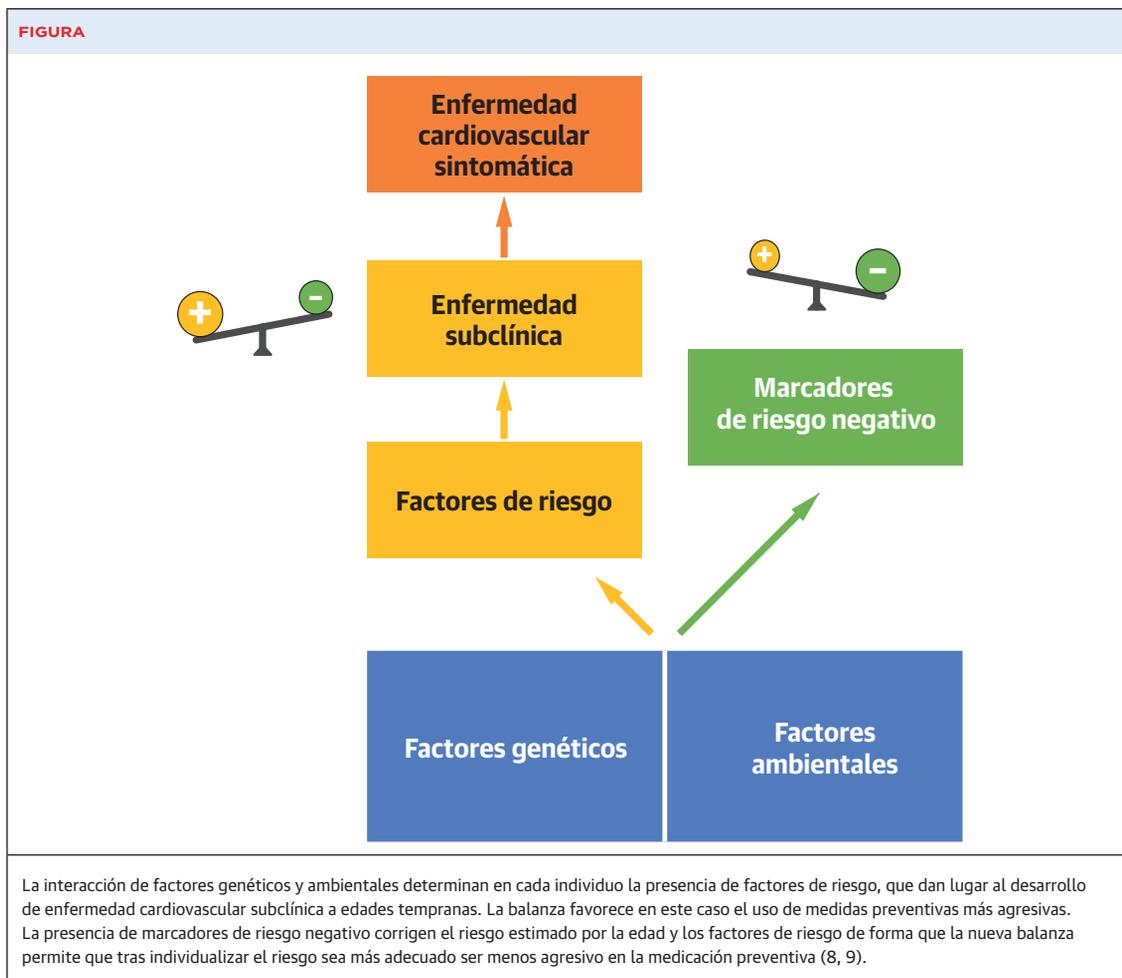
Aún más atractivo resultaría encontrar una determinación de laboratorio que fuera un potente marcador de riesgo negativo. Entre los biomarcadores analizados, el que obtuvo un resultado más significativo fue la galectina-3. Un valor por debajo del percentil 25 implicaba una reducción de riesgo ajustado de 56% para enfermedad coronaria y 57% para enfermedad cardiovascular, valores intermedios entre los de la ausencia de calcio en las arterias coronarias y la ausencia de placa en las arterias carotídeas (9). La galectina-3 es una molécula con capacidad para unirse a múltiples moléculas: a través de un dominio C-terminal, a carbohidratos, y a través de un dominio N-terminal, a receptores tanto celulares como extracelulares. Su presencia es necesaria para la fagocitosis de los macrófagos, y está implicada en los procesos de inflamación y fibrosis a través de numerosas vías (18). Recientes estudios encuentran que el bloqueo de la galectina-3 disminuyó la lesión por isquemia-reperusión y el remodelado ventricular en modelos experimentales, lo

que convierte a esta molécula en una potencial diana terapéutica (19).

Con el estudio de Mortensen (9) avanzamos en la incorporación de los predictores de riesgo negativos, que actualmente tienen un reflejo dispar en las diferentes guías de práctica clínica. Así, las guías europeas de 2019 la detección de placa aterosclerótica mediante ultrasonidos o de calcio coronario mediante TAC se incluyen como marcadores de riesgo, pero no se considera su ausencia como marcador negativo (7). Sin embargo, en las guías americanas sí se incluye la ausencia de calcio coronario en el TAC como marcador de riesgo negativo, y evitar o retrasar el uso de estatinas en algunos casos (8).

Un aspecto importante en este estudio es la forma de cuantificar el valor de cada marcador negativo. Analizan el efecto de un test (en este caso cada uno de los supuestos marcadores negativos de riesgo) sobre la probabilidad pretest de enfermedad mediante el "cociente de riesgo diagnóstico". El método de obtenerlo es estimar los coeficientes de la regresión logística con los factores de riesgo tradicionales, que nos dará los coeficientes pretest. A continuación, se obtienen los coeficientes del mismo modelo añadiendo el test a considerar, con lo que se obtienen los coeficientes posttest, y a través de la resta de ambos coeficientes se obtiene el cociente de riesgo diagnóstico. Nos dará un número que si es menor de 1, implica una disminución del riesgo de enfermedad (20). Así una ausencia de calcio coronario en el TAC resultó en un cociente de riesgo diagnóstico de 0.2 para enfermedad coronaria, lo que quiere decir que el riesgo de un paciente disminuye un 80% con respecto al estimado con los factores de riesgo tradicionales. El cociente de riesgo para enfermedad coronaria de niveles bajos de galectina-3 fue de 0.44, es decir que redujo el riesgo un 56%. Y lo mismo para la ausencia de placa carotídea fue de 0.49, una reducción del riesgo de 51%. Es el método más adecuado para la valoración de los marcadores de riesgo negativo. La adopción de métodos estadísticos actualizados es implecable, quedando ya lejos aquellos análisis casi meramente descriptivos de los primeros estudios epidemiológicos (2). La formación sólida en estadística es ya un imperativo no solo en las facultades de Medicina, sino en los programas de formación de especialistas, que de otra forma no podrán interpretar con criterio propio las publicaciones científicas.

El estudio de los factores de riesgo cardiovascular sigue progresando cada año, mejorando nuestra comprensión de la enfermedad, de forma que podemos establecer mejores estrategias para prevenirla a gran escala, mejorando la salud de amplios grupos de población. El enfoque de los primeros años iba dirigido a detectar los factores que favorecen su aparición, los factores de riesgo y los marcadores de riesgo. Además, se desarrollaron métodos para detectar la enfermedad en sus inicios,



mucho antes de que ocasione síntomas, como la medición del calcio coronario en el TAC. Todo ello nos lleva a identificar individuos sanos que deben recibir tratamiento preventivo, como las estatinas, y aconsejar modificaciones de estilo de vida que se pueden impulsar desde las administraciones. Hay todavía una base genética y factores humorales y ambientales aún no conocidos que irán perfeccionando el modelo de detección e intervención. Un paso importante es la detección de los marcadores de riesgo negativos, que permitirán disminuir el número de individuos sometidos a tratamientos farmacológicos

de prevención (**Figura**). Un hallazgo adicional del estudio de Mortensen (9) es la detección de la galectina-3. Además de servir como marcador de riesgo negativo cuando sus niveles son bajos, hay investigaciones que le confieren un papel etiológico en la enfermedad cardiovascular, y como posible diana terapéutica. Pero esto todavía no es más que una hipótesis por confirmar.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Correo electrónico: grubira1@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore, Jr., Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study, *Am. J. Public Heal. Nations Heal.* 41 (1951) 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525365/> (accessed September 22, 2019).
2. W. Kannel, T.R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie, J. Stokes, Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study., *Ann. Intern. Med.* 55 (1961) 33-50. doi:10.7326/0003-4819-55-1-33.
3. C.J. O'Donnell, R. Elosua, Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study, *Rev. Esp. Cardiol.* 61 (2008) 299-310. doi:10.1157/13116658.
4. D.J. Gordon, J.L. Probstfield, R.J. Garrison, J.D. Neaton, W.P. Castelli, J.D. Knoke, D.R. Jacobs, S. Bangdiwala, H.A. Tyroler, High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies., *Circulation.* 79 (1989) 8-15. doi:10.1161/01.cir.79.1.8.
5. R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tver-

- dal, H. Wedel, P. Whincup, L. Witheimsen, I.M. Graham, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project, *Eur. Heart J.* 24 (2003) 987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
6. R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina, P.A. Wolf, M. Cobain, J.M. Massaro, W.B. Kannel, General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care, *Circulation*. 117 (2008) 743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
7. F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.-R. Taskinen, L. Tokgozoglou, O. Wiklund, C. Mueller, H. Drexel, V. Aboyans, A. Corsini, W. Doehner, M. Farnier, B. Gigante, M. Kayikcioglu, G. Krstacic, E. Lambrinou, B.S. Lewis, J. Masip, P. Moulin, S. Petersen, A.S. Petronio, M.F. Piepoli, X. Pintó, L. Råber, K.K. Ray, Ž. Reiner, W.F. Riesen, M. Roffi, J.-P. Schmid, E. Shlyakhto, I.A. Simpson, E. Stroes, I. Sudano, A.D. Tselepis, M. Viigimaa, C. Vindis, A. Vonbank, M. Vrablik, M. Vrsalovic, J.L. Zamorano, J.-P. Collet, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M. John Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.-R. Taskinen, L. Tokgozoglou, O. Wiklund, S. Windecker, V. Aboyans, C. Baigent, J.-P. Collet, V. Dean, V. Delgado, D. Fitzsimons, C.P. Gale, D. Grobbee, S. Halvorsen, G. Hindricks, B. Iung, P. Jüni, H.A. Katus, U. Landmesser, C. Leclercq, M. Lettino, B.S. Lewis, B. Merkely, C. Mueller, S. Petersen, A.S. Petronio, D.J. Richter, M. Roffi, E. Shlyakhto, I.A. Simpson, M. Sousa-Uva, R.M. Touyz, D. Nibouche, P.H. Zelveian, P. Siostrzonek, R. Najafov, P. van de Borne, B. Pojskic, A. Postadzhiyan, L. Kypris, J. Špinar, M.L. Larsen, H.S. Eldin, M. Viigimaa, T.E. Strandberg, J. Ferrières, R. Agladze, U. Laufs, L. Rallidis, L. Bajnok, T. Gudjónsson, V. Maher, Y. Henkin, M.M. Gulizia, A. Mussagaliyeva, G. Bajraktari, A. Kerimkulova, G. Latkovskis, O. Hamoui, R. Slapikas, L. Visser, P. Dingli, V. Ivanov, A. Boskovic, M. Nazzi, F. Visseren, I. Mitevska, K. Retterstøl, P. Jankowski, R. Fontes-Carvalho, D. Gaita, M. Ezhov, M. Foscoli, V. Giga, D. Pella, Z. Fras, L.P. de Isla, E. Hagström, R. Lehmann, L. Abid, O. Ozdogan, O. Mitchenko, R.S. Patel, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *Eur. Heart J.* (2019). doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey, C. Beam, K.K. Birtcher, R.S. Blumenthal, L.T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D.E. Forman, R. Goldberg, P.A. Heidenreich, M.A. Hlatky, D.W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C.E. Nduemele, C.E. Orringer, C.A. Peralta, J.J. Saseen, S.C. Smith, L. Sperling, S.S. Virani, J. Yeboah, 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines., *Circulation*. 139 (2019) e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
9. M.B. Mortensen, V. Fuster, P. Muntendam, R. Mehran, U. Baber, S. Sartori, E. Falk, Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly, *J. Am. Coll. Cardiol.* 74 (2019) 1-11. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.049.
10. A.S. Agatston, W.R. Janowitz, F.J. Hildner, N.R. Zusmer, M. Viamonte, R. Detrano, Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography., *J. Am. Coll. Cardiol.* 15 (1990) 827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
11. L.J. Shaw, P. Raggi, E. Schisterman, D.S. Beriman, T.Q. Callister, Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality, *Radiology*. 228 (2003) 826-833. doi:10.1148/radiol.2283021006.
12. R. Corti, V. Fuster, J.J. Badimon, Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes, *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) S7-S14. doi:10.1016/S0735-1097(02)02833-4.
13. V. Valenti, B. Ó Hartaigh, R. Heo, I. Cho, J. Schulman-Marcus, H. Gransar, Q.A. Truong, L.J. Shaw, J. Knapper, A.A. Kelkar, P. Sandesara, F.Y. Lin, S. Sciarretta, H.J. Chang, T.Q. Callister, J.K. Min, A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: A prospective follow-up of 9,715 individuals, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 8 (2015) 900-909. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.025.
14. M.J. Blaha, M. Cainzos-Achirica, P. Greenland, J.W. McEvoy, R. Blankstein, M.J. Budoff, Z. Dardari, C.T. Sibley, G.L. Burke, R.A. Kronmal, M. Szklo, R.S. Blumenthal, K. Nasir, Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Circulation*. 133 (2016) 849-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524.
15. J.T. Salonen, R. Salonen, Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease., *Arterioscler. Thromb. a J. Vasc. Biol.* 11 (1991) 1245-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1911709> (accessed October 8, 2019).
16. S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen, Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease, *Curr. Cardiol. Rep.* 11 (2009) 21-27. doi:10.1007/s11886-009-0004-1.
17. H. Sillesen, P. Muntendam, A. Adourian, R. Entrekim, M. Garcia, E. Falk, V. Fuster, Carotid Plaque Burden as a Measure of Subclinical Atherosclerosis: Comparison With Other Tests for Subclinical Arterial Disease in the High Risk Plaque BioImage Study, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 5 (2012) 681-689. doi:10.1016/J.JCMG.2012.03.013.
18. R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam, W.H. Van Gilst, D.J. Van Veldhuisen, Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression, *Eur. J. Heart Fail.* 11 (2009) 811-817. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
19. J. Ibarrola, L. Matilla, E. Martínez-Martínez, A. Gueret, A. Fernández-Celis, J.-P. Henry, L. Nicol, F. Jaisser, P. Mulder, A. Ouvrard-Pascaud, N. López-Andrés, Myocardial Injury After Ischemia/Reperfusion Is Attenuated By Pharmacological Galectin-3 Inhibition., *Sci. Rep.* 9 (2019) 9607. doi:10.1038/s41598-019-46119-6.
20. A.C.J.W. Janssens, Y. Deng, G.J.J.M. Borsboom, M.J.C. Eijkemans, J.D.F. Habbema, E.W. Steyerberg, A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results, *Med. Decis. Mak.* 25 (2005) 168-177. doi:10.1177/0272989X05275154.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: ACTUALIZACIÓN DE TEMAS ESPECÍFICOS

Actualización de AHA/ACC/HRS de 2019 de temas específicos de la Guía de AHA/ACC/HRS de 2014 para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular



Un informe del Grupo de Trabajo del American College of Cardiology y la American Heart Association sobre guías de práctica clínica y de la Heart Rhythm Society

Elaborado en colaboración con la Society of Thoracic Surgeons

Miembros del grupo de redacción *

Craig T. January, MD, PhD, FACC, *Presidente*
L. Samuel Wann, MD, MACC, FAHA, *Vicepresidente*

Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA, FHRS*†
Lin Y. Chen, MD, MS, FACC, FAHA, FHRS†
Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC‡
Joseph C. Cleveland JR, MD, FACC*§
Patrick T. Ellinor, MD, PhD*†
Michael D. Ezekowitz, MBChB, DPHIL, FACC, FAHA*||
Michael E. Field, MD, FACC, FAHA, FHRS||
Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA||
Paul A. Heidenreich, MD, FACC, FAHA¶

Katherine T. Murray, MD, FACC, FAHA, FHRS||
Julie B. Shea, MS, RNCS, FHRS*||
Cynthia M. Tracy, MD, FAHA||
Clyde W. Yancy, MD, MACC, FAHA||

* Los miembros del grupo de redacción deben recusarse a sí mismos para ser excluidos de las votaciones en los apartados para los que puedan tener relaciones específicas con la industria; véase una información detallada en el apéndice 1. † Enlace con el Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA || Representante de ACC/AHA. ‡ Representante de la HRS. § Representante de la STS. ¶ Representante del Grupo de Trabajo de ACC/AHA sobre medidas funcionales.

Miembros del Grupo de Trabajo de ACC/AHA

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, *Presidente*
Patrick T. O'Gara, MD, MACC, FAHA, *Presidente Electo*
Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA,
Expresidente Anterior#

Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA
Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA

Kim K. Birtcher, PHARM D, MS, AACCC
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA#
Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC#
Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC
Lesley H. Curtis, PhD, FAHA#
Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA
Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA

Este documento fue aprobado por el comité de aprobación de políticas clínicas del American College of Cardiology, el comité asesor de ciencia y coordinador de la American Heart Association y el consejo de dirección de la Heart Rhythm Society en setiembre de 2018, y por el comité ejecutivo de la American Heart Association en enero de 2019.

El American College of Cardiology solicita que este documento se cite de la siguiente forma: January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104–132.

Este artículo ha sido objeto de una publicación conjunta con *Circulation* y *HeartRhythm*.

Separatas: Puede accederse a este documento en las páginas web de American College of Cardiology (www.acc.org), de American Heart Association (professional.heart.org) y de Heart Rhythm Society (www.hrsonline.org). Para solicitar separatas de este documento, contacte con Elsevier Inc. Reprint Department mediante fax (212-633-3820) o correo electrónico (reprints@elsevier.com).

Permisos: No se permite la realización de copias múltiples, modificaciones, cambios, añadidos y/o distribución de este documento sin el permiso expreso del American College of Cardiology. Las solicitudes pueden realizarse en línea a través de la página de Elsevier (<http://www.elsevier.com/about/policies/author-agreement/obtaining-permission>).

Federico Gentile, MD, FACC
 Samuel Gidding, MD, FAHA#
 Zachary D. Goldberger, MD, MS, FACC, FAHA
 Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA
 John Ikonomidis, MD, PhD, FAHA#
 José A. Joglar, MD, FACC, FAHA
 Laura Mauri, MD, MSc, FAHA#
 Mariann R. Piano, RN, PhD, FAAN, FAHA

Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA#
 Barbara Riegel, PhD, RN, FAHA#
 Duminda N. Wijeyesundera, MD, PhD

Ex-miembro del Grupo de Trabajo; miembro actual durante el trabajo de redacción.

ÍNDICE

| | | | |
|---|----|---|----|
| PRÉAMBULO (VERSIÓN COMPLETA) | 18 | 7.4. FA como complicación de un SCA | 33 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 20 | 7.12. Detección mediante dispositivos de la FA y el flúter auricular (Nuevo) | 37 |
| 1.1. Metodología y examen de la evidencia | 20 | 7.13. Reducción de peso (Nuevo) | 38 |
| 1.2. Organización del grupo de redacción | 22 | BIBLIOGRAFÍA | 39 |
| 1.3. Examen y aprobación del documento | 22 | APÉNDICE 1 | |
| 1.4. Abreviaturas | 22 | Relaciones de los autores con la industria y con otras entidades (relevantes) | 44 |
| 4. PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO | 22 | APÉNDICE 2 | |
| 4.1. Tratamiento anticoagulante basado en el riesgo (Modificación del apartado 4.1, "Tratamiento antitrombótico basado en el riesgo", de la Guía de FA de 2014) | 22 | Versión abreviada de las relaciones de los revisores con la industria y con otras entidades | 46 |
| 4.1.1. Elección de una pauta de tratamiento anticoagulante — Equilibrio de riesgos y beneficios (Modificación del apartado 4.1.1, "Elección de una pauta de tratamiento antitrombótico — Equilibrio de riesgos y beneficios," de la Guía de FA de 2014) | 22 | PREÁMBULO (VERSIÓN COMPLETA) | |
| 4.2. Opciones de anticoagulantes (Modificación del apartado 4.2, "Opciones de antitrombóticos," de la Guía de FA de 2014) | 27 | Desde el año 1980, el <i>American College of Cardiology</i> (ACC) y la <i>American Heart Association</i> (AHA) han trasladado la evidencia científica a guías de práctica clínica con recomendaciones para mejorar la salud cardiovascular. Estas guías, que se basan en métodos sistemáticos de evaluación y clasificación de la evidencia, proporcionan un fundamento para la aplicación de una asistencia cardiovascular de calidad. El ACC y la AHA patrocinan la elaboración y publicación de guías de práctica clínica sin un apoyo comercial, y sus miembros dedican voluntariamente su tiempo a los trabajos de redacción y revisión. Las guías constituyen la política oficial del ACC y la AHA. Para algunas de las guías, el ACC y la AHA establecen una colaboración con otras organizaciones. Esta guía corresponde a una colaboración del ACC y la AHA con la Heart Rhythm Society (HRS) como organización asociada y la Society of Thoracic Surgeons como organización colaboradora. | |
| 4.3. Interrupción de la anticoagulación y tratamiento puente para la anticoagulación | 28 | Uso pretendido | |
| 4.4. Prevención no farmacológica del ictus | 29 | Las guías de práctica clínica proporcionan recomendaciones aplicables a los pacientes con una enfermedad cardiovascular o un riesgo de sufrirla. Se centran en la práctica médica de Estados Unidos, pero estas guías son | |
| 4.4.1. Técnicas percutáneas para la oclusión de la OAI | 29 | | |
| 4.4.2. Cirugía cardíaca — oclusión/extirpación de la OAI | 29 | | |
| 6. CONTROL DEL RITMO | 30 | | |
| 6.1. Cardioversión eléctrica y farmacológica de la FA y el flúter auricular | 30 | | |
| 6.1.1. Prevención del tromboembolismo | 30 | | |
| 6.3. Ablación percutánea de FA para mantener el ritmo sinusal | 32 | | |
| 6.3.4. Ablación percutánea en la IC | 32 | | |
| 7. GRUPOS DE PACIENTES ESPECÍFICOS Y FA | 33 | | |

de interés para pacientes de todo el mundo. Aunque pueden usarse para informar la toma de decisiones de las autoridades reguladoras o de los pagadores de la asistencia, su finalidad es mejorar la calidad de la asistencia y atenderse a los intereses de los pacientes. Las guías pretenden definir prácticas que satisfagan las necesidades de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero no en todas ellas, y no deben reemplazar al juicio clínico.

Aplicación clínica

El tratamiento aplicado según las recomendaciones de la guía tan solo es efectivo cuando las siguen tanto los profesionales de la salud como los pacientes. La adherencia a las recomendaciones puede mejorarse con una toma de decisiones compartida entre clínicos y pacientes, en la que se involucre al paciente en la elección de las intervenciones a utilizar en función de sus valores y preferencias individuales y de los trastornos asociados y comorbilidades que presente.

Metodología y modernización

El Grupo de Trabajo de ACC/AHA sobre guías de práctica clínica (Grupo de Trabajo) revisa, actualiza y modifica de manera continuada la metodología de las guías en función de las normas publicadas por organizaciones, entre las que se encuentra el Institute of Medicine (P-1, P-2) y basándose en una reevaluación interna. De igual modo, la presentación y difusión de las guías se reevalúan y modifican en respuesta a la evolución tecnológica y otros factores, con objeto de facilitar de forma óptima la difusión de la información a los profesionales de la salud en los lugares de asistencia.

A partir de 2017 se han aplicado y se continúan aplicando numerosas modificaciones de las guías para hacer que estas sean más breves y hacer que sean “fáciles de utilizar”. Las guías se redactan y se presentan en un formato de porciones de conocimiento modulares, en el que cada porción incluye una tabla de recomendaciones, una sinopsis breve, un texto de respaldo específico para cada recomendación y, cuando así procede, diagramas de flujo o tablas adicionales. Se presentan las referencias bibliográficas con hipervínculos para cada porción de conocimiento modular, con objeto de facilitar un acceso y examen rápidos. Dos de estos cambios son las guías más estructuradas (que incluyen un límite de palabras [“guías específicas”] y un suplemento de la guía *online* para las tablas y figuras que son útiles pero no cruciales). Asimismo, con objeto de fomentar la concisión, el Preámbulo se presenta en forma abreviada en el resumen ejecutivo y en su versión completa en los documentos de la guía.

Se reconoce la importancia de las consideraciones relativas a coste-valor en ciertas guías, por lo que, cuando ello es apropiado y viable, puede realizarse un análisis

del valor económico de un fármaco, dispositivo o intervención, aplicando la metodología de ACC/AHA (P-3).

Con objeto de asegurar la actualización de las recomendaciones de la guía, se revisan de manera continuada los nuevos datos aparecidos, y se encargan modificaciones completas de la guía, a poder ser en ciclos de aproximadamente 6 años. La publicación de nuevos resultados de estudios que comporten la posibilidad de un cambio en la práctica clínica y que son pertinentes en relación con un fármaco, dispositivo o estrategia de tratamiento ya existentes o de nueva aparición lleva a una evaluación por parte del Grupo de Trabajo, en consulta con el comité de redacción de la guía en cuestión, con objeto de determinar si debe encargarse o no una actualización de temas específicos. Puede consultarse una información adicional así como las políticas sobre elaboración de guías en el manual de metodología de guías de práctica clínica de ACC/AHA (P-4) y en otros artículos de metodología (P-5 - P-8).

Selección de los miembros del comité de redacción

El Grupo de Trabajo se esfuerza en conseguir que el comité de redacción de las guías incluya el conocimiento experto necesario y sea representativo de la comunidad médica más amplia posible mediante la selección de expertos de una amplia variedad de orígenes, que representan diferentes regiones geográficas, sexos, razas, orígenes étnicos, perspectivas/sesgos intelectuales y ámbitos de práctica clínica, e invitando a organizaciones y sociedades profesionales con intereses y conocimiento experto relacionados a participar como asociados o como colaboradores.

Relaciones con la industria y con otras entidades

El ACC y la AHA tienen políticas y métodos rigurosos para garantizar que los documentos se elaboran sin sesgos ni influencias inadecuadas. Puede consultarse *online* la política completa relativa a las relaciones con la industria y otras entidades (RcI). En el apéndice 1 de la guía se enumeran las RcI relevantes de los miembros del comité de redacción; para los fines de plena transparencia, pueden consultarse *online* sus declaraciones detalladas. También puede accederse *online* a la información completa de declaración de intereses del Grupo de Trabajo.

Revisión de la evidencia y comités de revisión de la evidencia

Para la elaboración de las recomendaciones, el comité de redacción utiliza metodologías basadas en la evidencia que tienen en cuenta todos los datos disponibles (P-4 - P-6). Las búsquedas bibliográficas se centran en los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) pero incluyen también registros, estudios comparativos no aleatorizados y estudios descriptivos, series de casos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas y opiniones de expertos. Tan solo se citan las referencias bibliográficas clave.

Se realiza un encargo a un comité de revisión de la evidencia independiente cuando hay una o varias cuestiones que se consideran de importancia clínica capital y justifican una revisión sistemática formal para determinar qué pacientes tienen más probabilidades de obtener un beneficio con el uso de un fármaco, dispositivo o estrategia terapéutica, y en qué medida. Los criterios para realizar un encargo a un comité de revisión de la evidencia para una revisión sistemática formal incluyen la falta de una revisión sistemática actual de referencia, la viabilidad de definir el beneficio y el riesgo en un período de tiempo coherente con la redacción de una guía, la importancia para un número sustancial de pacientes y la probabilidad de que los resultados puedan traducirse en recomendaciones aplicables. Entre los miembros del comité de revisión de la evidencia puede haber metodólogos, epidemiólogos, clínicos y bioestadísticos. Las recomendaciones elaboradas por el comité de redacción basándose en la revisión sistemática se indican con "RS".

Manejo y tratamiento según las guías

La denominación de manejo y tratamiento según las guías engloba la evaluación clínica, las pruebas diagnósticas y los tratamientos tanto farmacológicos como de intervención. Para estos aspectos y para todas las pautas de tratamiento farmacológico, el lector debe confirmar la posología en el prospecto del producto y debe evaluar la posible presencia de contraindicaciones e interacciones. Las recomendaciones se limitan a los fármacos, dispositivos y tratamientos autorizados para el uso clínico en los Estados Unidos.

Clase de la recomendación y nivel de la evidencia

La clase de la recomendación (CdR) indica la fuerza de esta, y ello engloba la magnitud estimada y la certidumbre respecto al beneficio en relación con el riesgo. El nivel de la evidencia (NdE) valora la calidad de la evidencia científica que respalda la intervención en función del tipo, cantidad y uniformidad de los datos obtenidos en ensayos clínicos y de otras fuentes (**tabla 1**) (P-5).

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA

Presidente, Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA

1. INTRODUCCIÓN

La finalidad de este documento es actualizar la "Guía de AHA/ACC/HRS para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular de 2014" (S1.3-1) (Guía de FA de 2014) en aquellas áreas en las que han aparecido nuevas evidencias después de su publicación. El ámbito abordado por esta actualización de temas específicos de la Guía de FA de 2014 incluye modificaciones en el apartado de anticoagulación (como consecuencia de la autorización

de nuevos medicamentos y dispositivos de protección tromboembólica), modificaciones en el apartado sobre ablación percutánea de la fibrilación auricular (FA), modificaciones en el apartado sobre el tratamiento de la FA aparecida como complicación de un síndrome coronario agudo (SCA) y nuevos apartados sobre detección de la FA mediante dispositivos y sobre la pérdida de peso. Las áreas de la Guía de FA de 2014 que se actualizaron se limitaron a aquellas en las que han aparecido nuevos datos importantes derivados de ensayos clínicos y/o las nuevas indicaciones aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para dispositivos de protección tromboembólica aparecidas en los datos de que dispuso el grupo de redacción hasta agosto de 2018.

Se incluyen todas las recomendaciones (nuevas, modificadas o inalteradas) de cada uno de los apartados clínicos actualizados, con objeto de proporcionar una evaluación completa. En el texto se explican las recomendaciones nuevas y modificadas, mientras que las recomendaciones procedentes de la guía previa que se han eliminado o han sido sustituidas por otras nuevas ya no aparecen. En la versión completa de la Guía de FA de 2014 (S1.3-1) puede consultarse el texto y las tablas de evidencia que respaldan las recomendaciones no modificadas y las de áreas clínicas que no se han abordado en esta actualización de temas específicos. Cada una de las recomendaciones incluidas en esta actualización de temas específicos se incorporará al texto completo de la guía en el futuro. En aras de presentar un documento completo, se han incluido las recomendaciones de la guía anterior que continúan siendo válidas actualmente, pero el NdE corresponde al sistema de CdR/NdE utilizado cuando se elaboraron inicialmente. Las recomendaciones nuevas y modificadas en esta actualización de temas específicos corresponden al sistema de CdR/NdE más reciente, en el que los NdE B y C tienen subdivisiones para una mayor especificidad (S1.3-2 - S1.3-4). Los números de los apartados corresponden a los apartados de la versión completa de la guía.

1.1. Metodología y examen de la evidencia

Los ensayos clínicos presentados en los congresos científicos anuales del ACC, la AHA, la *Heart Rhythm Society* (HRS) y la Sociedad Europea de Cardiología, así como otros datos de interés publicados en un formato con revisión externa hasta agosto de 2018 fueron examinados por el Grupo de Trabajo y por los miembros del grupo de redacción de la Guía de FA de 2014 para identificar ensayos clínicos y otros datos clave que pudieran afectar a las recomendaciones de la guía. La información que se consideró de suficiente importancia como para motivar una actualización de las recomendaciones se incluye en tablas de evidencia en el **Suplemento de datos online**. Se incluye el apartado completo de recomendaciones (nuevas, modi-

TABLA 1

Aplicación de la clase de la recomendación y del nivel de la evidencia a las estrategias clínicas, intervenciones, tratamientos o pruebas diagnósticas en la asistencia de los pacientes * (actualización de agosto de 2015)

| CLASE (FUERZA) DE LA RECOMENDACIÓN | |
|---|---|
| CLASE I (FUERTE) | Beneficio >>> Riesgo |
| Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Se recomienda ■ Está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ Debe realizarse/administrarse/otras ■ Expresiones de comparación de la eficacia†: ○ Se recomienda/está indicado el tratamiento/la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Debe optarse por el tratamiento A en vez del tratamiento B | |
| CLASE IIa (MODERADA) | Beneficio >> Riesgo |
| Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Es razonable ■ Puede ser útil/eficaz/beneficioso ■ Expresiones de comparación de la eficacia†: ○ Es probable que esté recomendado/indicado el tratamiento /la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Es razonable optar por el tratamiento A en vez del tratamiento B | |
| CLASE IIb (DÉBIL) | Beneficio ≥ Riesgo |
| Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede/podría ser razonable ■ Puede/podría considerarse su empleo ■ Utilidad/efectividad desconocida/poco clara/incierta o no bien establecida | |
| CLASE III: Ausencia de beneficio (MODERADA) | Beneficio = Riesgo <i>(En general uso de NdE A o B solamente)</i> |
| Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ No se recomienda ■ No está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ No debe realizarse/administrarse/otras | |
| CLASE III: Efecto nocivo | Riesgo > Beneficio |
| Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede tener efectos nocivos ■ Causa efectos nocivos ■ Se asocia a una mayor morbilidad/mortalidad ■ No debe realizarse/administrarse/otras | |

| NIVEL (CALIDAD) DE LA EVIDENCIA‡ | |
|---|------------------------------|
| NIVEL A | |
| ■ Evidencia de alta calidad‡ procedente de más de 1 ECA ■ Metanálisis de ECA de alta calidad ■ Uno o varios ECA confirmados por estudios de registro de alta calidad | |
| NIVEL B-A | (aleatorizado) |
| ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios ECA ■ Metanálisis de ECA de calidad moderada | |
| NIVEL B-NA | (no aleatorizado) |
| ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios estudios no aleatorizados, observacionales o de registro bien diseñados ■ Metanálisis de este tipo de estudios | |
| NIVEL C-DL | (datos limitados) |
| ■ Estudios observacionales o de registros, aleatorizados o no aleatorizados, con limitaciones en su diseño o ejecución ■ Metanálisis de este tipo de estudios ■ Estudios de fisiología o mecanismo de acción en sujetos humanos | |
| NIVEL C-OE | (opinión de expertos) |
| Consenso de opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica | |
| La CdR y el NdE se determinan de manera independiente (cualquier CdR puede emparejarse con cualquier NdE). El que una recomendación tenga un NdE C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las guías no han sido abordadas en ensayos clínicos. Aunque no se disponga de ECA, puede haber un consenso clínico muy claro respecto a que una determinada prueba o tratamiento es útil o eficaz. * Debe especificarse el resultado de la intervención (una mejora del resultado clínico o un aumento de la exactitud diagnóstica o un incremento de la información pronóstica). † Para las recomendaciones comparativas de la efectividad (CdR I y IIa; NdE A y B solamente), los estudios que respaldan el uso de los verbos de comparación deben basarse en comparaciones directas de los tratamientos o estrategias que se evalúan. ‡ El método utilizado para evaluar la calidad va evolucionando, entre otras cosas con la aplicación de herramientas de valoración de la evidencia estandarizadas, ampliamente utilizadas y preferiblemente validadas; y para las revisiones sistemáticas con la incorporación de un Comité de Revisión de la Evidencia. A indica aleatorizado; CdR, Clase de la recomendación; ECA, ensayo controlado y aleatorizado; DL, datos limitados; NA, no aleatorizado; NdE, Nivel de la evidencia y OE, opinión de expertos. | |

ficadas o inalteradas) de cada apartado clínico, con objeto de presentar al lector una visión general completa. No se incorporan las recomendaciones que han sido eliminadas o reemplazadas por otras. Se presenta el texto que respalda las modificaciones nuevas o modificadas.

Después de que se hubiera elaborado la versión preliminar de la recomendación y el texto correspondiente a los abordajes percutáneos para la oclusión de la orejuela auricular izquierda (OAI), se apreció que el autor principal de apartado tenía, aplicando un criterio estricto, una Rcl perti-

nente respecto a este apartado. El Grupo de Trabajo y la dirección de la organización establecieron que se descartara tanto la recomendación como el texto y que el apartado fuera elaborado de nuevo desde el principio por un nuevo autor principal y un nuevo revisor principal, ambos sin Rcl. Este nuevo apartado fue examinado detalladamente por todo el grupo de redacción y se realizó una votación formal del grupo de redacción respecto a la nueva recomendación formulada, así como para todas las recomendaciones incluidas en la actualización de temas específicos.

1.2. Organización del grupo de redacción

Para esta actualización de temas específicos, se invitó a participar a miembros representantes del comité de redacción de la guía de FA de 2014, a los que se unieron otros miembros invitados para constituir un nuevo grupo de redacción, designado como grupo de redacción de la actualización de temas específicos de la guía de FA de 2018. Los miembros de este grupo debían declarar todas las Rcl pertinentes en cuanto a los datos considerados. El grupo lo formaron clínicos con un amplio conocimiento en relación con la FA y su tratamiento, incluidas las áreas de cardiología de adultos, electrofisiología, cirugía cardiorrástica e insuficiencia cardíaca (IC). En el grupo de redacción hubo representantes del ACC, la AHA, la HRS y la *Society of Thoracic Surgeons*.

1.3. Examen y aprobación del documento

La actualización de temas específicos fue examinada por 2 revisores oficiales designados por el ACC, la AHA y la HRS; 1 revisor profano de AHA/ACC; 1 revisor de organización de la *Society of Thoracic Surgeons*; y 29 revisores de contenidos específicos. En este documento se publica la información abreviada de Rcl de los revisores (apéndice 2), y sus declaraciones de intereses detalladas pueden consultarse [online](#).

Este documento fue aprobado para su publicación por los órganos de gobierno del ACC, la AHA y la HRS y fue avalado por la *Society of Thoracic Surgeons*.

1.4. Abreviaturas

| Abreviatura | Significado/expresión |
|--|--|
| AcLCr | aclaramiento de creatinina |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio o tromboembolismo previos (doble), enfermedad vascular, edad 65 a 74 años, categoría de sexo |
| CHADS ₂ | insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, ictus / accidente isquémico transitorio / tromboembolismo |
| CMS | Centers for Medicare & Medicaid Services de Estados Unidos |
| ECA | ensayo controlado aleatorizado |
| EFAA | episodios de frecuencia alta auricular |
| ERC | enfermedad renal crónica |
| FA | fibrilación auricular |
| FDA | Food and Drug Administration de Estados Unidos |
| HR | hazard ratio |
| IC | intervalo de confianza |
| IC | insuficiencia cardíaca |
| ICFEr | insuficiencia cardíaca fracción de eyección ventricular izquierda reducida |
| ICP | intervención coronaria percutánea |
| IM | infarto de miocardio |
| INR | ratio normalizada internacional |
| NACO | anticoagulante oral no antagonista de vitamina K (nuevos anticoagulantes orales) |

| Abreviatura | Significado/expresión |
|-------------|---|
| OAI | orejuela auricular izquierda |
| SCA | síndrome coronario agudo |
| TAPD | tratamiento antiagregante plaquetario doble |
| TIMI | Thrombolysis in myocardial infarction |
| VI | ventricular izquierdo |

4. PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO

4.1. Tratamiento anticoagulante basado en el riesgo (Modificación del apartado 4.1, "Tratamiento antitrombótico basado en el riesgo", de la Guía de FA de 2014)

4.1.1. Elección de una pauta de tratamiento anticoagulante — Equilibrio de riesgos y beneficios (Modificación del apartado 4.1.1., "Elección de una pauta de tratamiento antitrombótico — Equilibrio de riesgos y beneficios," de la Guía de FA de 2014)

Texto introductorio

La distinción entre la FA no valvular y la valvular ha causado confusión entre los clínicos, y ha sido diversa en los ensayos clínicos realizados en la FA con los anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NACO) (es decir, dabigatrán [un inhibidor directo de trombina] y rivaroxabán, apixabán y edoxabán [inhibidores del factor Xa]; a los que se denomina también anticoagulantes orales de acción directa [AOD]) y distinta también entre las guías de la FA de Estados Unidos y Europa. En general, se entiende por FA valvular la que se produce en el contexto de una estenosis mitral de moderada a grave (que puede requerir una intervención quirúrgica) o en presencia de una válvula cardíaca artificial (mecánica). La FA valvular se considera una indicación para la anticoagulación a largo plazo con warfarina. En cambio, la FA no valvular no implica una ausencia de valvulopatía, sino que, tal como se usa esta denominación en la presente actualización de temas específicos, la FA no valvular es una FA que se da en ausencia de una estenosis mitral de moderada a grave y de una válvula cardíaca artificial. Esto se debe a que, en la mayor parte de los ensayos clínicos de NACO en la FA, hasta aproximadamente un 20% de los pacientes incluidos tenían diversos defectos valvulares, como estenosis mitral leve, insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o insuficiencia tricuspídea (S4.1.1-1, S4.1.1-2); en algunos ensayos se incluyó un número reducido de pacientes con reparaciones valvulares, valvuloplastia o válvulas bioprotésicas. Además, los datos derivados de un metanálisis de ensayos clínicos originales sugieren que, en los pacientes con FA y estas lesiones y operaciones valvulares, los NACO reducen el ictus y la embolia sistémica, en comparación con warfarina, pero con diferencias en cuanto al riesgo de hemorragia (S4.1.1-3). Respecto a las recomendaciones de la guía de

Recomendaciones para la elección de una pauta de tratamiento anticoagulante – Equilibrio de riesgos y beneficios
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones nuevas o modificadas se resumen en los [Suplementos de datos 1 y 2 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|--|
| I | A | <p>1. En los pacientes con FA y una puntuación CHA₂DS₂-VASc elevada de 2 o superior en los varones o de 3 o superior en las mujeres, se recomienda el uso de anticoagulantes orales.</p> <p>Las opciones existentes son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Warfarina (NdE: A) (S4.1.1-5 - S4.1.1-7) ■ Dabigatrán (NdE: B) (S4.1.1-8) ■ Rivaroxabán (NdE: B) (S4.1.1-9) ■ Apixabán (NdE: B) (S4.1.1-10) o ■ Edoxabán (NdE: B-A) (S4.1.1-11) <p>MODIFICADA: Esta recomendación ha sido actualizada en respuesta a la autorización del edoxabán, un nuevo inhibidor de factor Xa. En las recomendaciones posteriores se especifica una mayor precisión en el uso de las puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc. Los NdE correspondientes a warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán no se han actualizado para aplicar una mayor granularidad según se establece en el nuevo sistema de NdE. (Apartado 4.1. de la Guía de FA de 2014). Puede consultarse el texto original en el apartado 4.1 de la guía de FA de 2014. Puede consultarse una información adicional acerca de la comparación de la efectividad y el riesgo de hemorragia de los NACO en el apartado 4.2.2.2.</p> |
| | B | |
| | B | |
| | B | |
| | B-A | |
| I | A | <p>2. Se recomienda el empleo de los NACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) con preferencia a la warfarina en los pacientes con FA aptos para un tratamiento con NACO (excepto en la estenosis mitral de moderada a grave o en presencia de una válvula cardíaca mecánica) (S4.1.1-8 - S4.1.1-11).</p> <p>NUEVA: Los criterios de exclusión se definen ahora como una estenosis mitral de moderada a grave o la presencia de una válvula cardíaca mecánica. Cuando se consideran en conjunto los ensayos de NACO, el inhibidor directo de trombina y los inhibidores de factor Xa fueron como mínimo no inferiores, y en algunos ensayos superiores, a warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica y se asociaron a un menor riesgo de hemorragia grave.</p> |
| I | A | <p>3. En los pacientes tratados con warfarina, debe determinarse la ratio normalizada internacional (INR) como mínimo una vez por semana durante el inicio del tratamiento anticoagulante y como mínimo una vez al mes cuando la anticoagulación (INR dentro del intervalo pretendido) es estable (S4.1.1-12 - S4.1.1-14).</p> <p>MODIFICADA: Se ha reemplazado "antitrombótico" por "anticoagulante".</p> |
| I | B | <p>4. Se recomienda el empleo de la puntuación CHA₂DS₂-VASc para la evaluación del riesgo de ictus en los pacientes con FA (excepto cuando hay una estenosis mitral de moderada a grave o en presencia de una válvula cardíaca mecánica) (S4.1.1-5 - S4.1.1-7).</p> <p>MODIFICADA: Los criterios de exclusión se definen ahora como una estenosis mitral de moderada a grave o la presencia de una válvula cardíaca mecánica. La cuestión de los pacientes con FA y válvulas bioprotésicas se aborda en el texto de apoyo. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| I | B | <p>5. En los pacientes con FA que son portadores de válvulas cardíacas mecánicas, se recomienda el empleo de warfarina (S4.1.1-15 - S4.1.1-19).</p> <p>MODIFICADA: Se incluye información nueva en el texto de apoyo.</p> |
| I | B | <p>6. La elección del tratamiento anticoagulante debe basarse en el riesgo de tromboembolismo, con independencia de que el patrón de la FA sea paroxístico, persistente o permanente (S4.1.1-20 - S4.1.1-23).</p> <p>MODIFICADA: Se ha reemplazado "antitrombótico" por "anticoagulante".</p> |
| I | B-NA | <p>7. Debe evaluarse la función renal y la función hepática antes de iniciar la administración de un NACO, y debe repetirse la evaluación como mínimo una vez al año (S4.1.1-11, S4.1.1-24 - S4.1.1-28).</p> <p>MODIFICADA: Se ha añadido la evaluación de la función hepática. Se ha actualizado el NdE de B a B-NA. Se ha añadido evidencia nueva. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| I | C | <p>8. En los pacientes con FA, el tratamiento anticoagulante debe individualizarse en función de una toma de decisión compartida tras un comentario sobre los riesgos absolutos y los riesgos relativos de ictus y de hemorragia, así como sobre los valores y preferencias del paciente.</p> <p>MODIFICADA: Se ha reemplazado "antitrombótico" por "anticoagulante".</p> |
| I | C | <p>9. En los pacientes con flúter (aleteo) auricular, se recomienda un tratamiento anticoagulante según el mismo perfil de riesgo utilizado para la FA.</p> <p>MODIFICADA: Se ha reemplazado "antitrombótico" por "anticoagulante".</p> |

(Continuación)

| | | |
|----------------------------|------|---|
| I | C | <p>10. Se recomienda una reevaluación de la necesidad y la elección del tratamiento anticoagulante a intervalos periódicos para volver a valorar el riesgo de ictus y el riesgo hemorrágico.</p> <p>MODIFICADA: Se ha reemplazado "antitrombótico" por "anticoagulante".</p> |
| I | C-OE | <p>11. En los pacientes con FA (excepto los que presentan una estenosis mitral de moderada a grave o son portadores de una válvula cardíaca mecánica) y no pueden mantener una INR en un nivel terapéutico con warfarina, se recomienda el empleo de un NACO.</p> <p>MODIFICADA: Los criterios de exclusión se definen como una estenosis mitral de moderada a grave o una válvula cardíaca mecánica, y esta recomendación se ha modificado en respuesta a la aprobación del edoxabán. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| Ila | B | <p>12. En los pacientes con FA (excepto los que presentan una estenosis mitral de moderada a grave o son portadores de una válvula cardíaca mecánica) y una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 en los varones o de 1 en las mujeres, es razonable omitir el tratamiento anticoagulante (S4.1.1-24, S4.1.1-25).</p> <p>MODIFICADA: Los criterios de exclusión se definen ahora como una estenosis mitral de moderada a grave o la presencia de una válvula cardíaca mecánica. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| Ilb | B-NA | <p>13. En los pacientes con FA que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior en los varones o de 3 o superior en las mujeres y que presentan una enfermedad renal crónica terminal (ERC; aclaramiento de creatinina [AclCr] < 15 ml/min) o reciben tratamiento de diálisis, podría ser razonable prescribir warfarina (INR de 2,0 a 3,0) o apixabán para la anticoagulación oral (S4.1.1-26, S4.1.1-29, S4.1.1-30).</p> <p>MODIFICADA: Se ha añadido evidencia nueva. Se ha actualizado el NdE de B a B-NA. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| Ilb | B-A | <p>14. En los pacientes con FA (excepto los que presentan una estenosis mitral de moderada a grave o son portadores de una válvula cardíaca mecánica) y una ERC de moderada a grave (creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl [apixabán], AclCr de 15 a 30 ml/min [dabigatrán], AclCr ≤ 50 ml/min [rivaroxabán], o AclCr de 15 a 50 ml/min [edoxabán]) con una puntuación CHA₂DS₂-VASc elevada, puede considerarse la posible conveniencia de un tratamiento con dosis reducidas de un inhibidor directo de trombina o un inhibidor de factor Xa (por ejemplo, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) (S4.1.1-11).</p> <p>MODIFICADA: Los criterios de exclusión se definen ahora como una estenosis mitral de moderada a grave o la presencia de una válvula cardíaca mecánica, y esta recomendación se ha modificado en respuesta a la aprobación del edoxabán. El NdE se actualizó de C a B-A. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| Ilb | C-DL | <p>15. En los pacientes con FA (excepto los que presentan una estenosis mitral de moderada a grave o son portadores de una válvula cardíaca mecánica) y una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 en los varones o de 2 en las mujeres, puede considerarse la posible conveniencia de prescribir un anticoagulante oral para reducir el riesgo de ictus tromboembólico (S4.1.1-31 - S4.1.1-35).</p> <p>MODIFICADA: Los criterios de exclusión se definen ahora como una estenosis mitral de moderada a grave o la presencia de una válvula cardíaca mecánica, y se ha añadido evidencia que respalda el uso de puntuaciones de riesgo distintas según el sexo. Se ha actualizado el NdE de C a C-DL. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| III: Ausencia de beneficio | C-OE | <p>16. En los pacientes con una FA y una ERC terminal o en tratamiento de diálisis, no se recomienda el empleo del inhibidor directo de trombina dabigatrán, ni de los inhibidores de factor Xa rivaroxabán o edoxabán, debido a la falta de evidencias de que el beneficio supere al riesgo basadas en ensayos clínicos (S4.1.1-8 - S4.1.1-11, S4.1.1-36 - S4.1.1-38).</p> <p>MODIFICADA: Se han incluido datos nuevos. El edoxabán fue autorizado por la FDA y se ha añadido a la recomendación. Se ha actualizado el NdE de C a C-OE. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |
| III: daño | B-A | <p>17. El inhibidor directo de trombina dabigatrán no debe usarse en pacientes con FA y una válvula cardíaca mecánica (S4.1.1-39).</p> <p>MODIFICADA: Se ha añadido evidencia. Se ha actualizado el NdE de B a B-A. Los demás NACO se abordan en el texto de apoyo. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014)</p> |

FA de 2014 se modificó tan solo la definición de los criterios de exclusión para la FA valvular o el cambio del término "antitrombótico" por el de "anticoagulante"; el NdE y el texto de apoyo no se han actualizado. Un quinto

NACO, betrixabán, no ha sido autorizado por la FDA para el uso en pacientes con FA. El tratamiento antitrombótico (anticoagulante combinado con antiagregante plaquetario) se comenta en los apartados 4.4.1. y 7.4. (S4.1.1-4).

Texto de apoyo específico para la recomendación

(Nueva o Modificada)

1. Se dispone de datos nuevos respecto al edoxabán. El edoxabán (a dosis de 30 o 60 mg una vez al día) se estudió en un gran ensayo prospectivo y aleatorizado en la FA; se observó que era no inferior a warfarina por lo que respecta a la prevención de ictus o la embolia sistémica, y se asoció a unas tasas de hemorragia y de muerte por causas cardiovasculares significativamente inferiores (S4.1.1-11). El tratamiento de los pacientes con FA con edoxabán, en dosis de 30 mg o de 60 mg, debe basarse en una evaluación de los riesgos de ictus y de hemorragia. En el estudio ENGAGE-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*), la tasa de embolia sistémica e ictus fue del 1,5% con warfarina, en comparación con el 1,2% con la dosis de 60 mg de edoxabán (*hazard ratio* [HR]: 0,79; IC del 97,5%: 0,63–0,99; $p < 0,001$ para la no inferioridad) y el 1,6% con la dosis de 30 mg de edoxabán (HR: 1,07; IC del 97,5%: 0,87–1,31; $p = 0,005$ para la no inferioridad). La tasa de hemorragias mayores fue del 3,4% con warfarina, en comparación con el 2,8% con la dosis de 60 mg de edoxabán (HR: 0,80; IC del 95%: 0,71–0,91; $p < 0,001$) y el 1,6% con la dosis de 30 mg de edoxabán (HR: 0,47; IC del 95%: 0,41–0,55; $p < 0,001$) (S4.1.1-11). En la Guía de FA de 2014, la presencia de un ictus previo, un ataque isquémico transitorio previo o una puntuación CHA₂DS₂-VASC de 2 o superior se consideraba una indicación para considerar la posible conveniencia de usar anticoagulantes orales. En la presente actualización de temas específicos, aumentamos la precisión del sistema de puntuación de CHA₂DS₂-VASC tomando como base la nueva información publicada. La CdR y el NdE de la warfarina, el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán se mantienen inalteradas respecto a lo que constaba en la guía de FA de 2014.
2. Se han realizado 4 ECA (S4.1.1-8 - S4.1.1-11) en los que se han comparado NACO con la warfarina. Se obtuvo una evidencia uniforme que indicaba como mínimo una no inferioridad respecto a la variable de valoración combinada formada por el ictus y la embolia sistémica. Esto, junto con un perfil de seguridad superior, hace que se recomiende su empleo como tratamiento de primera línea en los pacientes aptos para ello.
4. La recomendación es similar a la de la Guía de FA de 2014. Ha aparecido nueva evidencia que resalta las diferencias sustanciales existentes entre distintas cohortes de pacientes con FA, incluidas las de diversas poblaciones no europeas, en cuanto a las tasas globa-

les de ictus para una puntuación CHA₂DS₂-VASC dada (S4.1.1-40). Se han publicado otros enfoques diferentes para la predicción del riesgo de ictus y la predicción del resultado clínico neto en pacientes con FA seleccionados, incluidos los de cada tratamiento anticoagulante específico (S4.1.1-41, S4.1.1-42). La anticoagulación para la FA y para la miocardiopatía hipertrófica continúa siendo la misma que en la Guía de FA de 2014.

En los estudios de validación de la puntuación CHA₂DS₂-VASC no se incluyeron pacientes portadores de válvulas cardíacas bioprotésicas. Respecto a dichas válvulas, la experiencia publicada existente en cuanto al uso del sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASC para la evaluación a largo plazo del riesgo de tromboembolismo en los pacientes con FA es muy limitada. En 1 informe breve correspondiente a pacientes con FA, la mayor edad y la puntuación CHA₂DS₂-VASC fueron factores predictivos independientes para los eventos tromboembólicos. En estos pacientes con FA, una puntuación CHA₂DS₂-VASC baja se asoció a un riesgo tromboembólico bajo, con independencia de que los pacientes fueran portadores o no de válvulas bioprotésicas (S4.1.1-43). Además, en los ensayos ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*; apixabán) y ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabán) en la FA, se incluyó un número reducido de pacientes de este tipo (con implantes de bioprótesis para la válvula mitral o aórtica). En estos subgrupos pequeños, los resultados sugirieron que el apixabán (41 pacientes) y el edoxabán (191 pacientes) parecían ser alternativas equivalentes a la warfarina en los pacientes con FA y un implante de válvula bioprotésica remoto (S4.1.1-44, S4.1.1-45). Aunque la anticoagulación de corta duración de las válvulas bioprotésicas tras el implante es una práctica habitual, serán necesarios nuevos estudios antes de que se pueda recomendar el uso sistemático a largo plazo de la puntuación CHA₂DS₂-VASC en los pacientes con FA portadores de válvulas bioprotésicas (S4.1.1-18, S4.1.1-19).

5. Hay un implante de válvula aórtica mecánica que cuenta con recomendaciones aprobadas por la FDA de una INR de 1,5 a 2,0 (3 meses después del implante) junto con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, que se basan en un ensayo clínico limitado (S4.1.1-46). Este ensayo se diseñó para determinar si es seguro y eficaz tratar a los pacientes con una terapia anticoagulante menos agresiva tras el implante de una prótesis valvular mecánica autorizada (On-X). Aunque no se excluyó a los pacientes con FA, fueron muy pocos los pacientes de este tipo incluidos (véase también la guía de AHA/ACC sobre valvulopatías [S4.1.1-18, S4.1.1-19]).

7. Para los 4 NACO que cuentan con la autorización de la FDA para el uso en pacientes con FA, la posología se define según la función renal (creatinina o AclCr con el empleo de la ecuación de Cockcroft-Gault). Respecto al apixabán se añaden consideraciones adicionales respecto a la posología si la edad es ≥ 80 años o el peso es ≤ 60 kg (S4.1.1-47). El edoxabán no ha sido autorizado para el uso en pacientes con una mala función renal (AclCr < 30 ml/min) o con una función renal en la parte alta del rango de valores (AclCr > 95 ml/min) (S4.1.1-27). Debe supervisarse de manera regular la función renal y calcularse el AclCr a intervalos que dependen del grado de disfunción renal de cada paciente y de la probabilidad de fluctuación; y deben hacerse los ajustes de dosis necesarios según las guías de posología de la FDA (S4.1.1-48). Además, por lo que respecta a los inhibidores del factor Xa, debe supervisarse ocasionalmente la función hepática. No se recomienda el empleo de NACO en pacientes con una disfunción hepática grave.
11. El edoxabán (30 mg o 60 mg una vez al día) se estudió en un gran ensayo prospectivo y aleatorizado en la FA (ENGAGE AF-TIMI 48); se observó que era no inferior a warfarina por lo que respecta a la prevención de ictus o la embolia sistémica, y se asoció a unas tasas de hemorragia y de muerte por causas cardiovasculares significativamente inferiores (S4.1.1-11).
12. Hay muchos factores de riesgo que contribuyen a aumentar el riesgo de ictus en los pacientes con FA, que se expresa en la puntuación CHA_2DS_2-VASc . La evidencia existente respecto al sexo femenino como factor de riesgo se ha evaluado en múltiples estudios. La mayor parte de ellos respaldan la observación de que las mujeres con FA tienen un mayor riesgo de ictus. En un metanálisis se observó un aumento de 1,31 veces (IC del 95%: 1,18–1,46) en el riesgo de ictus en las mujeres con FA, y el riesgo pareció ser máximo en las mujeres de edad ≥ 75 años (S4.1.1-35). Estudios recientes han sugerido que el sexo femenino, si no hay otros factores de riesgo de FA (puntuación CHA_2DS_2-VASc de 0 en los varones y de 1 en las mujeres), comporta un riesgo de ictus bajo, que es similar al de los varones. El mayor riesgo en las mujeres fue especialmente manifiesto en las que presentaban ≥ 2 factores de riesgo para el ictus independientemente del sexo; así pues, el sexo femenino es un factor modificador del riesgo y depende de la edad (S4.1.1-49). La adición del sexo femenino a la puntuación CHA_2DS_2-VASc tiene importancia para la edad > 65 años o en presencia de ≥ 2 factores de riesgo de ictus no relacionados con el sexo (S4.1.1-49).
13. Los pacientes con una ERC terminal tratados con diálisis presentan un aumento de la prevalencia de la FA y otros factores de riesgo asociados para el ictus (S4.1.1-50) y tienen un mayor riesgo hemorrágico (S4.1.1-50 - S4.1.1-52). Cuando se ha investigado en estudios retrospectivos grandes, la warfarina ha mostrado una protección frente a los eventos cardiovasculares sin aumentar la hemorragia (S4.1.1-29); sin embargo, en un reciente metanálisis, la warfarina no proporcionó una reducción de las muertes, los eventos isquémicos ni los ictus, pero aumentó la incidencia de hemorragias mayores (S4.1.1-26, S4.1.1-53).
- Existen datos limitados respecto al empleo de dosis únicas y dosis múltiples de apixabán (2,5 mg o 5 mg) en pacientes con FA y ERC tratados con diálisis, en comparación con pacientes sanos (S4.1.1-54 - S4.1.1-57). Los pacientes con ERC tratados con diálisis acumulan el apixabán (aumento del área bajo la curva de concentración respecto al tiempo y de las concentraciones mínimas del fármaco); y el empleo de apixabán en dosis de 2,5 mg dos veces al día produjo una exposición al fármaco en situación de equilibrio estable comparable a la obtenida con 5 mg dos veces al día en pacientes con una función renal conservada. La diálisis tuvo una repercusión limitada en la eliminación del apixabán. Las complicaciones hemorrágicas se redujeron. En un ensayo reciente se comparó el apixabán (5 mg frente a 2,5 mg dos veces al día) con la warfarina en pacientes con FA dializados. Los pacientes tratados con apixabán a la dosis estándar (5 mg) presentaron un riesgo de ictus/embolia inferior al de los pacientes tratados con apixabán en dosis bajas (2,5 mg) o con warfarina. El empleo de apixabán en dosis estándares se asoció a un riesgo de muerte inferior al observado con el uso de apixabán en dosis bajas o con el uso de warfarina; y hubo un riesgo de hemorragia mayor más bajo con apixabán que con warfarina (S4.1.1-30). El uso de warfarina o apixabán podría ser razonable en los pacientes con FA dializados, pero será necesario realizar nuevos estudios al respecto.
14. El edoxabán (30 mg o 60 mg una vez al día) se investigó en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48; se observó que era no inferior a la warfarina por lo que respecta a la prevención del ictus o la embolia sistémica, y se asoció a unas tasas de hemorragia y de muerte por causas cardiovasculares significativamente inferiores (S4.1.1-11).
15. Ha habido dudas acerca de si está justificada o no la anticoagulación en los varones y las mujeres con FA que presentan una puntuación CHA_2DS_2-VASc de 1 o 2, respectivamente. Es probable que las mujeres con FA sean de mayor edad y tengan un aumento del riesgo de ictus (S4.1.1-31 - S4.1.1-33). Sin embargo, el sexo femenino, por sí solo, no comporta un aumento del riesgo si no se dan otros factores (S4.1.1-34,

S4.1.1-35, S4.1.1-58). En estudios recientes de una gran cohorte de pacientes con FA de base comunitaria, se abordó el beneficio de la anticoagulación en pacientes con FA que presentan 1 factor de riesgo de FA no relacionado con el sexo (puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 en los varones y de 2 en las mujeres) (S4.1.1-58). Los autores observaron que los pacientes con FA no anticoagulados que tenían 1 factor de riesgo de ictus no relacionado con el sexo (puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 frente a 0 en los varones y de 2 frente a 1 en las mujeres) presentaban un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves durante el seguimiento. Es importante señalar que el uso de anticoagulación con warfarina se asoció a un beneficio clínico neto positivo pequeño (medido por la reducción del ictus isquémico, contrarrestado por el aumento de la hemorragia intracraneal) en comparación con la falta de anticoagulación o el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario. Son necesarios estudios similares con NACO en estos pacientes.

16. El edoxabán se excreta en un 50% por vía renal y se administra una sola vez al día; no se recomienda su empleo en pacientes con una enfermedad renal terminal o que estén en diálisis (S4.1.1-11). Se han publicado datos limitados de farmacocinética en dosis únicas del uso de rivaroxabán en pacientes con enfermedad renal terminal tratados con diálisis (S4.1.1-59, S4.1.1-60). El dabigatrán y el rivaroxabán se han estudiado con el empleo de patrones de prescripción en una población dializada (S4.1.1-61). El dabigatrán y el rivaroxabán se asociaron a un mayor riesgo de hospitalización o muerte por hemorragia en comparación con lo observado con warfarina (S4.1.1-61).
17. El ensayo RE-ALIGN (*Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients After Heart Valve Replacement*) fue un estudio de validación de dosis, de fase II, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico del dabigatrán en comparación con la warfarina, en el que se incluyó a pacientes (de 18-75 años de edad) con una de las siguientes características: reemplazo de válvula en posición aórtica o mitral (o en ambas) en los 7 días previos (población A) o válvula mitral mecánica (con o sin sustitución de la válvula aórtica) más de 3 meses antes de la asignación aleatoria (población B). El ensayo se interrumpió después de haber incluido a 252 pacientes debido a unas tasas inaceptables de eventos de tromboembolismo y de hemorragia en el grupo de dabigatrán. No se dispone de una información de seguridad y eficacia farmacológicas similar para las válvulas cardíacas mecánicas con el empleo de rivaroxabán, apixabán y edoxabán. A la vista de los resultados del ensayo RE-ALIGN, la presencia de una válvula cardíaca me-

cánica se considera una contraindicación para el uso de todos los NACO (S4.1.1-39, S4.1.1-62).

4.2. Opciones de anticoagulantes (Modificación del apartado 4.2., "Opciones de antitrombóticos," de la Guía de FA de 2014)

4.2.2.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (Modificación del apartado 4.2.2.2., "Nuevos anticoagulantes orales con diana específica," de la Guía de FA de 2014)

La mayor parte de los NACO aportan un avance en cuanto a la seguridad terapéutica en comparación con la warfarina para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA. Los ensayos de NACO en la FA mostraron que los NACO son no inferiores (S4.2.2.2-1, S4.2.2.2-2) o superiores (S4.2.2.2-3, S4.2.2.2-4) a la warfarina para la prevención del ictus o el tromboembolismo. Los NACO reducen la hemorragia intracraneal en comparación con la warfarina (S4.2.2.2-1 - S4.2.2.2-5). Aunque no se dispone de datos directos de ECA, están apareciendo algunos datos limitados de comparación de NACO concretos entre sí procedentes de metanálisis de los ensayos clínicos originales de los NACO (S4.2.2.2-6) y de registros y bases de datos de pacientes (S4.2.2.2-6 - S4.2.2.2-14), y se prevé la aparición de nuevos datos. Un NACO concreto, como el apixabán, puede tener un menor riesgo de hemorragia (incluida la hemorragia intracraneal) y una mejor eficacia en la prevención del ictus, mientras que el riesgo de hemorragia con el rivaroxabán es comparable al de la warfarina. En otros estudios, la administración ininterrumpida de dabigatrán tuvo un resultado más favorable que el de la warfarina en la ablación de la FA (ensayo RE-CIRCUIT [*Uninterrupted Dabigatran Etxilate in Comparison to Uninterrupted Warfarin in Pulmonary Vein Ablation*]) (S4.2.2.2-15). A lo largo del tiempo, los NACO, y en particular el dabigatrán y el rivaroxabán, pueden asociarse a un riesgo inferior de resultados renales adversos, en comparación con la warfarina en los pacientes con FA (S4.2.2.2-16). En los pacientes de mayor edad con FA tratados con anticoagulación, el dabigatrán se asoció a un riesgo de fracturas osteoporóticas inferior al de la warfarina (S4.2.2.2-17). Están apareciendo datos sobre interacciones farmacológicas de los NACO (S4.2.2.2-18). La interpretación de estos datos requiere una consideración cuidadosa del diseño del ensayo, incluidos factores como la ausencia de un grupo control, los datos analíticos y de antecedentes incompletos, la falta de datos respecto a algunos fármacos (en especial el edoxabán) y las diversas dosis utilizadas de los NACO (algunas de las dosis autorizadas en Estados Unidos difieren de las de Europa). Son necesarios datos de ECA prospectivos de comparación directa para evaluar comparativamente con mayor detalle el riesgo de hemorragia y la efectividad.

Actualmente disponemos de métodos de análisis comerciales para determinar las concentraciones séricas de los NACO, pero los intervalos de referencia presentados en la literatura médica publicada son diversos y no muestran una buena correlación con la seguridad, la eficacia y los resultados clínicos. Las indicaciones para la determinación de las concentraciones séricas de los NACO podrían incluir las siguientes:

- Determinación de las concentraciones de los fármacos en los pacientes a los que se practican intervenciones quirúrgicas de urgencia relativa.

- Identificación de la acumulación de concentraciones potencialmente tóxicas de los fármacos en pacientes con ERC o en tratamiento de diálisis.
- Detección de posibles interacciones con otros fármacos para orientar el ajuste de las dosis.
- Evaluación de la absorción del fármaco en pacientes con obesidad grave (índice de masa corporal > 35 o peso > 120 kg)
- Evaluación de la adherencia del paciente al tratamiento.

4.3. Interrupción de la anticoagulación y tratamiento puente para la anticoagulación

Recomendaciones para la interrupción de la anticoagulación y el tratamiento puente para la anticoagulación
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones nuevas o modificadas se resumen en el [Suplemento de datos 3 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|--|
| I | C | 1. Se recomienda un tratamiento puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en los pacientes con FA y una válvula cardíaca mecánica a los que se practican intervenciones que requieren una interrupción transitoria del tratamiento con warfarina. Para las decisiones sobre el tratamiento puente debe establecerse un equilibrio entre los riesgos de ictus y de hemorragia. |
| I | B-A | 2. En los pacientes con FA que no son portadores de válvulas cardíacas mecánicas y requieren una interrupción transitoria del empleo de warfarina por una intervención, en las decisiones sobre el tratamiento puente (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) debe establecerse un equilibrio entre los riesgos de ictus y de hemorragia, y debe tenerse en cuenta el período de tiempo durante el que el paciente no estará anticoagulado (S4.3-1). MODIFICADA: Se ha actualizado el NdE de C a B-A debido a la existencia de nueva evidencia. (apartado 4.1. de la guía de FA de 2014) |
| I | B-NA | 3. Se recomienda el empleo de idarucizumab para revertir los efectos del dabigatrán en el caso de que se produzca una hemorragia con peligro para la vida o sea necesaria una intervención de urgencia (S4.3-2). NUEVA: Se han publicado evidencias nuevas acerca del idarucizumab que respaldan un NdE de B-NA. |
| Ila | B-NA | 4. El andexanet alfa puede ser útil para revertir los efectos del rivaroxabán y del apixabán en el caso de una hemorragia no controlada o con peligro para la vida (S4.3-3, S4.3-4). NUEVA: Se han publicado evidencias nuevas acerca del andexanet alfa que respaldan un NdE de B-NA. |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva o Modificada)

2. El estudio BRIDGE (*Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery*) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del empleo de un tratamiento puente en comparación con la no utilización de este tratamiento en 1.884 pacientes con FA (excepto los que tenían una estenosis mitral grave o eran portadores de una válvula cardíaca mecánica) en los que era necesaria una interrupción del tratamiento con warfarina periintervención (S4.3-1). Se observó que la no utilización del tratamiento puente era no inferior al uso de este tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la

prevención del tromboembolismo arterial, y que reducía el riesgo de hemorragia. El empleo de una anticoagulación puente puede ser apropiado tan solo en los pacientes (tratados con warfarina) con un riesgo tromboembólico muy alto.

3. El análisis de 503 pacientes del ensayo RE-VERSE AD (*Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*) observó que el idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán, normalizaba con rapidez la hemostasia y reducía los niveles de dabigatrán circulante en los pacientes tratados con este fármaco que presentaban una hemorragia grave o requerían una intervención de urgencia (S4.3-2). El idarucizumab ha recibido la autorización plena de la FDA.
4. El andexanet alfa (factor de la coagulación Xa [recombinante], zhzo inactivado) una proteína recom-

binante modificada por bioingeniería que se ha diseñado para que actúe como antídoto de los inhibidores directos del factor Xa. Se ha descrito que revierte los efectos del rivaroxabán y del apixabán (S4.3-3, S4.3-4) y fue autorizado a través de un método de aprobación acelerado de la FDA sobre la base de sus efectos en voluntarios sanos. El mante-

nimiento de esta autorización puede depender de que los estudios de farmacovigilancia poscomercialización pongan de manifiesto una mejora de la hemostasia en los pacientes.

4.4. Prevención no farmacológica del ictus

4.4.1. Técnicas percutáneas para la oclusión de la OAI

Recomendaciones sobre las técnicas percutáneas para la oclusión de la OAI

Los estudios referenciados que respaldan la nueva recomendación se resumen en el [Suplemento de datos 4 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|---|
| IIb | B-NA | <p>1. Puede considerarse la posible conveniencia de una oclusión percutánea de la OAI en los pacientes con FA que tienen un aumento del riesgo de ictus y presentan contraindicaciones para una anticoagulación a largo plazo (S4.4.1-1 - S4.4.1-5).</p> <p>NUEVA: Los datos de ensayos clínicos y la autorización del dispositivo Watchman por la FDA hacen necesaria esta recomendación.</p> |

Texto de apoyo específico para la recomendación

(Nueva)

- La oclusión percutánea de la OAI con el dispositivo Watchman se ha comparado con el uso de warfarina en pacientes con FA (en ausencia de una estenosis mitral moderada o grave o de una válvula cardiaca mecánica) que tienen un aumento del riesgo de ictus, en 2 ECA: el ensayo PROTECT AF (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) (S4.4.1-1) y el ensayo PREVAIL (*Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*) (S4.4.1-2). Un metanálisis que combinó los datos de estos 2 ensayos y sus registros puso de manifiesto que los pacientes tratados con el dispositivo presentaron ictus hemorrágicos con una frecuencia significativamente inferior a la observada en los pacientes tratados con warfarina, pero hubo un aumento de los ictus isquémicos en el grupo tratado con el dispositivo (S4.4.1-3). Sin embargo, al excluir los eventos periintervención, la diferencia en los ictus isquémicos no fue significativa.

La anticoagulación oral continúa siendo el tratamiento preferido para la prevención del ictus en la mayor parte de los pacientes con FA y un riesgo de ictus elevado. Sin embargo, en los pacientes que no son candidatos adecuados para una anticoagulación oral a largo plazo (debido a una propensión al sangrado o a que no toleran bien o no tienen una adherencia adecuada a la medicación), el dispositivo Watchman proporciona una alternativa. Existen diferencias de redacción importantes entre la autori-

zación de la FDA y la autorización de los *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS). En la autorización de la FDA, el uso del dispositivo se limitó a pacientes considerados aptos para un uso de warfarina a largo plazo (lo cual refleja los criterios de inclusión para la participación en los ensayos clínicos), pero en los que había una justificación apropiada para buscar una alternativa no farmacológica a este tratamiento. En cambio, los CMS afirman que el dispositivo es una opción para los pacientes en los que es apropiado el empleo de warfarina a corto plazo pero se considera que no son capaces de tomar una medicación de anticoagulación oral a largo plazo. Los CMS han especificado que los pacientes deben tener una puntuación CHADS₂ ≥ 2 o una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 para que se considere en ellos la posible conveniencia de usar el dispositivo. Continúan existiendo diversas cuestiones pendientes de resolver, como la selección óptima de los pacientes y la pauta antitrombótica periintervención. La información del producto actual de la FDA especifica que los pacientes deben ser considerados aptos para la anticoagulación y, en concreto, para un período de anticoagulación periintervención. Los pacientes que no podían recibir un tratamiento de anticoagulación oral fueron excluidos de los ensayos del dispositivo Watchman. Sin embargo, fuera de los Estados Unidos hay una experiencia creciente con el cierre de la OAI en pacientes que no son aptos para la anticoagulación, mediante el empleo de una pauta de tratamiento antiagregante plaquetario únicamente (S4.4.1-6, S4.4.1-7), y actualmente se está realizando un ECA centrado en esta cuestión (S4.4.1-8).

4.4.2. Cirugía cardíaca — oclusión/extirpación de la OAI

Recomendación para la cirugía cardíaca — oclusión/extirpación de la OAI

Los estudios referenciados que respaldan la recomendación modificada se resumen en el [Suplemento de datos 5 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|--|
| IIB | B-NA | <p>1. Puede considerarse la posible conveniencia de una oclusión quirúrgica de la OAI en los pacientes con FA a los que se practica una intervención de cirugía cardíaca (S4.4.2-1), como uno de los elementos del abordaje global del tratamiento de la FA por parte del equipo cardíaco.</p> <p>MODIFICADA: Se ha actualizado el NdE de C a B-NA debido a la existencia de nueva evidencia.</p> |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Modificada)

- Existen nuevas evidencias que respaldan la oclusión quirúrgica de la OAI en pacientes con antecedentes de FA. En un estudio observacional se evaluó la asociación entre la oclusión quirúrgica de la OAI (generalmente con una ablación auricular quirúrgica) realizada al llevar a cabo operaciones cardíacas en pacientes de edad avanzada con antecedentes de FA y un riesgo de complicaciones tromboembólicas posoperatorias (S4.4.2-1). Los autores utilizaron la información de los pacientes del registro de la *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database*, que incluye información perioperatoria con resultados a corto plazo (principalmente a 30 días). El estudio vinculó la información del paciente de la *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database* con los datos de solicitudes de reembolso de Medicare (edad \geq 65 años), tomando como resultado principal el reingreso en un plazo de 3 años tras la operación por tromboembolismo (ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica). El estudio identificó a 10.524 pacientes a los que se practicaron intervenciones de cirugía cardíaca, incluidos 3892 pacientes (37%) con una oclusión quirúrgica de la OAI. Tras una media de seguimiento de 2,6 años, la oclusión quirúrgica de la OAI, en comparación con la no utilización de esta técnica, se asoció a unas tasas sin ajustar inferiores de reingreso por tromboembolismo (4,2% frente a 6,2%), mortalidad por cualquier causa (17,3% frente a 23,9%) y el criterio de valoración combinado (20,5% frente a 28,7%), pero sin una diferencia significativa en las tasas de ictus hemorrágico (0,9% en ambos grupos). Estos resultados sugieren que la oclusión quirúrgica de la OAI puede asociarse a una reducción de los eventos tromboembólicos posoperatorios en los pacientes de edad avanzada con antecedentes de FA.

En los análisis de subgrupos estratificados según el uso de anticoagulación en el momento del alta del hospital, los pacientes con antecedentes de FA que fueron tratados con una oclusión de la OAI sin uso de anticoagulación posoperatoria presentaron una tasa de tromboembolismo significativamente inferior a la de los pacientes en los que no se utilizó ni la oclusión de la OAI ni la anticoagulación. Tampoco hubo diferencias significativas en el riesgo de tromboembolismo en los pacientes con antecedentes de FA dados de alta con tratamiento anticoagulante, fueran tratados o no con una oclusión quirúrgica de la OAI. Estos datos respaldan el papel de la anticoagulación en los pacientes con antecedentes de FA, y en particular en los que no son tratados con una oclusión de la OAI.

En un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión del empleo de la oclusión quirúrgica profiláctica de la OAI en pacientes a los que se practicaba una operación de cirugía cardíaca no se observó que hubiera una asociación entre la oclusión de la OAI y los eventos tromboembólicos a largo plazo (S4.4.2-2). Los grupos con y sin oclusión de la OAI emparejados mediante puntuación de propensión fueron relativamente pequeños (461 pacientes por grupo) y menos de la mitad de los pacientes de cada grupo tenían antecedentes de FA. El estudio no indicó que la oclusión quirúrgica de la OAI, que a menudo fue incompleta, se asociara a un aumento del riesgo de FA posoperatoria temprana, pero sí influyó en el riesgo de ictus o muerte.

Estos estudios tienen varias limitaciones importantes y podrían ser de utilidad futuros ECA al respecto.

6. CONTROL DEL RITMO

6.1. Cardioversión eléctrica y farmacológica de la FA y el flúter auricular

6.1.1. Prevención del tromboembolismo

Recomendaciones para la prevención del tromboembolismo

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones modificadas se resumen en el [Suplemento de datos 6 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|---|
| I | B-A | <p>1. En los pacientes con FA o flúter auricular de una duración igual o superior a 48 horas, o cuando no se conoce el tiempo de evolución de la FA, se recomienda la anticoagulación con warfarina (INR 2,0 a 3,0), un inhibidor del factor Xa o un inhibidor directo de trombina durante un mínimo de 3 semanas antes y al menos 4 semanas después de la cardioversión, con independencia de la puntuación CHA₂DS₂-VASc y del método (eléctrico o farmacológico) utilizado para restablecer el ritmo sinusal (S6.1.1-1 - 6.1.1-12).</p> <p>MODIFICADA: Se ha combinado la recomendación de la guía de FA de 2014 respecto al uso de warfarina alrededor del momento de la cardioversión con la recomendación de la guía de FA de 2014 respecto al uso de NACO, para establecer una sola recomendación. Para la recomendación combinada, la clasificación de CdR IIa/NdE C para los NACO de la guía de FA de 2014 se ha actualizado a CdR I/NdE B-A sobre la base de los ensayos adicionales que han evaluado el empleo de los NACO con la cardioversión.</p> |
| I | C | <p>2. En los pacientes con FA o flúter auricular de una duración superior a 48 horas o de tiempo de evolución desconocido, que requieren una cardioversión inmediata a causa de una inestabilidad hemodinámica, debe iniciarse una anticoagulación en cuanto sea posible, que se continuará luego durante como mínimo 4 semanas después de la cardioversión, salvo que esté contraindicada.</p> |
| I | C-OE | <p>3. Después de una cardioversión por una FA de cualquier tiempo de evolución, la decisión acerca del tratamiento de anticoagulación a largo plazo debe basarse en el perfil de riesgo tromboembólico y en el perfil de riesgo hemorrágico.</p> <p>MODIFICADA: La recomendación de la guía de FA de 2014 se ha reforzado con la adición del perfil de riesgo hemorrágico al proceso de toma de decisión sobre la anticoagulación a largo plazo.</p> |
| IIa | B-NA | <p>4. En los pacientes con una FA o un flúter auricular de menos de 48 horas de duración que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior en los varones y de 3 o superior en las mujeres, es razonable la administración de heparina, un inhibidor de factor Xa o un inhibidor directo de trombina en cuanto sea posible antes de la cardioversión, seguido de un tratamiento de anticoagulación a largo plazo (S6.1.1-13, S6.1.1-14).</p> <p>MODIFICADA: Se ha modificado la CdR de la recomendación para pasar de I en la guía de FA de 2014 a IIa, y se ha modificado el NdE para pasar de C en la guía de FA de 2014 a B-NA. Además, ahora se especifica una puntuación CHA₂DS₂-VASc concreta.</p> |
| IIa | B | <p>5. En los pacientes con una FA o un flúter auricular de una duración igual o superior a 48 horas o de un tiempo de evolución desconocido que no han recibido anticoagulación en las 3 semanas previas, es razonable realizar una ecocardiografía transesofágica antes de la cardioversión y proceder a aplicar la cardioversión si no se identifica ningún trombo auricular izquierdo en un examen que incluya la OAI, siempre que la anticoagulación se alcance antes de la ecocardiografía transesofágica y se mantenga luego después de la cardioversión durante como mínimo 4 semanas (S6.1.1-15).</p> |
| IIb | B-NA | <p>6. En los pacientes con una FA o un flúter auricular de menos de 48 horas de duración que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 en los varones o de 1 en las mujeres, puede considerarse la posible conveniencia de administrar heparina, un inhibidor de factor Xa o un inhibidor directo de trombina, en vez de no utilizar tratamiento anticoagulante, antes de la cardioversión, sin necesidad de utilizar una anticoagulación oral después de ella (S6.1.1-13, S6.1.1-14, S6.1.1-16).</p> <p>MODIFICADA: Se ha modificado el NdE de la recomendación para pasar de C en la guía de FA de 2014 a B-NA, con objeto de reflejar la evidencia obtenida en 2 estudios de registro y para incluir puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc concretas derivadas de los resultados de los estudios.</p> |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva o Modificada)

1. En tres ECA prospectivos se ha evaluado la seguridad y la eficacia de iniciar la administración de inhibidores de factor Xa (rivaroxabán y apixabán) para la cardioversión como alternativa a la warfarina (S6.1.1-7, S6.1.1-8, S6.1.1-17). Además, se han realizado análisis retrospectivos en el subgrupo de pa-

cientes a los que se ha practicado una cardioversión en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño en los que se comparó cada uno de los NACO autorizados por la FDA con la warfarina para la prevención del tromboembolismo en la FA. Los resultados fueron uniformes y respaldan la afirmación de que los NACO constituyen una alternativa eficaz y segura a la warfarina en los pacientes a los que se aplica una cardioversión. Una alternativa a

esperar 3 semanas antes de realizar la cardioversión es la de llevar a cabo una ecocardiografía transesofágica para descartar la presencia de un trombo (véase la recomendación aparte a este respecto en este mismo apartado). La decisión acerca del tratamiento anticoagulante a largo plazo (más allá de 4 semanas) se basa en el perfil de riesgo tromboembólico (apartado 4) y en el perfil de riesgo hemorrágico. También se ha puesto en duda la “regla de las 48 horas”, ya que el hecho de retrasar la cardioversión 12 horas o más tras el inicio de los síntomas se asoció a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas en comparación con la cardioversión realizada en un plazo inferior a las 12 horas (1,1% frente a 0,3%) (S6.1.1-18) y el riesgo de complicaciones tromboembólicas con la cardioversión realizada después de 12 horas o más aumenta sustancialmente en los pacientes de edad > 75 años y en las mujeres (S6.1.1-19).

- Los datos que respaldan la seguridad de las prácticas actuales de cardioversión de la FA sin el empleo de anticoagulación oral en los pacientes con una FA de una duración <48 horas son limitados. Dos estudios retrospectivos recientes han puesto de manifiesto que el riesgo de sufrir una complicación tromboembólica después de una cardioversión por una FA de < 48 horas de duración es de entre un 0,7% y un 1,1%, con un riesgo superior en los pacientes que presentan factores de riesgo, como son el sexo femenino, la IC y la diabetes mellitus, mientras que en los pacientes de edad < 60 años y sin factores de riesgo tromboembólico y en los que tienen una FA posoperatoria, el riesgo parece ser inferior (S6.1.1-13, S6.1.1-14). En 1 estudio (567 cardioversiones en 484 pacientes), el riesgo de tromboembo-

lismo fue casi 5 veces superior en los pacientes sin anticoagulación terapéutica que en los que recibían una anticoagulación terapéutica con warfarina o con heparina. Todos los eventos observados en ese estudio se produjeron en pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de ≥ 2 (S6.1.1-14). Dada la falta de ensayos aleatorizados, debe compararse el riesgo de eventos tromboembólicos con el riesgo de hemorragias asociadas a los anticoagulantes en cada paciente individual.

- Dos estudios retrospectivos recientes han evaluado el riesgo de tromboembolismo en los pacientes después de la cardioversión de una FA de < 48 horas de duración. En 1 estudio (567 cardioversiones en 484 pacientes), el riesgo de tromboembolismo fue casi 5 veces superior en los pacientes sin anticoagulación terapéutica que en los que recibían una anticoagulación terapéutica con warfarina o con heparina, sin que hubiera ningún evento en los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc < 2 (S6.1.1-14). En el segundo estudio, en pacientes con una FA de una duración < 48 horas y con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≤ 1, la tasa global de eventos fue baja (0,4%), pero en este grupo hubo 10 de los 38 eventos tromboembólicos (26%) que se produjeron en el estudio (S6.1.1-13). Estos estudios son coherentes con los resultados de estudios previos de la cardioversión en la FA de corta duración (S6.1.1-20). Dada la falta de ensayos aleatorizados, debe compararse el riesgo de eventos tromboembólicos con el riesgo de hemorragias asociadas a los anticoagulantes en cada paciente individual.

6.3. Ablación percutánea de FA para mantener el ritmo sinusal

6.3.4. Ablación percutánea en la IC

Recomendación sobre la ablación percutánea en la IC

Los estudios referenciados que respaldan la nueva recomendación se resumen en [Suplemento de datos 7 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|-----|---|
| IIB | B-A | <p>1. La ablación percutánea de la FA puede ser razonable en pacientes seleccionados con una FA sintomática e IC con fracción de eyección ventricular izquierda (VI) reducida (ICFEr), dado que existe la posibilidad de reducir la tasa de mortalidad, así como la de hospitalización por IC (S6.3.4-1, S6.3.4-2).</p> <p>NUEVA: Se han publicado nuevas evidencias, incluidos datos que indican una mejora de la tasa de mortalidad, con la ablación percutánea de la FA en comparación con el tratamiento médico en los pacientes con IC.</p> |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva)

- En un ECA (CASTLE-AF [*Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients With LV Dysfunction and AF*]), se incluyó a pacientes con una ICFEr que presentaban una FA paroxística o persis-

tente y a los que se había implantado un desfibrilador automático implantable o un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca y no respondían a los fármacos antiarrítmicos o no podían tomarlos; y se les asignó aleatoriamente el tratamiento con una ablación percutánea de la FA o un tratamiento médico (control de la frecuencia o control del ritmo), ade-

más del manejo y tratamiento según las guías para la ICFer (S6.3.4-1). Los pacientes del grupo de ablación percutánea de la FA presentaron una reducción significativa de la tasa de mortalidad global, una reducción de la tasa de hospitalización por agravamiento de la IC y una mejora de la fracción de eyección VI en comparación con los del grupo de tratamiento médico, y según lo indicado por la interrogación del dispositivo, hubo más pacientes en ritmo sinusal en el grupo de ablación percutánea de la FA. En otro ECA realizado en una población de pacientes con FA persistente, ICFer y portadores de un desfibrilador automático implantable o un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca, se observó que la ablación percutánea de la FA fue superior a la amiodarona para el mantenimiento del ritmo sinusal, y los análisis de variables de valoración secundarias sugirieron una tasa inferior de hospitalizaciones no programadas y de muertes (S6.3.4-2). Ambos estudios tienen limitaciones, como el uso de poblaciones de pacientes relativamente pequeñas y muy seleccionadas. Además, serán necesarios estudios más grandes para validar estas observaciones.

Otros estudios pequeños realizados en pacientes con FA y ICFer han mostrado la superioridad de la ablación de la FA respecto a los fármacos antiarrítmicos en cuanto al mantenimiento del ritmo sinusal y en resultados como la mejora de la fracción de eyección VI, el resultado de la prueba de la marcha de 6 minutos y la calidad de vida (S6.3.4-3, S6.3.4-4). Sin embargo, el reciente ensayo CABANA (*Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) (n = 2204 pacientes asignados aleatoriamente a la ablación percutánea o al tratamiento farmacológico) puso de manifiesto que la ablación de la FA no era superior al tratamiento farmacológico por lo que respecta a los resultados cardiovasculares principales de muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o paro cardiaco a los 5 años, en los pacientes con una FA de nueva aparición o no tratada que requería tratamiento (S6.3.4-5, S6.3.4-6).

7. GRUPOS DE PACIENTES ESPECÍFICOS Y FA

7.4. FA como complicación de un SCA

Recomendaciones sobre la FA como complicación de un SCA
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones nuevas o modificadas se resumen en el [Suplemento de datos 8 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|--|
| I | B-A | <p>1. En los pacientes con un SCA y FA que tienen un aumento del riesgo de tromboembolismo sistémico (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior), se recomienda una anticoagulación a no ser que el riesgo hemorrágico sea superior al beneficio esperado (S7.4-1 - S7.4-3).</p> <p>MODIFICADA: Se dispone de nuevos datos publicados. Se ha actualizado el NdE de C en la guía de FA de 2014 a B-A. Las opciones de anticoagulación se describen en el texto de apoyo.</p> |
| I | C | <p>2. Se recomienda una cardioversión eléctrica urgente de la FA de nueva aparición en el contexto de un SCA, en los pacientes con un compromiso hemodinámico, una isquemia persistente o un control insuficiente de la frecuencia cardiaca.</p> |
| I | C | <p>3. Se recomienda el empleo de betabloqueantes por vía intravenosa para ralentizar una respuesta ventricular rápida a la FA en los pacientes con un SCA que no muestren IC, inestabilidad hemodinámica ni broncospasmo.</p> |
| IIa | B-NA | <p>4. Si se prescribe un tratamiento triple (anticoagulante oral, ácido acetilsalicílico e inhibidor de P2Y₁₂) a pacientes con FA y un aumento del riesgo de ictus (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior) a los que se ha practicado una intervención coronaria percutánea (ICP) con implante de <i>stent</i> por un SCA, es razonable optar por el clopidogrel con preferencia al prasugrel (S7.4-4, S7.4-5).</p> <p>NUEVA: Se dispone de nuevos datos publicados.</p> |
| IIa | B-A | <p>5. En los pacientes con FA que tienen un aumento del riesgo de ictus (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior) y han sido tratados con una ICP con implante de <i>stents</i> por un SCA, es razonable el empleo de un tratamiento doble con un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel o ticagrelor) y un antagonista de vitamina K en dosis ajustadas, para reducir el riesgo de hemorragia, en comparación con un tratamiento triple (S7.4-3, S7.4-6 - S7.4-8).</p> <p>NUEVA: Se dispone de datos de nuevos ECA y de nuevos datos de 2 registros y un estudio de cohorte retrospectivo.</p> |

(Continuación)

| | | |
|-----|-----|---|
| IIa | B-A | <p>6. En los pacientes con FA que tienen un aumento del riesgo de ictus (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior) y han sido tratados con una ICP con implante de stents por un SCA, es razonable el empleo de un tratamiento doble con un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel) y dosis bajas de rivaroxabán de 15 mg diarios, para reducir el riesgo de hemorragia, en comparación con un tratamiento triple (S7.4-2).</p> <p>NUEVA: Se dispone de nuevos datos publicados.</p> |
| IIa | B-A | <p>7. En los pacientes con FA que tienen un aumento del riesgo de ictus (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior) y han sido tratados con una ICP con implante de stents por un SCA, es razonable el empleo de un tratamiento doble con un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel) y dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces al día, para reducir el riesgo de hemorragia, en comparación con un tratamiento triple (S7.4-1).</p> <p>NUEVA: Se dispone de nuevos datos publicados.</p> |
| IIb | B-A | <p>8. Si se prescribe un tratamiento triple (anticoagulante oral, ácido acetilsalicílico e inhibidor de P2Y₁₂) a pacientes con FA que tienen un aumento del riesgo de ictus (según lo indicado por una puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior) y a los que se ha practicado una ICP con implante de stents (farmacoactivos o metálicos sin recubrimiento) para un SCA, puede considerarse la posible conveniencia de una transición a un tratamiento doble (anticoagulante oral e inhibidor de P2Y₁₂) a las 4 a 6 semanas (S7.4-9, S7.4-10).</p> <p>NUEVA: Se dispone de nuevos datos publicados.</p> |
| IIb | C | <p>9. Puede considerarse la posible conveniencia de una administración de amiodarona o digoxina para ralentizar una respuesta ventricular rápida en los pacientes con un SCA y FA asociada a una disfunción VI grave e IC o inestabilidad hemodinámica.</p> |
| IIb | C | <p>10. Puede considerarse la posible conveniencia de una administración de calcioantagonistas no dihidropiridínicos para ralentizar una respuesta ventricular rápida en pacientes con un SCA y FA tan solo si no hay una IC importante ni inestabilidad hemodinámica.</p> |

Sinopsis

La incidencia de FA en los pacientes con un SCA oscila entre el 10% y el 21% y aumenta con la edad del paciente y la gravedad del infarto de miocardio (IM) (S7.4-11, S7.4-12). En la población de Medicare, la FA se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad intrahospitalaria (25,3% con FA frente a 16,0% sin FA), la tasa de mortalidad a 30 días (29,3% frente a 19,1%) y la tasa de mortalidad a 1 año (48,3% frente a 32,7%) (S7.4-12). Con un ajuste multivariante, la FA continúa siendo un predictor independiente para la mortalidad: intrahospitalaria (*odds ratio*: 1,21), a 30 días (*odds ratio*: 1,20) y a 1 año (*odds ratio*: 1,34) (S7.4-12). Los pacientes que presentan una FA durante la hospitalización tienen un pronóstico peor que el de los pacientes que tienen una FA al ingreso en el hospital (S7.4-12). Las tasas de ictus son mayores en los pacientes con IM y FA en comparación con lo observado en los pacientes sin FA (3,1% en los que presentan FA frente a 1,3% en los que están en ritmo sinusal) (S7.4-11). Así pues, la FA es un predictor independiente para un mal resultado a largo plazo en los pacientes con SCA (S7.4-13, S7.4-14).

Los pacientes tratados por un SCA necesitan normalmente un tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico más un inhibidor del re-

ceptor de P2Y₁₂ plaquetario y puede ser necesario añadir warfarina o un NACO ("tratamiento triple") para la prevención primaria en los pacientes con FA y un aumento del riesgo de ictus (S7.4-3) (apartado 4.3.). Una opción es considerar la posible conveniencia de utilizar un tratamiento doble (uso de un anticoagulante oral más un inhibidor de P2Y₁₂ sin ácido acetilsalicílico) (S7.4-3). Si se usa una terapia triple, hay que centrar los esfuerzos en reducir al mínimo su duración, limitándola a un periodo de 4 a 6 semanas, ya que en este intervalo es cuando se da el período de riesgo máximo de trombosis del *stent*, sobre todo en los pacientes con un SCA, como el IM con elevación del segmento ST. Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar solamente un TAPD en los pacientes con un SCA que tienen una FA y una puntuación de CHA₂DS₂-VASc de 0 o 1, y luego reconsiderar las indicaciones de la anticoagulación a medida que pasa el tiempo (S7.4-15, S7.4-16). Mientras que en el apartado 4.1.1. se presenta una guía específica sobre la presencia o ausencia de riesgo de ictus asociado al sexo femenino en la puntuación CHA₂DS₂-VASc, para el conjunto de datos aleatorizados a los que se hace referencia en este apartado sobre el tratamiento doble en comparación con el tratamiento triple en pacientes tratados con una ICP (subgrupo con SCA) no se presenta un análisis de los datos estratifi-

cados según el sexo; en consecuencia, la recomendación se hace en el contexto de la puntuación CHA₂DS₂-VASc de manera general. La puntuación HAS-BLED puede usarse para determinar el riesgo hemorrágico en los pacientes en los que se considera la posibilidad de utilizar anticoagulación (S7.4-17).

Es apropiada una cardioversión eléctrica urgente en los pacientes con un SCA que presentan una FA de nueva aparición y una isquemia incontrolable, inestabilidad hemodinámica o un control insuficiente de la frecuencia cardíaca. Está indicada la administración intravenosa de un betabloqueante para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con SCA, con objeto de reducir la demanda de oxígeno del miocardio. La amiodarona intravenosa es una alternativa apropiada para el control de la frecuencia, y puede facilitar la conversión a un ritmo sinusal. Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar digoxina en los pacientes con una disfunción VI grave e IC o inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, algunos datos recientes de la población del ensayo ARISTOTLE del uso de NACO en la FA ponen de relieve que la digoxina se asoció de manera independiente a una tasa de mortalidad más alta en los pacientes con FA, independientemente de la IC; y en los pacientes con FA tratados con digoxina, el riesgo de muerte aumentó con las concentraciones superiores de digoxina en suero (S7.4-18). Otros metanálisis han respaldado estas conclusiones (S7.4-19). El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina parece reducir la incidencia de FA en los pacientes con una disfunción VI después de un SCA (S7.4-20, S7.4-21).

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva o Modificada)

- Esta recomendación se ha modificado para incorporar los datos obtenidos en el estudio WOEST (*What is the Optimal Antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting*) (S7.4-3) y la evidencia reciente de los estudios PIONEER AF-PCI (*Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*) (S7.4-2) y RE-DUAL PCI (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Versus Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) (S7.4-1) (véase el texto de apoyo para las recomendaciones 6 y 8 más adelante). En estos 3 ensayos clínicos se incluyó a pacientes con una enfermedad isquémica estable y a pacientes con un SCA tratados con una ICP. En estos ensayos no participaron pacientes con un SCA tratados médicamente. A la vista de los resultados obtenidos en estos ensayos clínicos, las opciones de uso de anticoagulantes en esta población de pacientes son la warfarina, el rivaroxabán y el dabigatrán. Aunque el uso de la puntuación CHA₂DS₂-VASc se ha validado tan solo en varios estudios pequeños de pacientes con FA y un SCA, creemos que es razonable utilizar esta metodología para estimar el riesgo de tromboembolismo sistémico (S7.4-22, S7.4-23).
- En un estudio de cohorte prospectivo de un solo centro se observó que, en comparación con el tratamiento triple con clopidogrel, el tratamiento triple con prasugrel se asociaba a una incidencia superior de eventos hemorrágicos clasificados como mayores o menores según el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) (S7.4-4). Este resultado fue corroborado por el estudio TRANSLATE-ACS (*Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome*) (S7.4-5), un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de pacientes a los que se practicó una ICP por un IM agudo. En dicho estudio se observó que, en comparación con el tratamiento triple con clopidogrel, el tratamiento triple con prasugrel se asociaba a una mayor incidencia de eventos hemorrágicos definidos según el BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*). No obstante, estos eventos fueron episodios hemorrágicos referidos por los pacientes que no requirieron hospitalización.
- El estudio WOEST fue un ECA en el que se observó que, en comparación con el tratamiento triple (ácido acetilsalicílico, clopidogrel y warfarina), la terapia doble con warfarina y clopidogrel se asociaba a una menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, el estudio WOEST no tuvo la potencia estadística suficiente para evaluar la trombosis del *stent* (S7.4-3). De igual modo, en otros dos estudios basados en registros se observó que el tratamiento doble con warfarina y clopidogrel no se asociaba a un riesgo de isquemia coronaria superior al existente con el tratamiento triple (S7.4-6, S7.4-7). Además, en un estudio de cohorte retrospectivo de base hospitalaria, se observó que el tratamiento doble con warfarina y ticagrelor se asociaba a unas tasas de trombosis y de hemorragia que eran similares a las observadas con el tratamiento triple (S7.4-8). Los estudios mencionados no se basaron exclusivamente en pacientes con FA y un SCA; se incluyó también a pacientes con FA a los que se había practicado una ICP electiva por una enfermedad coronaria estable.

6. El estudio PIONEER AF-PCI fue un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto de 2.124 pacientes con FA (sin estenosis mitral de moderada a grave ni presencia de una válvula cardiaca mecánica) a los que se había practicado una ICP con implante de *stents*. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1 a los tratamientos de dosis bajas de rivaroxabán (15 mg una vez al día) más un inhibidor de P2Y₁₂ durante 12 meses (grupo 1); dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) más TAPD durante 1, 6 o 12 meses (grupo 2); o un tratamiento estándar con dosis ajustadas de un antagonista de vitamina K (una vez al día) más TAPD durante 1, 6 o 12 meses (grupo 3). El inhibidor de P2Y₁₂ utilizado con más frecuencia fue el clopidogrel (> 90%). Las tasas de hemorragias clínicamente significativas fueron menores en los grupos 1 y 2 en comparación con el grupo 3 (S7.4-2). Las tasas de mortalidad por causas cardiovasculares, IM o ictus, fueron similares en los 3 grupos (S7.4-2). Es importante señalar que la dosis de rivaroxabán utilizada en ese estudio fue inferior a la dosis recomendada para la profilaxis del ictus en la FA. El estudio no tuvo la potencia estadística necesaria para evaluar el riesgo de trombosis en el *stent* o de tromboembolismo sistémico (S7.4-2).
 7. El estudio RE-DUAL PCI fue un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto, llevado a cabo en 2.725 pacientes con FA no valvular a los que se practicó una ICP con implante de *stents*. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 3 grupos de tratamiento siguientes: tratamiento doble con dabigatrán (110 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (grupo de tratamiento doble de 110 mg), tratamiento doble con dabigatrán (150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (grupo de tratamiento doble de 150 mg) o tratamiento triple con warfarina más ácido acetilsalicílico (\leq 100 mg al día) y clopidogrel o ticagrelor (grupo de tratamiento triple). La incidencia de episodios de hemorragia no mayor clínicamente importantes fue más alta en el grupo de tratamiento triple que en el grupo de tratamiento doble de 110 mg y en el grupo de tratamiento doble de 150 mg. Además, los 2 grupos de tratamiento doble, considerados en conjunto, fueron no inferiores al grupo de tratamiento triple por lo que respecta a la variable de valoración combinada de la eficacia formada por los eventos tromboembólicos (IM, ictus o embolia sistémica), la muerte o la revascularización no programada. El inhibidor de P2Y₁₂ utilizado con más frecuencia fue el clopidogrel (88 %). Es de destacar que el estudio no tuvo la potencia estadística necesaria para evaluar el riesgo de trombosis en el *stent* o de tromboembolismo sistémico (S7.4-1).
- Considerados conjuntamente, los datos obtenidos hasta la fecha en comparaciones del tratamiento doble con el tratamiento triple ponen de manifiesto que el tratamiento doble reduce significativamente el riesgo de hemorragia sin que haya indicios de que cause un daño en cuanto a la trombosis del *stent* en los ensayos clínicos en los que se ha incluido a pacientes con una enfermedad isquémica estable y a pacientes con un SCA. Por lo que respecta a las posologías de tratamientos antitrombóticos estudiadas, tan solo el ensayo RE-DUAL PCI y el ensayo WOEST investigaron posologías antitrombóticas que se sabe que reducen el riesgo de tromboembolismo sistémico (S7.4-1, S7.4-3). El ensayo AUGUSTUS (*A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, not Caused by a Heart Valve Problem, who are at Risk for Thrombosis due to Having had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart*) es un ECA factorial 2x2 de diseño abierto en el que se evalúa la seguridad del apixabán en comparación con un antagonista de vitamina K y el del ácido acetilsalicílico en comparación con un placebo en pacientes con FA y un SCA o una ICP (S7.4-24). El estudio ENTRUST-AF-PCI (*Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) es un ensayo actualmente en marcha en el que se evalúa el tratamiento con edoxabán en comparación con el tratamiento con un antagonista de vitamina K en pacientes con FA a los que se practica una ICP (S7.4-25). Estos ensayos aportarán nuevas evidencias respecto al enfoque terapéutico diseñado para atenuar las hemorragias, al tiempo que se reducen los riesgos de trombosis del *stent* y de tromboembolismo sistémico.
8. El ensayo ISAR-TRIPLE (*Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation*) (S7.4-9) fue un ensayo clínico aleatorizado y abierto realizado en pacientes tratados con anticoagulación a los que se practicó una ICP con implante de *stents* farmacoactivos. Los pacientes recibieron un tratamiento concomitante con un anticoagulante y ácido acetilsalicílico y fueron asignados aleatoriamente a 6 semanas o 6 meses de uso de clopidogrel. No hubo diferencias entre los 2 grupos por lo que respecta a la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM, la trombosis de *stent* definitiva o la hemorragia TIMI mayor, ni por lo que respecta a la variable de valoración hemorrágica secundaria consistente en la hemorragia TIMI mayor a los 9 meses (S7.4-9). El *Bern PCI Registry* (S7.4-10) es un registro prospectivo de pacientes consecutivos a los que se ha practicado una ICP por una enfermedad coronaria estable o un SCA en el Hospital Uni-

versitario de Berna desde 2009. En los pacientes que fueron dados de alta con un tratamiento triple no hubo diferencias entre el empleo de ≤ 1 mes o > 1 mes de terapia triple en cuanto a la variable de valoración principal combinada formada por la muerte de causa cardíaca, el IM, el ictus, la trombo-sis de *stent* definitiva o la hemorragia TIMI mayor en el plazo de 1 año (S7.4-10). Aunque tanto el ensayo ISAR-TRIPLE como el *Bern PCI Registry* tienen limitaciones, los resultados coincidentes en los pacientes con SCA y en los pacientes con una cardio-

patía isquémica estable sugieren que con el empleo de los *stents* farmacoactivos actuales, ya no está indicado optar por *stents* metálicos sin recubrimiento para acortar el periodo de uso de un TAPD. De los pacientes en los que se utilizó el tratamiento triple durante 1 mes en el *Bern PCI Registry*, un 60% fueron tratados con un *stent* farmacoactivo de última generación.

7.12. Detección mediante dispositivos de la FA y el flúter auricular (Nuevo)

Recomendaciones sobre la detección mediante dispositivos de la FA y el flúter auricular
Los estudios referenciados que respaldan la nueva recomendación se resumen en el [Suplemento de datos 9 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|------|--|
| I | B-NA | 1. En los pacientes con dispositivos cardíacos implantables (marcapasos o desfibrilador automático implantable), la presencia de episodios de frecuencia auricular alta (EFAA) registrados debe motivar una evaluación más detallada para documentar una posible FA clínicamente importante, con objeto de orientar las decisiones terapéuticas (S7.12-1 - S7.12-5). |
| IIa | B-A | 2. En los pacientes con un ictus criptogénico (es decir, un ictus de causa desconocida) en los que la monitorización ambulatoria externa no resulta concluyente, es razonable el implante de un monitor cardíaco (grabador de ciclo implantable) para optimizar la detección de una FA silente (S7.12-6). |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva)

1. Los pacientes en los que los dispositivos implanta-dos detectan EFAA presentan un aumento del riesgo de ictus y en la actualidad hay abundantes datos que relacionan la taquicardia auricular o la FA detectada por un dispositivo (es decir, EFAA) con la aparición de eventos tromboembólicos (S7.12-1 - S7.12-5). Una monitorización a distancia con alertas respecto a los EFAA aumenta la probabilidad de detectar una FA silente. Sin embargo, no está claro si en los pacientes con EFAA se obtiene un beneficio con el empleo de una anticoagulación oral. Un examen cuidadoso de los electrocardiogramas registrados puede confirmar la presencia de una FA y descartar resultados de eventos falsos positivos. En ocasiones puede ser necesario añadir una monitorización electrocardiográfica externa prolongada si los datos del dispositivo implantado no son claros. Se están realizando ensayos clínicos prospectivos de la anticoagu-lación profiláctica basada en una FA detectada por un dispositivo, pero no han finalizado todavía. Aunque una mayor duración de los EFAA se asocia a un aumento del riesgo de ictus, no está claro cuál es el umbral de duración de los EFAA que justifica el uso

de anticoagulación. Los enfoques actuales tienen en cuenta la duración de la FA detectada mediante el dispositivo, así como el perfil de riesgo de ictus, el riesgo hemorrágico y las preferencias del pacien-te, para determinar si debe iniciarse o no una anti-coagulación a largo plazo.

2. La causa del ictus isquémico continúa siendo desco-nocida en un 20% a 40% de los pacientes, y ello lleva a un diagnóstico de ictus criptogénico. Una moni-torización electrocardiográfica prolongada con un dis-positivo cardíaco implantable en estos pacientes (edad > 40 años) tiene la ventaja de aumentar la pro-babilidad de detectar una FA silente que no se detec-taría con una monitorización de corta duración. En un ECA reciente se estableció la superioridad de la monitorización con un dispositivo cardíaco implan-table respecto a la monitorización convencional para detectar una FA silente, y este resultado tiene importantes consecuencias clínicas para estos pac-ientes (S7.12-6). También puede desempeñar un papel en la detección sistemática de la FA silente la obtención de registros de electrocardiograma a dis-tancia y su transmisión a través de un teléfono inte-ligente que el paciente lleve encima o un dispositivo manual conectado a Wifi, para su interpretación a distancia (S7.12-7, S7.12-8).

7.13. Reducción de peso (Nuevo)

Recomendación sobre la reducción de peso en los pacientes con FA

Los estudios referenciados que respaldan la nueva recomendación se resumen en el [Suplemento de datos 10 online](#).

| CdR | NdE | RECOMENDACIONES |
|-----|-----|---|
| I | B-A | <p>1. En los pacientes con FA con sobrepeso u obesidad, se recomienda la reducción del peso combinada con una modificación de los factores de riesgo (S7.13-1 - S7.13-3).</p> <p>NUEVA: Existen nuevos datos que ponen de manifiesto los efectos beneficiosos de la reducción del peso y la modificación de los factores de riesgo para controlar la FA.</p> |

Texto de apoyo específico para la recomendación (Nueva)

- La obesidad se asocia a un remodelado auricular electroestructural (S7.13-4) y a la FA (S7.13-5 - S7.13-7). En un ECA se ha puesto de manifiesto que un programa estructurado de reducción del peso para los pacientes obesos (índice de masa corporal > 27) con una FA sintomática redujo la carga y la intensidad de los síntomas, así como el número de episodios de FA y su duración acumulada, en comparación con los intentos de controlar tan solo de forma óptima los factores de riesgo (S7.13-1). La modificación de factores de riesgo incluyó la evaluación y tratamiento de la apnea del sueño subyacente, la hipertensión, la hiperlipidemia, la intolerancia a la glucosa y el consumo de alcohol y tabaco. En un segundo estudio observacional no aleatorizado se describió una mejora de los resultados de la ablación percutánea de la FA en los pacientes obesos que participaron en un programa de reducción del peso (S7.13-2). Los estudios observacionales han puesto de manifiesto que el grado de mejora del tipo de FA y sus síntomas estuvo relacionado con el grado de reducción del peso (S7.13-3, S7.13-8). Considerados en conjunto, estos estudios respaldan un enfoque terapéutico que aborde los factores de riesgo para la FA.

PRESIDENTES Y PERSONAL

American College of Cardiology

C. Michael Valentine, MD, FACC, Presidente

Timothy W. Attebery, DSc, MBA, FACHE, Director Ejecutivo

William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, FACP, Vicepresidente ejecutivo, ciencias, educación, calidad y publicaciones

MaryAnne Elma, MPH, Directora sénior, Ciencia, educación, calidad y publicaciones

Amelia Scholtz, PhD, Gestora de publicaciones, Ciencia, educación, calidad y publicaciones

American College of Cardiology/American Heart Association

Katherine A. Sheehan, PhD, Directora, Estrategia de guías y operaciones

Abdul R. Abdullah, MD, Gestor sénior, Ciencia de guías

Thomas S. D. Getchius, Gestor, Ciencia de guías

Zainab Shipchandler, MPH, Asesor Asociado sobre Guías

American Heart Association

Ivor J. Benjamin, MD, Presidente

Nancy Brown, Director Ejecutivo

Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Jefe de ciencia y medicina

Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Vicepresidente sénior, Oficina de operaciones de ciencia

Anne Leonard, MPH, RN, CCRC, FAHA, Asesor sénior de ciencia y medicina; Oficina de operaciones de ciencia

Jody Hundley, Gestor de producción y operaciones, Publicaciones científicas, Oficina de operaciones de ciencia

BIBLIOGRAFÍA

PREÁMBULO

P-1. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine (U.S.). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

P-2. Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research, Institute of Medicine (U.S.). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

P-3. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2304-22.

P-4. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines*. American College of Cardiology and American Heart Association. 2010. Available at: http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf and http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319826.pdf. Accessed October 31, 2018.

P-5. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1572-4.

P-6. Jacobs AK, Anderson JL, Halperin JL. The evolution and future of ACC/AHA clinical practice guidelines: a 30-year journey: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1373-84.

P-7. Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:213-65.

P-8. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1851-6.

1.3. Examen y aprobación del documento

S1.3-1. 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.

S1.3-2. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Methodology Manual and Policies From the*

ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology and American Heart Association. 2010. Available at: http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf and http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319826.pdf. Accessed October 31, 2018.

S1.3-3. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1572-4.

S1.3-4. Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:213-65.

4.1.1. Elección de una pauta de tratamiento anticoagulante — Equilibrio de riesgos y beneficios (Modificación del apartado 4.1.1, “Elección de una pauta de tratamiento antitrombótico — Equilibrio de riesgos y beneficios,” de la Guía de FA de 2014)

S4.1.1-1. Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002776.

S4.1.1-2. 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.

S4.1.1-3. Pan K-L, Singer DE, Ovbiagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005835.

S4.1.1-4. Floyd CN, Ferro A. Indications for anticoagulant and antiplatelet combined therapy. *BMJ*. 2017;359:j3782.

S4.1.1-5. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.

S4.1.1-6. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172-9.

S4.1.1-7. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125:603.e1-6.

S4.1.1-8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.

S4.1.1-9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.

S4.1.1-10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.

S4.1.1-11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.

S4.1.1-12. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010;363:1608-20.

S4.1.1-13. Ezekowitz MD, James KE, Radford MJ, et al. Initiating and maintaining patients on warfarin anticoagulation: the importance of monitoring. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1999;4:3-8.

S4.1.1-14. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:1469-80.

S4.1.1-15. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-7.

S4.1.1-16. Acar J, lung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 1996;94:2107-12.

S4.1.1-17. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest*. 2005;127:53-9.

S4.1.1-18. 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.

S4.1.1-19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-95.

S4.1.1-20. Ahmad Y, Lip GYH, Apostolakis S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:1471-80.

S4.1.1-21. Chiang C-E, Naditch-Brûlé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-9.

S4.1.1-22. Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:854-5.

- 54.1.1-23.** Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, et al. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *Eur Heart J.* 2007;10:H4-10.
- 54.1.1-24.** Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD001927.
- 54.1.1-25.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
- 54.1.1-26.** Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662-8.
- 54.1.1-27.** Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2016;134:24-36.
- 54.1.1-28.** Khoury T, Ayman AR, Cohen J, et al. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion.* 2016;93:149-59.
- 54.1.1-29.** Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471-82.
- 54.1.1-30.** Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138:1519-29.
- 54.1.1-31.** Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol.* 2014;177:91-9.
- 54.1.1-32.** Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTi-coagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2005;112:1687-91.
- 54.1.1-33.** Panchoy SB, Sharma PS, Panchoy DS, et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol.* 2014;113:485-90.
- 54.1.1-34.** Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, et al. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1745-51.
- 54.1.1-35.** Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, et al. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2014;107:955-67.
- 54.1.1-36.** Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1195-255.
- 54.1.1-37.** Lehr T, Haertter S, Liesenfeld K-H, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1373-8.
- 54.1.1-38.** Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
- 54.1.1-39.** 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.
- 54.1.1-40.** Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, et al. Wide variation in reported rates of stroke across cohorts of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;135:208-19.
- 54.1.1-41.** Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Prediction of long-term net clinical outcomes using the TIMI-AF score: comparison with CHA2DS2-VASc and HAS-BLED. *Am Heart J.* 2018;197:27-34.
- 54.1.1-42.** Fanola CL, Giugliano RP, Ruff CT, et al. A novel risk prediction score in atrial fibrillation for a net clinical outcome from the ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2017;38:888-96.
- 54.1.1-43.** Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. CHA2DS2-VASc score for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF and biological valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:343-4.
- 54.1.1-44.** Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation.* 2017;135:1273-5.
- 54.1.1-45.** Pokorney SD, Rao MP, Wojdyla DM, et al. Apixaban use in patients with atrial fibrillation with bioprosthetic valves: insights from ARISTOTLE [abstract 17277]. *Circulation.* 2015;132 suppl 3:A17277.
- 54.1.1-46.** Puskas J, Gerdisch 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.
- 54.1.1-47.** ELIQUIS (apixaban) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2012.
- 54.1.1-48.** Savaysa [package insert]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc., 2015.
- 54.1.1-49.** Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation.* 2018;137:832-40.
- 54.1.1-50.** You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141: e5315-575.
- 54.1.1-51.** U.S. Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.
- 54.1.1-52.** Sood MM, Komenda P, Sood AR, et al. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest.* 2009;136:1128-33.
- 54.1.1-53.** Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Open Heart.* 2016;3:e000441.
- 54.1.1-54.** Deal EN, Pope H, Ross W. Apixaban use among patients with severe renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1667.
- 54.1.1-55.** Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy.* 2017;37:412-9.
- 54.1.1-56.** Mavrankas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2241-8.
- 54.1.1-57.** Reed D, Palkimas S, Hockman R, et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2: 291-8.
- 54.1.1-58.** Fauchier L, Clementy N, Bisson A, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 non-gender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke.* 2016;47:1831-6.
- 54.1.1-59.** Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43:229-36.
- 54.1.1-60.** De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:91-8.
- 54.1.1-61.** Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131:972-9.
- 54.1.1-62.** Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163:931-7.e1.
- 4.2.2.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (Modificación del apartado 4.2.2.2., "Nuevos anticoagulantes orales con diana específica," de la Guía de FA de 2014)**
- 54.2.2.2-1.** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- 54.2.2.2-2.** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
- 54.2.2.2-3.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- 54.2.2.2-4.** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- 54.2.2.2-5.** Pan K-L, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and metaanalysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005835.

S4.2.2.2-6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.

S4.2.2.2-7. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-22.e1.

S4.2.2.2-8. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1662-71.

S4.2.2.2-9. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.

S4.2.2.2-10. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:975-86.

S4.2.2.2-11. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation. *Chest*. 2016;150:1302-12.

S4.2.2.2-12. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725.

S4.2.2.2-13. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48:2494-503.

S4.2.2.2-14. Bai Y, Shi X-B, Ma C-S, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on apixaban. *Am J Cardiol*. 2017;120:1689-95.

S4.2.2.2-15. Catlins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-36.

S4.2.2.2-16. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-32.

S4.2.2.2-17. Lau WCY, Chan EW, Cheung C-L, et al. Association between dabigatran vs warfarin and risk of osteoporotic fractures among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 2017;317:1151-8.

S4.2.2.2-18. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, et al. Concomitant oral anticoagulant and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:255-67.

4.3. Interrupción de la anticoagulación y tratamiento puente para la anticoagulación

S4.3-1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients

with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.

S4.3-2. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

S4.3-3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-24.

S4.3-4. Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-41.

4.4.1. Técnicas percutáneas para la oclusión de la orejuela auricular izquierda

S4.4.1-1. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988-98.

S4.4.1-2. Holmes DR Jr., Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12.

S4.4.1-3. Holmes DR Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614-23.

S4.4.1-4. Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Postapproval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:253-61.

S4.4.1-5. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37:2465-74.

S4.4.1-6. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551-6.

S4.4.1-7. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14:1302-8.

S4.4.1-8. Holmes DR, Reddy VY, Buchbinder M, et al. The assessment of the Watchman device in patients unsuitable for oral anticoagulation (ASAP-TOO) trial. *Am Heart J*. 2017;189:68-74.

4.4.2. Cirugía cardíaca — oclusión/extirpación de la OAI

S4.4.2-1. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74.

S4.4.2-2. Melduni RM, Schaff HV, Lee H-C, et al. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mor-

talidity: a propensity score-matched analysis of 10 633 patients. *Circulation*. 2017;135:366-78.

6.1.1. Prevención del tromboembolismo

S6.1.1-1. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:926-33.

S6.1.1-2. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2000;140:150-6.

S6.1.1-3. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e531S-57S.

S6.1.1-4. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.

S6.1.1-5. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998-2006.

S6.1.1-6. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-7.

S6.1.1-7. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-55.

S6.1.1-8. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSUREAF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.

S6.1.1-9. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, et al. Cardioversion and risk of adverse events with dabigatran versus warfarin—a nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10:e0141377.

S6.1.1-10. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016;39:345-6.

S6.1.1-11. Dentali F, Botto GL, Gianni M, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Cardiol*. 2015;185:72-7.

S6.1.1-12. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr., Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2959-71.

S6.1.1-13. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1187-92.

S6.1.1-14. Garg A, Khunger M, Seicean S, et al. Incidence of thromboembolic complications within 30

days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *J Am Coll Cardiol EP*. 2016;2:487-94.

56.1.1-15. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411-20.

56.1.1-16. von Besser K, Mills AM. Is discharge to home after emergency department cardioversion safe for the treatment of recent-onset atrial fibrillation? *Ann Emerg Med*. 2011;58:517-20.

56.1.1-17. Pfizer. Study of the blood thinner, apixaban, for patients who have an abnormal heart rhythm (atrial fibrillation) and expected to have treatment to put them back into a normal heart rhythm (cardioversion) (EMANATE). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov>. Identifier: NCT02100228. Accessed November 22, 2017.

56.1.1-18. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312:647-9.

56.1.1-19. Bah A, Nuotio I, Gronberg T, et al. Sex, age, and time to cardioversion. Risk factors for cardioversion of acute atrial fibrillation from the FinCV study. *Ann Med*. 2017;49:254-9.

56.1.1-20. Kleemann T, Becker T, Strauss M, et al. Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation < 48 hours undergoing cardioversion: value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1403-8.

6.3.4. Ablación percutánea en la IC

56.3.4-1. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.

56.3.4-2. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016; 133:1637-44.

56.3.4-3. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-61.

56.3.4-4. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol EP*. 2015;1:200-9.

56.3.4-5. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9.

56.3.4-6. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: the results of the Cabana Multicenter International Randomized Clinical Trial [abstract BLBCT01- 05]. *Heart Rhythm*. 2018;15. 940-141.

7.4. FA como complicación de un SCA

57.4-1. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.

57.4-2. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375:2423-34.

57.4-3. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.

57.4-4. Sarafoff N, Martischniq A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-6.

57.4-5. Jackson LR, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS Study. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2015;8: 1880-9.

57.4-6. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:981-9.

57.4-7. Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry. *Clin Cardiol*. 2014;37: 357-64.

57.4-8. Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2015;135:26-30.

57.4-9. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-29.

57.4-10. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Duration of triple antithrombotic therapy and outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9:1473-83.

57.4-11. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 406-13.

57.4-12. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101:969-74.

57.4-13. Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 1990;119:996-1001.

57.4-14. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, et al. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Eur Heart J*. 1992;13:45-50.

57.4-15. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2066-78.

57.4-16. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141: e531S-75S.

57.4-17. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138: 1093-100.

57.4-18. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063-74.

57.4-19. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and metaanalysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831-8.

57.4-20. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, et al. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J*. 1999;20:748-54.

57.4-21. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 525-30.

57.4-22. Fauchier L, Lecoq C, Ancey Y, et al. Evaluation of 5 prognostic scores for prediction of stroke, thromboembolic and coronary events, all-cause mortality, and major adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation and coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2016;118:700-7.

57.4-23. Álvarez-Álvarez B, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Is 6-month GRACE risk score a useful tool to predict stroke after an acute coronary syndrome? *Open Heart*. 2014;1:e000123.

57.4-24. Bristol-Myers Squibb. A study of apixaban in patients with atrial fibrillation, not caused by a heart valve problem, who are at risk for thrombosis (blood clots) due to having had a recent coronary event, such as a heart attack or a procedure to open the vessels of the heart. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov>. Identifier: NCT02415400. Accessed November 1, 2017.

57.4-25. Daiichi Sankyo, Inc. Edoxaban treatment versus vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention (ENTRUST-AF-PCI). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov>. Identifier: NCT02866175. Accessed November 1, 2017.

7.12. Detección mediante dispositivos de la FA y el flúter auricular (Nuevo apartado)

57.12-1. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35:508-16.

S7.12-2. 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.

S7.12-3. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107:1614-9.

S7.12-4. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-9.

S7.12-5. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. 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.

S7.12-6. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-86.

S7.12-7. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017;136:1784-94.

S7.12-8. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2381-8.

7.13. Reducción de peso (Nuevo apartado)

S7.13-1. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2050-60.

S7.13-2. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2222-31.

S7.13-3. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159-69.

S7.13-4. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:90-100.

S7.13-5. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-7.

S7.13-6. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J.* 2017;38:1294-302.

S7.13-7. Wong CX, Abed HS, Molaei P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1745-51.

S7.13-8. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREvention and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace.* 2018;20:1929-35.

PALABRAS CLAVE guías de práctica clínica de ACC/AHA, actualización de temas específicos, síndrome coronario agudo, anticoagulantes, agentes de anticoagulación, antiagregantes plaquetarios, apixabán, fibrilación auricular, flúter auricular, cardioversión, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, stents, dabigatrán, edoxabán, hipertensión, idarucizumab, infarto de miocardio, obesidad, intervención coronaria percutánea, factores de riesgo, rivaroxabán, apnea del sueño, ictus, tromboembolismo, warfarina

APÉNDICE 1. RELACIONES DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) — ACTUALIZACIÓN DE AHA/ACC/HRS DE 2019 DE TEMAS ESPECÍFICOS DE LA GUÍA DE AHA/ACC/HRS DE 2014 PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (JULIO DE 2018)

| Miembro del comité | Empleo | Consultoría | Panel de conferenciantes | Propiedad / Asociación / Dirección | Investigación personal | Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos | Testimonio de experto | Votación de recusaciones por apartados * |
|---------------------------------|--|--|--------------------------|------------------------------------|---|--|-----------------------|--|
| Craig T. January (Presidente) | University of Wisconsin-Madison – Catedrático de medicina, División de medicina cardiovascular | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| L. Samuel Wann (Vicepresidente) | Columbia St. Mary's Cardiovascular Physicians – Cardiólogo clínico | ■ Astellas | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Hugh Calkins | Johns Hopkins Hospital – Catedrático de medicina, Director de Electrofisiología | ■ Abbott ■ AltaThera ■ AtriCure ■ Boehringer Ingelheim† ■ King Pharmaceuticals, Inc. ■ Medtronic† ■ St. Jude Medical† | Ninguna | Ninguna | ■ Boehringer Ingelheim† ■ Boston Scientific† ■ St. Jude Medical† | Ninguna | Ninguna | 4.1.1, 4.2.2.2, 4.3, 4.4.1, 4.4.2, 6.1.1, 6.3.4, 7.4, 7.12 |
| Lin Y. Chen§ | University of Minnesota Medical School, División cardiovascular – Profesora Asociada de medicina | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Joaquin E. Cigarroa | Oregon Health & Science University – Catedrático de medicina; Jefe Clínico de Knight Cardiovascular Institute Division, Jefe de cardiología | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Joseph C. Cleveland, Jr | University of Colorado – Catedrático de cirugía; Denver Veteran's Administration Hospital – Jefe, cirugía cardíaca | Ninguna | Ninguna | Ninguna | ■ St. Jude Medical | Ninguna | Ninguna | 4.4.1, 4.4.2, 6.3.4, 7.4, 7.12 |
| Patrick T. Ellnor | Massachusetts General Hospital Heart Center, Servicio de Arritmias Cardíacas – Director | ■ Bayer | Ninguna | Ninguna | ■ Bayer† | Ninguna | Ninguna | 4.1.1, 4.2.2.2, 4.3, 6.1.1, 7.4 |
| Michael D. Ezekowitz | Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University – Catedrático de medicina; Lankenau Medical Center, Bryn Mawr Hospital – Cardiólogo adjunto | ■ Armetheon† ■ Bayer† ■ Boehringer Ingelheim† ■ Bristol-Myers Squibb† ■ Coherex ■ Daiichi-Sankyo† ■ Janssen Pharmaceutical† ■ Johnson & Johnson† ■ Medtronic† ■ Merck† ■ Pfizer† ■ Portola Pharmaceuticals ■ Sanofi-aventis† | Ninguna | Ninguna | ■ Boehringer Ingelheim (PI)† ■ Pfizer (PI)† ■ Portola Pharmaceutical† | Ninguna | Ninguna | 4.1.1, 4.2.2.2, 4.3, 4.4.1, 4.4.2, 6.1.1, 6.3.4, 7.4, 7.12 |

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 1. CONTINUACIÓN

| Miembro del comité | Empleo | Consultoría | Panel de conferenciantes | Propiedad / Asociación / Dirección | Investigación personal | Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos | Testimonio de experto | Votación de recusaciones por apartados * |
|---------------------|---|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|--|-----------------------|--|
| Michael E. Field | Medical University of South Carolina y Ralph H. Johnson VA Medical Center — Profesora Asociada de medicina | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Karen L. Furie | Rhode Island Hospital, Miriam Hospital and Bradley Hospital — Neurologo jefe; The Warren Alpert Medical School of Brown University — Jefe de neurología | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Paul A. Heidenreich | Stanford VA Palo Alto Health Care System — Catedrático de medicina | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Katherine T. Murray | Vanderbilt University School of Medicine, Divisiones de farmacología clínica y de cardiología — Catedrático de medicina | Ninguna | Ninguna | Metabolic Technologies, Inc. | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Julie B. Shea | Brigham and Women's Hospital | Medtronic St. Jude Medical | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | 4.4.1, 4.4.2, 7.4, 6.3.4, 7.12 |
| Cynthia M. Tracy | George Washington University Medical Center — Director adjunto y Catedrático de medicina | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Clyde W. Yancy | Northwestern University, Feinberg School of Medicine — Catedrático Magerstadt de medicina; División de cardiología — Jefe | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Ninguna |

En esta tabla se indican las relaciones de los miembros del comité con la industria y con otras entidades que se consideraron pertinentes respecto a este documento. Estas relaciones fueron examinadas y actualizadas de forma conjunta en todas las reuniones y/o teleconferencias del comité de redacción durante el proceso de elaboración del documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de $\geq 5\%$ de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a $\geq \$5000$ a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esta entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario.

Según el ACC y la AHA, una persona tiene una relación relevante si: a) la relación o el interés está relacionada con un tema, propiedad intelectual o activo, materia, o cuestión igual o similar a la abordada en el documento; o b) la empresa/entidad (con la que existe la relación) fabrica un fármaco, clase de fármacos o dispositivo, que se aborda en el documento o fabrica un fármaco o dispositivo de las cuestiones/temas que se abordan en el documento.

La Guía sobre fibrilación auricular se inició en setiembre de 2016. En los primeros años del CMS Open Payment System, comprensiblemente, ha habido muchos problemas relacionados con la notificación exacta de pagos de alimentos y bebidas. Por este motivo, el ACC y la AHA no han considerado que estos costes menores constituyeran relaciones importantes con la industria.

* Los miembros del comité de redacción deben recusarse a sí mismos para ser excluidos de las votaciones en los apartados para los que puedan tener relaciones específicas con la industria y otras entidades.

† Relación significativa.

‡ Sin beneficio económico.

§ El CMS indicó pagos relacionados con la formación médica por parte de Medtronic Vasculair a un tercero, la University of Minnesota Foundation, bajo el nombre de Dr. Chen en 2016. Medtronic ha confirmado que no se realizó ningún pago al Dr. Chen, y que se trataba de un error. Los apartados en los que intervino como autor el Dr. Chen han sido revisados y se ha declarado que no hubo indicios de influencia alguna de la industria.

ACC indica American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; HRS, Heart Rhythm Society; IP, investigador principal; y VA, Veterans Affairs.

APÉNDICE 2. VERSIÓN ABREVIADA DE LAS RELACIONES DE LOS REVISORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES — ACTUALIZACIÓN DE AHA/ACC/HRS DE 2019 DE TEMAS ESPECÍFICOS DE LA GUÍA DE AHA/ACC/HRS DE 2014 PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (AGOSTO DE 2018) *

| Revisor | Representación | Empleo | ¿Rci detallada? |
|-------------------------|---|---|-----------------|
| Samuel C. Dudley, Jr | Revisor Oficial —AHA | University of Minnesota — Director, División de cardiología | Sí |
| Federico Gentile | Revisor Oficial —Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Centro Cardiologico Gentile | No |
| Augustus O. Grant | Revisor Oficial —AHA | Duke University School of Medicine — Catedrático de medicina; Vicedecano; Mejora del profesorado | No |
| Eric Stecker | Revisor Oficial —Comités de Ciencia y Calidad del ACC | OHSU — Profesor Asociado de medicina, División de medicina cardiovascular, Facultad de Medicina | Sí |
| Eugene Yang | Revisor Oficial —Consejo de directores del ACC | University of Washington School of Medicine | Sí |
| James R. Edgerton | Revisor de Organización — STS | The Heart Hospital Baylor — Director de formación | Sí |
| Fred Morady | Revisor de Organización — HRS | University of Michigan — Catedrático McKay de enfermedad cardiovascular y Catedrático de medicina | Sí |
| Hakan Oral | Revisor de Organización — HRS | University of Michigan Hospital — Catedrático Frederick G. L. Huetwell de medicina cardiovascular; Director, Servicio de arritmias cardiacas | Sí |
| Sana M. Al-Khatib | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Duke Clinical Research Institute — Catedrático de medicina | Sí |
| Joseph S. Alpert | Revisor de Contenidos | University of Arizona Health Sciences Center — Catedrático de medicina; Jefe, Departamento de medicina | Sí |
| Anastasia L. Armbruster | Revisor de Contenidos — Consejo de cirujanos del ACC | St. Louis College of Pharmacy — Profesor Asociado, Departamento de práctica de farmacia | No |
| Nisha Bansal | Revisor de Contenidos | University of Washington — Profesor Asociado; División de nefrología; Director asociado de programa, Formación especializada en nefrología | Sí |
| Coletta Barrett | Revisor de Contenidos — Revisor Profano de AHA/ACC | Our Lady of the Lake Regional Medical Center — Vicepresidente, Misión | No |
| Kim K. Birtcher | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | University of Houston College of Pharmacy — Profesor Clínico | Sí |
| John A. Bittl | Revisor de Contenidos | Ocala Heart Institute; Munroe Regional Medical Center | No |
| Yong-Mei Cha | Revisor de Contenidos | Mayo Clinic, División de enfermedades cardiovasculares | No |
| Jamie B. Conti | Revisor de Contenidos | University of Florida — Catedrático de medicina (cardiología); Jefe, División de enfermedades cardiovasculares, Departamento de medicina | Sí |
| Anita Deswal | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Baylor College of Medicine — Catedrático de medicina; Michael E. DeBakey VA Medical Center — Jefe de cardiología | Sí |
| Michael S. Firstenberg | Revisor de Contenidos — Consejo de cirujanos del ACC | The Summa Health System | Sí |
| Zachary D. Goldberger | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | University of Wisconsin School of Medicine and Public Health — Profesor Asociado de medicina, División de medicina cardiovascular / electrofisiología | No |
| Maya E. Guglin | Revisor de Contenidos — Sección de IC y trasplantes del ACC, Consejo de dirección | University of Kentucky — Catedrático de medicina; Director, Asistencia circulatoria mecánica, Gill Heart Institute | Sí |
| Jonathan L. Halperin | Revisor de Contenidos | Mount Sinai Medical Center — Catedrático de medicina | Sí |
| José A. Joglar | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | UT Southwestern Medical Center University — Profesor Asociado de medicina interna | No |
| Gautam Kumar | Revisor de Contenidos — Sección de intervencionismo del ACC, Consejo de dirección | Emory University; Atlanta VA Medical Center | Sí |
| Valentina Kutyifa | Revisor de Contenidos — Sección de electrofisiología del ACC, Consejo de dirección | University of Rochester Medical Center — Profesora Asociada de medicina | Sí |
| Glenn N. Levine | Revisor de Contenidos — Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Baylor College of Medicine — Catedrático de medicina; Michael E. DeBakey Medical Center — Director, Unidad de cuidados cardiacos | Sí |

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

| Revisor | Representación | Empleo | ¿Rci detallada? |
|----------------------|--|---|-----------------|
| Grace Lin | Revisor de Contenidos – Sección de IC y trasplantes del ACC, Consejo de dirección | Mayo Clinic; Mayo Foundation | Sí |
| Gregory Y. H. Lip | Revisor de Contenidos | University of Birmingham Centre For Cardiovascular Sciences | Sí |
| Patrick T. O’Gara | Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Harvard Medical School – Catedrático de medicina; Brigham and Women’s Hospital – Director, Planificación estratégica | Sí |
| Ratika Parkash | Revisor de Contenidos | Dalhousie University y Nova Scotia Health Authority – Catedrático de medicina, División de cardiología (Arritmia); Director de investigación, División de cardiología | Sí |
| Mariann Piano | Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA | Vanderbilt University School of Nursing – Catedrática Nancy and Hilliard Travis de enfermería; Decano asociado sénior de investigación | Sí |
| Win-Kuang Shen | Revisor de Contenidos | Mayo Clinic Arizona, Phoenix Campus–Catedrático de medicina; consultor | No |
| Giuseppe Stabile | Revisor de Contenidos | Clinica Mediterranea, Nápoles, Italia | Sí |
| William G. Stevenson | Revisor de Contenidos | Vanderbilt Medical Center – Director, Director de investigación sobre arritmias | Sí |
| James Tisdale | Revisor de Contenidos – AHA | Purdue University – Catedrático, College of Pharmacy; Indiana University School of Medicine – Profesor Adjunto | Sí |
| Shane Tsai | Revisor de Contenidos – Sección de cardiología congénita de adultos y pediátrica, Consejo de dirección | University of Nebraska Medical Center – Profesor Ayudante, Medicina interna y pediatría, División de medicina cardiovascular; Jefe de sección, Electrofisiología | Sí |
| Kathryn Wood | Revisor de Contenidos – AHA | Emory University – Profesora Asociada, Nell Hodgson Woodruff School of Nursing | No |

En esta tabla se indican todas las relaciones de los revisores externos con la industria y con otras entidades que se notificaron en el momento de la revisión externa, incluidas las que no se consideraron relevantes respecto a este documento, en el momento en el que se revisó el documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de $\geq 5\%$ de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a $\geq \$5000$ a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Los nombres se indican por orden alfabético dentro de cada categoría de revisión. Consúltense en <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> las definiciones de las categorías de declaración de intereses o una información adicional sobre la Política de declaraciones para los comités de redacción de ACC/AHA.

* Pueden consultarse las declaraciones de intereses detalladas de los revisores en el siguiente enlace: http://jaccjacc.org/Clinical_Document/2019_AFib_Focused_Update_Comp_Author-Reviewer_RWI_Table_Final.pdf.

ACC indica American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; AV, Veterans Affairs; HRS, Heart Rhythm Society; IC, insuficiencia cardiaca; OHSU, Oregon Health & Science University; Rci, relaciones con la industria y con otras entidades; STS, Society of Thoracic Surgeons; y UT, Universidad de Texas.

COMENTARIO EDITORIAL

Comentarios a la actualización de 2019 de las guías de fibrilación auricular de las organizaciones “AHA”, “ACC” y “HRS”

Jesús Almendral, MD, FESC.

Las organizaciones “American Heart Association” (AHA), “American College of Cardiology” (ACC) y “Heart Rhythm Society” (HRS) acaban de publicar un documento de actualización de las “Guías para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular” (1). Se trata de una actualización de las guías previamente publicadas en el año 2014 por el conjunto de estas mismas 3 instituciones (2), que son las mismas que se responsabilizan del presente documento de 2019. Al tratarse de una actualización no aborda toda la problemática de la fibrilación auricular, sino aquellos puntos en los cuales se ha producido información relevante en los últimos cinco años. El documento, por tanto, advierte que siguen siendo válidas las guías publicadas en el año 2014, excepto en lo referente a los 6 aspectos que se tratan en el presente documento. Estos 6 aspectos suponen la actualización de cuatro aspectos previamente tratados en las guías de 2014 y la introducción de dos nuevos apartados. Los cuatro apartados revisados son los siguientes: el tratamiento farmacológico anticoagulante (con un subapartado sobre prevención del tromboembolismo en el contexto de cardioversión aguda), la prevención del tromboembolismo mediante dispositivos, la ablación de la fibrilación auricular mediante catéter y el tratamiento de la fibrilación auricular complicando al síndrome coronario agudo. Los dos nuevos apartados se refieren a la detección de la fibrilación auricular mediante dispositivos y a la relación entre pérdida de peso y fibrilación auricular.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTICOAGULANTE

MODIFICACIONES GENERALES. Se producen dos cambios generales que afectan a todas las recomendaciones. Uno de ellos es la definición del término fibrilación auricular valvular y fibrilación auricular no valvular. Se define como fibrilación auricular valvular aquella que ocurre

en pacientes con estenosis mitral moderada o severa o en presencia de una prótesis mecánica valvular. Consecuentemente fibrilación auricular no valvular es la que ocurre en ausencia de estos factores mencionados, con independencia de que pueda existir una cierta afectación valvular como estenosis mitral ligera o valvulopatía aórtica o tricúspide, así como una bioprótesis valvular. Esto es relevante porque en las situaciones de alteración valvular mitral ligera o alteración de válvulas distintas de la mitral nunca había quedado claro si debían considerarse dentro del contexto de fibrilación auricular valvular o no. Sin embargo, también se reconoce la escasez de datos referentes al uso del esquema de riesgo CHAD2-VASC en pacientes con bioprótesis valvulares. El segundo cambio general es sustituir el término tratamiento antitrombótico por tratamiento anticoagulante, quizá con la intención de excluir, en general, los fármacos antiplaquetarios de la terapia de prevención del riesgo embólico en la fibrilación auricular.

MODIFICACIONES CONCRETAS. Inclusión de edoxaban entre los anticoagulantes directos: la nueva evidencia acerca de la efectividad de este fármaco y su no inferioridad con respecto a la warfarina junto con la evidencia de menores tasas de hemorragias graves que la warfarina han recomendado la consideración del edoxaban como otro de los fármacos anticoagulantes directos recomendados (3).

La recomendación de utilizar los anticoagulantes directos de forma preferible a los fármacos antivitaminas K es más clara en estas guías reconociéndose explícitamente la superioridad de los anticoagulantes directos. En las guías de 2014 se mencionaban también pero con una recomendación parecida a los antivitaminas K.

La discusión acerca del tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal avanzada es amplia y compleja debido a que el caudal de información es escaso y disperso. Resumiendo de la manera más sintética posi-

ble, diremos que las opciones preferibles son los antivitaminas K y el apixaban. Un estudio que comparó el apixaban con la warfarina mostró resultados favorables con el apixaban, incluso con las dosis habituales (4). Sin embargo, otro estudio que ha demostrado que tanto el dabigatrán como el rivaroxaban se asocian a un aumento del riesgo de muerte u hospitalización por hemorragia comparado con la warfarina (5). Tampoco se recomienda el edoxaban ya que tiene un 50% de excreción renal (excreción renal de dabigatran 80%, apixaban 27%, rivaroxaban 35% [6]).

El estudio RE-ALIGN demostró una elevación del riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico en pacientes portadores de prótesis mecánica mitral tratados con dabigatran (7). En base a esto se considera que todos los anticoagulantes directos están contraindicados en pacientes con prótesis mecánicas valvulares.

Se plantea una discusión acerca de la comparación entre los diferentes anticoagulantes de acción directa, sin embargo la principal conclusión es la ausencia de estudios controlados comparativos, y por tanto la escasa validez de las sugerencias obtenidas de metaanálisis. No obstante, se sugiere que el apixaban podría tener menor riesgo hemorrágico y que el dabigatran y rivaroxaban se asocian a menor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (8).

Ya existen kits comerciales para la medida de los niveles séricos de anticoagulantes directos aunque su utilidad es muy cuestionable, excepto en circunstancias particulares como: procedimientos quirúrgicos urgentes, insuficiencia renal crónica avanzada, potenciales Interacciones medicamentosas, obesidad severa y dudas acerca de la toma del fármaco.

Hay nueva evidencia que cuestiona la terapia puente con heparina en los pacientes que ya toman antivitaminas K. Un estudio ha mostrado que la ausencia de terapia puente no es inferior al uso de la misma en una población de pacientes con fibrilación auricular de los que se excluyeron aquellos con estenosis mitral moderada a severa y aquellos con prótesis valvulares mecánicas (9). Además, la ausencia de terapia puente redujo el riesgo de hemorragias.

Se reconoce la demostrada utilidad clínica del idarucizumab como antídoto frente al dabigatran y se menciona la utilidad del Andexanet alfa como antídoto frente a los anticoagulantes directos que funcionan a nivel del factor Xa, aunque en este caso aún se requiere información clínica de uso en pacientes.

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO MEDIANTE DISPOSITIVOS O CIRUGÍA

Resulta llamativo que el documento especifica que en la redacción de esta sección se detectó que el ponente tenía

conflicto de interés por lo que fue relevado de su función y encargado a otro ponente y esta sección especialmente revisada por todos los miembros del panel. Se mantiene la apreciación general de que la anticoagulación oral es la terapia preferida para la prevención de ictus para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular y riesgo embólico. No obstante, para pacientes que son malos candidatos para la anticoagulación oral, los dispositivos de cierre percutáneo de la orejuela izquierda suponen una alternativa. Sin embargo, la indicación de su uso es IIB porque el metaanálisis de los estudios realizados con el dispositivo Watchman encontró que disminuyen el riesgo hemorrágico pero aumentan el riesgo de ictus isquémico (10).

Hay nueva evidencia en favor del cierre quirúrgico de la orejuela en pacientes que se someten a cirugía cardíaca y tienen historia de fibrilación auricular. Un estudio observacional mostró menor de incidencia de tromboembolismo así como de mortalidad total en los pacientes a los que se les había ligado la orejuela (11).

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO EN EL CONTEXTO DE CARDIOVERSIÓN AGUDA

El documento reconoce la aparición de nueva información derivada principalmente de estudios prospectivos acerca de los anticoagulantes directos en relación con la cardioversión eléctrica, así como de la publicación de dos estudios retrospectivos que analizan el riesgo tromboembólico relacionado con la cardioversión de la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración.

Los estudios relacionados con los anticoagulantes directos son coherentes entre sí y muestran que estos anticoagulantes representan una alternativa segura a los antivitaminas K también en el contexto de la cardioversión de la fibrilación auricular (12-14). Esta información queda recogida en la recomendación de clase I de que todo paciente con fibrilación auricular de más de 48 horas de duración reciba anticoagulantes tres semanas antes y cuatro semanas después de una cardioversión. Ahora se recoge que los anticoagulantes directos pueden usarse indistintamente a los antivitaminas K.

El documento de las guías lleva a cabo una amplia discusión acerca de cómo los nuevos datos en relación a la cardioversión de la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración cuestionan que sea seguro realizarla sin anticoagular, especialmente en pacientes con criterios clínicos de riesgo embólico. Dos nuevos estudios retrospectivos encuentran un riesgo embólico entre 0,7 y 1,1% al cardiovertir fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración sin anticoagulación peri-cardioversión (15,16). Sin embargo, resulta sorprendente que, a la hora de traducir estas consideraciones en una recomendación, la indicación de anticoagular a los pacientes con

CHAD2-VASC igual o superior a 2 y fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración se rebaja de una indicación de clase I en las guías de 2014 a una clase IIa en las guías actuales.

ABLACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE CATÉTER

En el documento de las guías se hace una pormenorizada discusión acerca de la nueva evidencia en favor del tratamiento de la fibrilación auricular mediante ablación por catéter en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se recogen los datos del estudio CASTLE-AF que comparó ablación por catéter frente a tratamiento médico en pacientes con disfunción ventricular izquierda y fibrilación auricular, portadores de un desfibrilador implantable. Este estudio demostró una significativa reducción de la mortalidad total y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes asignados al grupo de ablación por catéter (17). Asimismo, resultan concordantes los datos del estudio AATAC que mostró que la ablación por catéter era superior a la amiodarona para el mantenimiento de ritmo sinusal en este mismo tipo de pacientes (18). También el “endpoint” secundario de disminución de hospitalización y mortalidad total fue favorable a la ablación por catéter en este estudio. Igualmente, otro estudio aleatorizado en este mismo tipo de pacientes (CAMERA-MRI) ha demostrado que la ablación por catéter es superior al control farmacológico de la frecuencia en cuanto a la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por cardio resonancia (19).

Resulta sorprendente, sin embargo, que el documento de las guías asigne una recomendación tan solo IIB a la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, en base a mencionar que los resultados del estudio CABANA no son concordantes ya que no demostraron superioridad de la ablación por catéter frente al tratamiento farmacológico en la reducción de un “endpoint” combinado de mortalidad, ictus, hemorragia severa o parada cardíaca (20). Sin embargo, los pacientes del estudio CABANA no tenían, en su mayoría, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (tan solo el 4,5% de los pacientes tenían fracción de eyección ventricular izquierda igual o menor a 35%).

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR COMPLICANDO AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La nueva información aparecida en los últimos años se refiere principalmente a dos aspectos: 1) el empleo de doble terapia frente al triple terapia antitrombótica en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente con síndromes coronarios agudos tras revascularización per-

cutánea con stents. 2) el papel de los nuevos anticoagulantes directos en este contexto.

Los pacientes con síndrome coronario agudo habitualmente requieren doble terapia antiplaquetaria. Si además presentan fibrilación auricular con indicación de anticoagulación oral, estaríamos ante lo que habitualmente se denomina triple terapia, lo que puede aumentar los riesgos hemorrágicos. Varios estudios, y en especial el estudio WOEST (21) ha mostrado que la doble terapia con antivitamina K y clopidogrel conllevan menos eventos hemorrágicos sin aumentar el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos. Por todo ello surge en estas guías como indicación IIa para la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo el empleo de doble terapia con clopidogrel o ticagrelor asociado a un fármaco antivitamina K, aunque también se considera aceptable (indicación IIa) la triple terapia siempre que se incluya el Clopidogrel.

Por otro lado, se recogen las evidencias en favor del rivaroxaban y dabigatran. El estudio PIONEER AF-PCI (22) demostró una menor tasa de hemorragia en los 2 grupos con rivaroxaban (antiplaquetario casi siempre el Clopidogrel asociado a 15 mg de rivaroxaban o rivaroxaban 2,5 mg Asociado a doble terapia antiplaquetaria) que en el grupo de antivitamina K junto con doble terapia antiplaquetaria. El estudio RE-DUAL PCI (23) demostró que la incidencia de hemorragias fue menor en los grupos de doble terapia que incluían el dabigatran junto a un antiplaquetario (clopidogrel o ticagrelor) que en el grupo de triple terapia incluyendo un fármaco antivitamina K. Como en ninguno de estos estudios se observan señales de mayor probabilidad de trombosis del stent, se recoge como recomendación de clase IIa el uso de doble terapia con rivaroxaban 15 mg diarios o dabigatran 150 mg cada 12 horas asociados a clopidogrel para el tratamiento de la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo en presencia de indicadores clínicos de riesgo arrítmico (CHAD2-VASC de 2 o más).

Finalmente destacar que se mantiene como indicación de clase I el uso de betabloqueantes intravenosos para control de frecuencia de la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo.

DETECCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE DISPOSITIVOS

Los dispositivos implantables, siempre que tengan un electrodo en aurícula, pueden detectar la presencia de ritmo de alta frecuencia en la aurícula, lo que habitualmente se corresponde con fibrilación auricular. Varios estudios han relacionado la presencia de estos ritmos rápidos auriculares con un mayor riesgo de eventos embólicos y/o ictus. La duración de estos ritmos rápidos auriculares o su densidad expresada como carga arrítmica también se relaciona con

el riesgo embólico de manera independiente al perfil de riesgo embólico por hallazgos clínicos (24). Sin embargo, aún no se han publicado estudios prospectivos y controlados que muestren la reducción del riesgo embólico mediante el tratamiento anticoagulante en base a los hallazgos de dispositivos implantados (25). Por todo ello, la única recomendación actual (que sin embargo es clase I) es que el hallazgo de ritmos rápidos auriculares en un dispositivo implantable debe hacernos poner en marcha estudios que intenten establecer si existe fibrilación auricular clínicamente relevante.

En realidad, la problemática deriva de la incertidumbre en el diagnóstico de fibrilación auricular en base a los registros del dispositivo, ya que si estos fueran del todo fiables establecerían el diagnóstico igual que el electrocardiograma, con todas sus consecuencias. Por tanto, tan importante como establecer relaciones entre la duración de los episodios de frecuencia rápida auricular y el riesgo embólico, sería relacionar mejor los registros de los dispositivos implantados con el electrocardiograma.

En los pacientes con ictus criptogénico la detección de fibrilación auricular tiene un interés capital pues transforma el diagnóstico de ictus criptogénico en un diagnóstico de fibrilación auricular embolígena. Y resulta obvio que la detección de fibrilación auricular paroxística asintomática depende de la duración de la monitorización. Por ello, desde hace tiempo se está propiciando la prolongación de la duración de la monitorización en estos pacientes. Sin embargo, hace relativamente poco que se ha demostrado mediante un estudio aleatorizado que los dispositivos implantables con monitorización continua son superiores a la actitud convencional de monitorización durante periodos de 1 a 7 días para la detección de fibrilación auricular en estos pacientes (26). Ante esta evidencia las guías asignan una indicación del tipo IIa al empleo de dispositivos implantables de diagnóstico en pacientes con ictus criptogénico en los que no se ha detectado fibrilación auricular mediante los sistemas de monitorización externa convencional. También las guías reconocen en su texto que están produciéndose avances significativos en los sistemas de monitorización externa

con transmisión a través de la telefonía convencional o mediante Wi-Fi con interpretación remota, de manera que ya hay evidencia de que mejoran la detección de fibrilación auricular (27), aunque aún no se han comparado con los dispositivos implantables y por tanto no se les reconoce una recomendación específica.

RELACIÓN ENTRE PÉRDIDA DE PESO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Una serie de publicaciones de un grupo australiano relacionan la pérdida de peso en sujetos con obesidad importante con una mejoría en los síntomas y patrón de la fibrilación auricular. Éstos estudios incluyen un estudio aleatorizado de intervención para pérdida de peso que demostró beneficios sobre la fibrilación auricular, si bien ésta se evalúa mediante un cuestionario, cuya objetividad es relativa, y el número de pacientes estudiado fue pequeño (28). Sin embargo, también han observado que el alcanzar una pérdida de peso superior al 10 % se asocia a una mejoría del patrón de fibrilación auricular así como su carga arritmica, aunque estos hallazgos proceden de un estudio observacional en el que no puede descartarse que los pacientes que pierden más peso sean aquellos más motivados en general para seguir el tratamiento y controlar otros factores de riesgo (29). Otro estudio observacional del mismo grupo detectó que la pérdida de peso se asoció a una mejor respuesta tras la ablación de fibrilación auricular (30). Sería deseable que estos resultados se vieran replicados por algún otro grupo. En todo caso las guías recogen esta información asignando una recomendación de clase I a que a los pacientes con obesidad se les recomiende pérdida de peso combinada con la modificación de los factores de riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jesús Almendral. Unidad de Electrofisiología (Sala de Electrofisiología). Hospital Madrid Montepríncipe. Avda Montepríncipe, 25. 28660 Boadilla del Monte- Madrid. Spain. Tel: (+34) 917089900 Ext 2710. Fax: (+34) 912110113. E-mail: almendral@secardiologia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-132.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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 Dec 2;64(21):e1-76.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
4. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29.
5. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972-9.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm J, Kirchhof P, ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist

- onist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-15077. 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.
8. Yao X, Tangri N, Gersh B, Sangaralingham L, Shah N, Nath K, Noseworthy P. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621-32
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
10. Holmes DR Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke Prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614-23.
11. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74.
12. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-55.
13. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSUREAF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.
14. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971.
15. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish Cardio-Version) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1187-92.14.
16. Garg A, Khunger M, Seicean S, et al. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *J Am Coll Cardiol EP*. 2016;2:487-94.
17. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
18. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016; 133:1637-44.
19. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-61.
20. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274.
21. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
22. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
23. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
24. 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.
25. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. 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.
26. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86.
27. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136: 1784-94.
28. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-60.
29. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159-69.
30. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-31.

PRESENTE Y FUTURO

PANEL DE EXPERTOS CIENTÍFICOS DE JACC

Deterioro cognitivo vascular y demencia

Panel de expertos científicos de JACC



Costantino Iadecola, MD,^a Marco Duering, MD,^b Vladimir Hachinski, MD,^c Anne Joutel, MD, PhD,^d
Sarah T. Pendlebury, PhD,^e Julie A. Schneider, MD,^f Martin Dichgans, MD^{b,g,h}

RESUMEN

El deterioro cognitivo asociado al envejecimiento ha pasado a ser uno de los principales retos de salud pública de nuestro tiempo. Aunque la enfermedad de Alzheimer es la principal causa de la demencia diagnosticada clínicamente en los países occidentales, el deterioro cognitivo de etiología vascular es la segunda causa más frecuente y es posible que sea la predominante en el Oriente Asiático. Además, las alteraciones de los vasos sanguíneos cerebrales grandes y pequeños, incluidos los que afectan a la microcirculación de la sustancia blanca subcortical, son factores clave que contribuyen a producir la expresión clínica de la disfunción cognitiva causada por otras patologías, incluida la enfermedad de Alzheimer. Este panel de expertos científicos presenta una evaluación crítica de la epidemiología, patogenia, neuropatología y neuroimagen del deterioro cognitivo vascular y de la demencia, así como de los abordajes diagnósticos y terapéuticos actuales. Se examinan también las cuestiones no resueltas para facilitar nuevos caminos a la investigación básica y clínica que puedan conducir a la atenuación de uno de los trastornos más devastadores. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3326-44) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

La demencia se caracteriza por un deterioro progresivo e imparable de la capacidad mental que compromete inevitablemente la vida independiente. El avance de la edad es el principal factor de riesgo, y dado el envejecimiento de la población mundial y la falta de tratamientos eficaces, se prevé que el número de individuos afectados, que se estimaba en 50 millones en todo el mundo en 2018, aumente al triple al llegar al 2050, con un

coste próximo a los 4 billones de dólares (1). La “epidemia de demencia” que se prevé ha espoleado a los líderes mundiales para elaborar planes nacionales destinados a abordar sus repercusiones socioeconómicas devastadoras (2) y para aumentar la financiación de la investigación dirigida a acelerar el desarrollo terapéutico (3).

Desde hace mucho tiempo se ha involucrado a las alteraciones de los vasos sanguíneos cerebrales en el

Del ^aFeil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, Nueva York, Nueva York; ^bInstitute for Stroke and Dementia Research (ISD), University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität LMU, Munich, Alemania; ^cDepartment of Clinical Neurological Sciences, Western University, London, Ontario, Canadá; ^dInstitute of Psychiatry and Neurosciences of Paris, INSERM U1266, Université Paris Descartes, París, Francia; ^eCentre for Prevention of Stroke and Dementia, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital and the University of Oxford, Oxford, Reino Unido; ^fRush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; ^gGerman Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE, Munich), Munich, Alemania; y el ^hMunich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Alemania. El Dr. Iadecola cuenta con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health R01-NS34179, R37-NS089323, R01-NS100447, R01-NS095441 y R01-NS/HL3785; y ha formado parte del Consejo Asesor Estratégico de Broadview Ventures. El Dr. Duering cuenta con el apoyo de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (UD 1626- 1-1) y la Alzheimer Forschung Initiative e.V. (16018CB). La Dra. Joutel cuenta con el apoyo de la Unión Europea (Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 SVDs@target en el marco del contrato de subvención número 666881) y de la Agencia Nacional de Investigación de Francia (ANR- 16-RHUS-0004). La Dra. Pendlebury cuenta con el apoyo del NIHR Oxford Biomedical Research Centre. La Dra. Schneider cuenta con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health R01AG10161, R01AG042210, UH2NS100599, R01AG017917, RF1AG015819 y R01AG034374; y ha sido consultora de AVID Radiopharmaceuticals. El Dr. Dichgans cuenta con el apoyo de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (EXC 2145 SyNergy, CRC1123 B3, DI 722/13-1); el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (contratos de subvención número 666881 [SVDs@target] y número 667375 [CoSTREAM]), y del Centro de Enfermedades Neurodegenerativas de Alemania (DZNE; DEMDAS-2).

Original recibido el 21 de enero de 2019; original revisado recibido el 9 de marzo de 2019, aceptado el 23 de abril de 2019.



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

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AAC = angiopatía amiloide cerebral
AVD = actividades de la vida diaria
BHE = barrera hematoencefálica
DCL = deterioro cognitivo leve
DCV = deterioro cognitivo vascular
DPI = demencia pos-ictus
DVa = demencia vascular
DVaIS = demencia vascular isquémica subcortical
EA = enfermedad de Alzheimer
FSC = flujo sanguíneo cerebral
HSB = hiperintensidades de sustancia blanca
MEC = matriz extracelular
MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*
NO = óxido nítrico

deterioro cognitivo asociado a la edad. Alois Alzheimer, conocido sobre todo por ser quien identificó el trastorno que actualmente denominamos enfermedad de Alzheimer (EA), propuso y fue un gran defensor del concepto de que la demencia de los ancianos se debía a una insuficiencia cerebrovascular (4). La idea era que el endurecimiento de las arterias causaba un deterioro de la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales de relajarse y ajustar el aporte de sangre a las necesidades metabólicas del cerebro, lo cual causaba una hipoperfusión, muerte neuronal y demencia. Este punto de vista fue el que predominó hasta bien entrada la década de 1970, en que las mediciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) pusieron de manifiesto que los vasos sanguíneos cerebrales eran capaces de aumentar dicho FSC en individuos con un deterioro cognitivo (5), lo cual

planteó dudas respecto a la hipótesis predominante de una parálisis vascular global e insuficiencia vascular. Aproximadamente al mismo tiempo se introdujo el concepto de demencia multiinfarto, que proponía que la enfermedad cerebrovascular causa demencia a través de múltiples infartos cerebrales (6), y ello resultó ser un argumento más en contra del concepto de isquemia global. El concepto de demencia multiinfarto implicaba que si los ictus son prevenibles, también debe serlo el deterioro cognitivo debido a infartos cerebrales, lo cual sugería que algunas demencias podrían ser tratadas o evitadas. Posteriormente se consideró que el término demencia vascular (DVa) era demasiado restrictivo, y no incluía el espectro completo de alteraciones cognitivas causadas por factores vasculares, y se propuso la denominación de deterioro cognitivo vascular (DCV) (7) que luego fue ampliamente adoptado (8). La forma más grave de DCV es la DVa.

Con los avances del conocimiento de la patología molecular de la EA en la década de 1990 (9), el término demencia pasó a ser sinónimo de EA, y se subestimó la repercusión cognitiva de las alteraciones anatomopatológicas vasculares en comparación con la de las alteraciones anatomopatológicas neurodegenerativas (por ejemplo, placas de amiloide y ovillos neurofibrilares). Más recientemente, una gran cantidad de observaciones epidemiológicas, clinicopatológicas y de ciencias básicas han conducido a una reevaluación del papel que desempeñan los factores vasculares en el deterioro cognitivo (10) y han identificado la disfunción y el daño vascular como componentes críticos de la fisiopatología de la demencia a una edad avanzada, incluida la EA (11). Esta revisión proporciona una evaluación actual del papel de los factores vasculares en la salud cognitiva y en sus manifestaciones clínicas, epidemiología, patogenia, correlaciones en las exploraciones de imagen y neuropatología.

PUNTOS CLAVE

- La demencia asociada a la edad está aumentando de manera alarmante a nivel mundial, y se estima que afectará a 150 millones de personas al llegar al año 2050.
- Las alteraciones cerebrovasculares son una causa importante de demencia, pero son responsables también en la EA.
- Han surgido nuevas perspectivas en la patogenia, la prevención y el diagnóstico, pero no se dispone aún de tratamientos.
- El mantenimiento de la salud vascular y la preservación de la función cerebral pueden atenuar las repercusiones de la demencia en la salud pública.

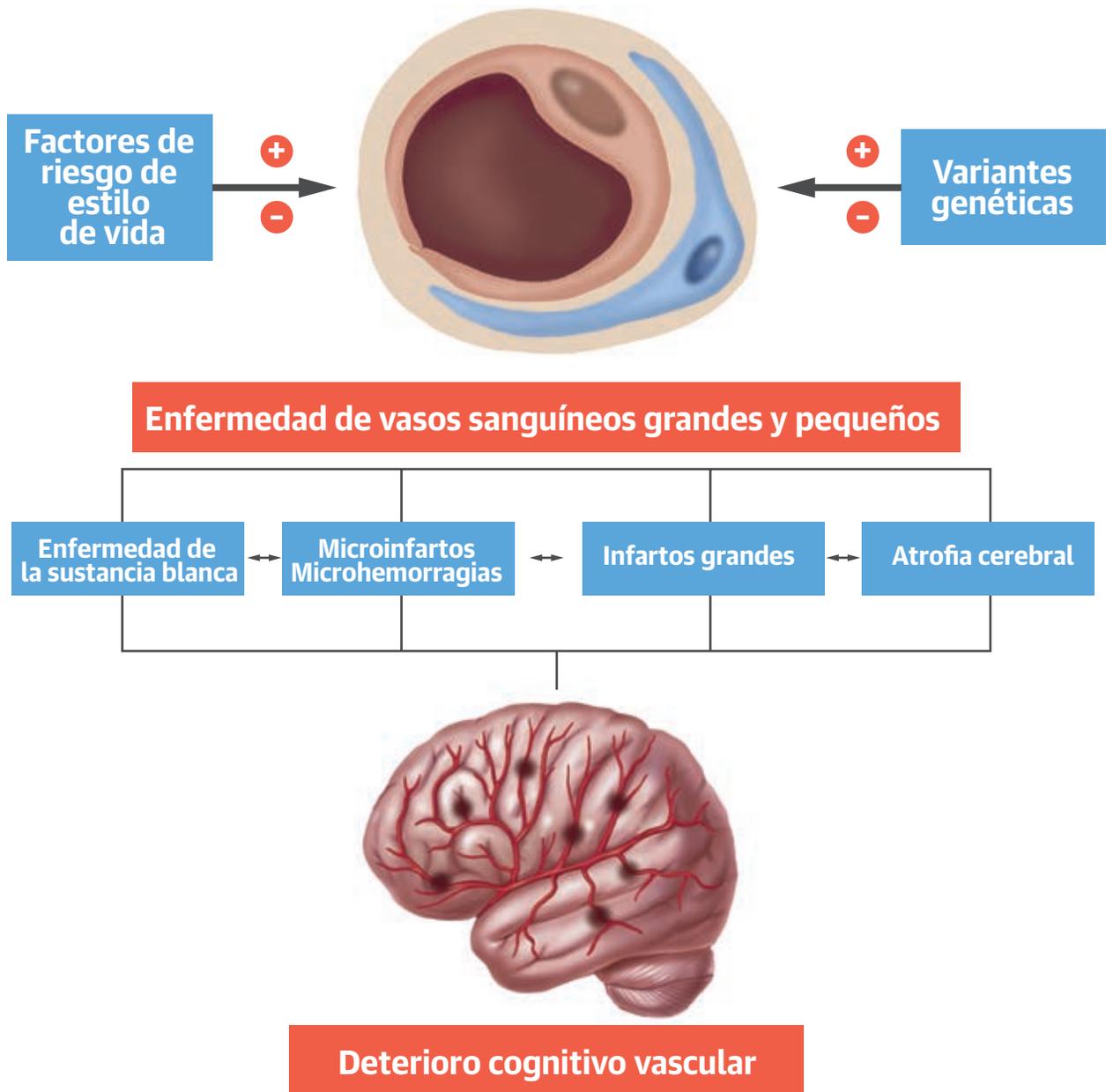
También se examina el estado actual de la prevención y el tratamiento, así como los retos y oportunidades existentes para la investigación futura y los avances clínicos (**ilustración central**).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se entiende por demencia una reducción de la capacidad mental de una gravedad suficiente para interferir en la vida cotidiana. La guía *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study* (VICCCS), recientemente publicada define el DCV mayor (DVa) como la presencia de déficits clínicamente importantes en al menos 1 dominio cognitivo, que sean de gravedad suficiente como para causar una alteración grave de actividades (instrumentales) de la vida diaria (12). El segundo requisito para establecer la presencia de un DCV leve o un DCV mayor (DVa) es la existencia de signos de enfermedad cerebrovascular en pruebas de imagen (**tabla 1**). Esta nueva definición se basó en las declaraciones de consenso de la *American Heart Association* y la *American Stroke Association* (8) y del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Canadian Stroke Network* (13) y es coherente con la terminología actualizada del DSM-V, que diferencia entre trastornos neurocognitivos mayores y menores.

CLASIFICACIÓN. Según el VICCCS, la DVa puede clasificarse en 4 subtipos principales: 1) demencia post-ictus (DPI), que se define como una demencia que se manifiesta en un plazo de 6 meses después de un ictus; 2) demencia vascular isquémica subcortical (DVaIS); 3) demencia multiinfarto (cortical); y 4) demencia mixta (**figura 1**) (12). Por convención, en los pacientes con signos de diversas patologías (por ejemplo, vascular y EA) se asigna

ILUSTRACIÓN CENTRAL Deterioro cognitivo vascular y demencia



Iadecola, C. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3326-44.

Los factores de riesgo y el estilo de vida, así como las variantes genéticas, pueden fomentar (+) o prevenir (-) el daño de los vasos sanguíneos cerebrales grandes y pequeños, lo cual conduce, a su vez, a las alteraciones neuropatológicas que dan lugar al deterioro cognitivo vascular.

también una especificación de la presunta causa predominante de la demencia (por ejemplo, DVa-EA o EA-DVa) (figura 1). Para un diagnóstico de DVa o DCV leve, la nueva guía VICCCS requiere generalmente una resonancia magnética (RM) y la presencia de signos de lesiones vasculares que correspondan a uno de los subtipos diagnósticos principales (tabla 1).

DOMINIOS COGNITIVOS AFECTADOS Y EVALUACIÓN CLÍNICA. El perfil y la evolución temporal de los déficits cognitivos en el DCV menor y la DVa son variables. El deterioro cognitivo puede aparecer de forma gradual, escalonada o una combinación de ambas cosas. Los criterios diagnósticos actuales han dejado de exigir la presencia de un deterioro de la memoria, que es más característico

TABLA 1 Guía VICCCS para la DVa

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> El examen clínico, neuropsicológico y de imagen debe seguir lo indicado en la guía del <i>National Institute of Neurological Disorders</i> y de la <i>Canadian Ictus Network</i>. Los dominios básicos para la evaluación cognitiva deben incluir los de función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visoespacial. Definición del DCV mayor (DVa): déficits clínicamente significativos de gravedad suficiente en al menos 1 dominio cognitivo (los déficits deben estar presentes en múltiples dominios) y alteración grave de las AIVD/AVD (independientemente de las secuelas motoras/sensitivas del evento vascular). Los pacientes a los que se ha asignado un diagnóstico de DCV mayor (DVa) se subclasifican en función de la patología subyacente según corresponda (figura 1). Se utilizan los términos "probable" y "posible" para definir la evidencia disponible. La RM es el "patrón de referencia" necesario para el diagnóstico clínico del DCV. El DCV leve probable o el DCV mayor (DVa) probable es la categoría diagnóstica apropiada si la única exploración de imagen de que se dispone es la tomografía computarizada. La demencia post-ictus se define como un deterioro cognitivo inmediato y/o tardío que se inicia en un plazo de 6 meses tras un ictus y que no revierte. Exclusiones del diagnóstico: abuso/dependencia de drogas/alcohol en los últimos 3 meses cuando se ha diagnosticado un deterioro o delirium. |
| <p>Se muestran aquí los elementos clave de la guía. Puede consultarse una explicación más detallada en el texto y en Skrobot et al. (12).</p> <p>AVD = actividades de la vida diaria; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria; DCV = deterioro cognitivo vascular; DVa = demencia vascular; RM = resonancia magnética; VICCCS = <i>Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study</i>.</p> |

de la EA (12, 13). Una observación frecuente en los pacientes con lesiones cerebrales vasculares son los deterioros en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento. Las funciones ejecutivas incluyen diversos procesos para la iniciación, planificación, toma de decisiones, generación de hipótesis, flexibilidad cognitiva y capacidad de juicio. Otra observación frecuente en los pacientes con DCV son los déficits en el recuerdo tardío de listas de palabras o de contenido visual (14).

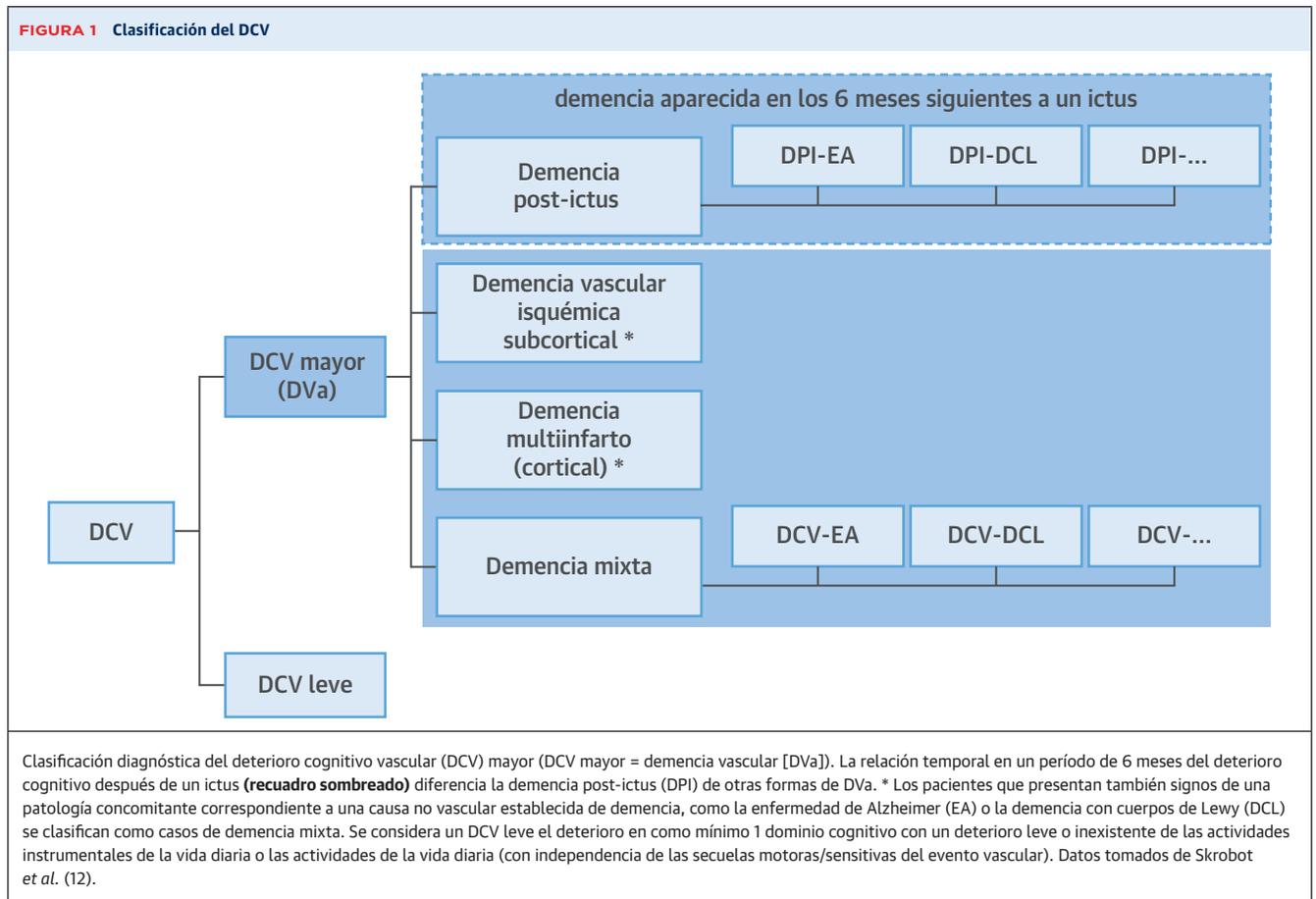
En la práctica clínica, la evaluación cognitiva debe incluir los 5 dominios básicos siguientes: función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visoespacial (12). La información relativa a otros dominios, como el aprendizaje, la función cognitiva social y la neuropsiquiatría, puede ser útil para delimitar el síndrome cognitivo, pero no es necesaria para el diagnóstico de una DVa. Los 5 dominios básicos se abordan en los protocolos de "60 minutos" y de "30 minutos" propuestos por las normas de armonización del DCV de los *National Institute of Neurological Disorders* y la *Stroke-Canadian Stroke Network* (13). Estos protocolos son ampliamente utilizados y tienen el respaldo de la guía VICCCS (12).

En ciertos contextos, las pruebas cognitivas detalladas no son viables ni relevantes, por ejemplo, en los pacientes con una depresión grave, demencia grave o ictus agudo. En tales circunstancias, una prueba cognitiva breve mediante un instrumento de detección validado proporcio-

na una primera valoración general y sirve de referencia para futuros exámenes. Las pruebas detalladas pueden retrasarse entonces, en general durante 3 a 6 meses, si ello es apropiado clínicamente. Un instrumento apropiado para las pruebas de detección cognitivas en pacientes con enfermedad vascular es la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), una prueba de 1 página con 30 puntos que puede aplicarse en alrededor de 10 minutos. La MoCA incluye ítems sobre todos los dominios básicos antes mencionados; está disponible en múltiples idiomas; y ha sido validada en múltiples contextos, incluido el del ictus (15). Una puntuación MoCA baja en la fase aguda después de un ictus predice varios resultados adversos a largo plazo, incluido el deterioro cognitivo, y ello respalda el uso ordinario de la MoCA en los pacientes con ictus (16). Sin embargo, existen obstáculos para las pruebas cognitivas en el período inmediato post-ictus, incluso con el empleo de instrumentos de detección (17). Hasta un 20% de los pacientes con ictus hospitalizados presentan un estado confusional (*delirium*), que se caracteriza por una reducción de la atención y una alteración del nivel de conciencia o un pensamiento desorganizado, que aparecen a lo largo de un corto período de tiempo y fluctúan a lo largo del día (18). Los instrumentos de evaluación del *delirium* son la escala de valoración del delirium y el método de evaluación de la confusión (18). Otro problema diagnóstico existente en el DCV es la afasia, ya que interfiere en la realización de las pruebas cognitivas. Sin embargo, si hay una evidencia documentada de una función cognitiva normal antes del evento vascular que ha causado la afasia, puede establecerse un diagnóstico de "DCV probable". Los instrumentos para la evaluación del estado cognitivo premórbido son el *Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly* (19) y el *AD8 Screening Interview* (20), a los que debe responder la persona informadora.

En las exploraciones de neuroimagen de la DVa se evaluarían las siguientes medidas básicas (12, 13): 1) la atrofia cerebral que incluye estimaciones de la atrofia general, el tamaño de los ventrículos y la atrofia del lóbulo temporal medial; 2) las hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) mediante el empleo de escalas semicuantitativas; 3) el infarto (número, tamaño estratificado en infartos grandes [> 1 cm] y pequeños [3 a 10 mm] y localización); y 4) la hemorragia (número, tamaño estratificado en hemorragias grandes [> 1 cm] y pequeñas [< 1 cm] y localización) (véase también el apartado de Exploraciones de imagen). Pueden añadirse otras medidas adicionales, como las lecturas volumétricas de las HSB y los infartos, pero no son necesarias para el diagnóstico clínico.

DVa HEREDITARIA. El descubrimiento de familias con una demencia hereditaria asociada a una enfermedad de



vasos pequeños (EVP) cerebrales ha hecho avanzar el conocimiento existente sobre DVa y en especial sobre la DVaIS. Es de destacar que los estudios realizados en pacientes con una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés), una EVP hereditaria causada por mutaciones en el gen *NOTCH3*, han delimitado el perfil cognitivo de la DVaIS pura (21), los mecanismos cognitivos de la apatía (una manifestación clínicamente importante de la DVaIS) (22), las correlaciones de neuroimagen del DCV (revisado por Dichgans y Leys [23] en el texto siguiente), el papel de los modificadores de la enfermedad y los factores de resistencia a ella (24) y la respuesta terapéutica a las intervenciones farmacológicas (25).

EPIDEMIOLOGÍA

La demencia muestra una notable asociación con la edad, y en los individuos más jóvenes está relacionada con frecuencia con trastornos genéticos. La incidencia y la prevalencia de la demencia aumentan exponencialmente a partir de la edad ~75 años en los países desarrollados (1). Sin embargo, las cifras de prevalencia e incidencia de

la demencia por cualquier causa, específicas de cada edad, han disminuido en las últimas décadas, debido en parte a las mejoras en la educación, las condiciones de vida y la asistencia sanitaria (26). La prevalencia del deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia está también notablemente ligada a la edad, y el trastorno es más frecuente que la demencia en los ancianos de menor edad, mientras que la demencia es proporcionalmente superior en los de edad más avanzada (27).

Generalmente se considera que la DVa es la segunda causa más frecuente de demencia en una fase avanzada de la vida en las poblaciones caucásicas, si bien puede constituir la causa más común en el Oriente Asiático y hay pocos datos relativos a otros grupos étnicos (28, 29). Sin embargo, son pocos los datos epidemiológicos recientes sobre los subtipos de demencia, debido en parte a las dificultades de clasificación: es frecuente que haya alteraciones anatomopatológicas mixtas neurodegenerativas y cerebrovasculares y, de hecho, esto se da en la mayoría de los individuos ancianos de mayor edad (> 75 años) que fallecen por demencia (30) (véase también el apartado de Neuropatología). Dada la falta de estimaciones contemporáneas de base poblacional, hay pocos datos sobre los cambios que se producen en la pre-

valencia de la DVa a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ha sugerido que la reducción de la prevalencia e incidencia de la demencia observada en los varones en mayor medida que en las mujeres en el Reino Unido, junto con la disminución de las tasas de eventos vasculares, está relacionada con una reducción que ha afectado específicamente a la contribución vascular a la demencia. La prevalencia del DCV es incierta, pero constituye un factor de riesgo para la progresión de la demencia y también para la mortalidad (31).

DEMENCIA DESPUÉS DEL ICTUS. En términos generales, alrededor de 1 de cada 10 pacientes presenta demencia antes del ictus, y 1 de cada 10 desarrolla una demencia de nueva aparición en el primer año siguiente al primer ictus sufrido, con un riesgo inferior a partir de entonces (32). Sin embargo, las tasas presentan diferencias considerables en función de las características clínicas y hay asociaciones escalonadas notables con la gravedad del ictus: la prevalencia de la demencia previa al evento es ~20% en el ictus grave (NIHSS > 10) frente a un valor de tan solo ~5% en el AIT; y se produce una aparición de demencia en el periodo de 1 año tras el evento en más de una tercera parte de los ictus graves (NIHSS > 10) en comparación con tan solo un 8% de los ictus de carácter menor (NIHSS < 3) y un 5% de los AIT (33). En comparación con la tasa existente en la población de base, la demencia se adelanta en ~ 25 años para el ictus grave, en comparación con ~ 4 años para el ictus de carácter menor y ~ 2 años para el AIT (33).

El riesgo de DCL aumenta también después del ictus (34) y el AIT (35), con una aceleración de la tasa de deterioro cognitivo en comparación con las tasas previas al ictus y un mayor deterioro agudo de la capacidad cognitiva global en los individuos afroamericanos, en los varones y después de un ictus cardioembólico o de una arteria grande (36, 37). Puede producirse un deterioro cognitivo transitorio (~ 30% de los AIT/ictus menores) (38) o un delirium manifiesto (~ 25% de los ictus hospitalizados) (18) y muchos pacientes presentan una mejoría después del evento. Las trayectorias cognitivas de los diversos pacientes son heterogéneas y difíciles de predecir, pero una mejoría inicial puede ir seguida de un deterioro cognitivo a más largo plazo, sobre todo en los pacientes de mayor edad con un estado cognitivo inicial inferior, lo cual sugiere que estos cambios transitorios pueden ser un marcador de la fragilidad cognitiva y la falta de reserva cognitiva (38).

FACTORES DE RIESGO. Los factores de riesgo para la demencia se solapan con los del ictus, lo cual respalda el concepto de una susceptibilidad común, tal como ha sugerido también la relación epidemiológica existente entre estos 2 trastornos (33) (figura 2). El factor de riesgo claramente predominante para la demencia por cual-

quier causa es el avance de la edad (26, 28, 29, 33). Otros factores de riesgo no modificables son el sexo femenino, aunque la relación con la DVa es menos clara y hay datos recientes que sugieren una ausencia de asociación como mínimo en la situación post-ictus (33). Los factores genéticos pueden desempeñar también un papel, pero aparte de ciertos trastornos minoritarios como el CADASIL, se conocen pocos genes de riesgo específicos (39). La apolipoproteína E4 es un factor de riesgo potente para la EA, sobre todo en las mujeres, pero la relación con la DVa y la DPI es menos clara y requiere un mayor estudio (39).

Los factores de riesgo modificables pueden dividirse en factores protectores y factores que aumentan el riesgo de demencia (40). Entre los factores protectores se encuentran los marcadores de un aumento de la reserva cognitiva (resistencia frente al cambio asociado a la edad y a la enfermedad) que incluyen el nivel superior de educación/CI, la ocupación, las redes sociales y la actividad cognitiva y física (41). Se ha sugerido que la dieta mediterránea reduce el riesgo de deterioro cognitivo, pero no hay datos específicos sobre la DVa (8).

Hay una evidencia clara que relaciona la hipertensión a una edad media de la vida y la diabetes con la demencia vascular y la demencia de Alzheimer, aunque es posible que muchos de los estudios hayan incluido casos de patología mixta (8, 40). De hecho, la diabetes parece aumentar principalmente la carga de patología cerebrovascular, pero no la frecuencia de la patología de Alzheimer (42). La relación entre la hipertensión a una edad avanzada y la demencia no está clara, y parece no tener relación con la DPI como mínimo hasta los 5 años de seguimiento, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes (33). Hay algunas evidencias que indican la existencia de una relación entre el colesterol y la obesidad a una edad media de la vida y la demencia a una edad posterior (8, 40). El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de deterioro cognitivo, si bien las relaciones entre el consumo de tabaco y específicamente la DVa no están claras (8, 40). La depresión a una edad avanzada constituye un factor de riesgo sobre todo para la DVa y es posible que tenga una alteración anatomopatológica vascular subyacente (43).

La enfermedad cerebrovascular, tanto sintomática como asintomática, es un factor de riesgo potente para la DVa. El riesgo de demencia post-ictus depende de la edad y la carga/ubicación (gravedad, ictus previo/recidiva, disfasia) de la lesión del ictus, junto con los marcadores premórbidos de la vulnerabilidad/reserva cerebral (nivel de estudios, dependencia premórbida, gravedad de la leucoaraiosis), la puntuación cognitiva inicial y la diabetes (32, 33, 44). El riesgo de demencia después de un AIT es, pues, bajo si no hay otros marcadores de vulnerabilidad/reserva reducida (33). El ictus hemorrágico puede comportar un riesgo de demencia ligeramente superior al del ictus isquémico para ictus de una gravedad similar

FIGURA 2 Factores de riesgo para la demencia

| | | Demencia vascular | Demencia post-ictus | Demencia no especificada | Demencia de Alzheimer |
|--|--------------------------------------|---|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ■ Ausencia de asociación ■ Evidencia insuficiente ■ Evidencia contradictoria ■ Evidencia establecida | | | |
| Factores de riesgo no modificables | edad | | | | |
| | sexo | | | | |
| | factores genéticos (ApoE) | | | | |
| Factores de estilo de vida | nivel de estudios | | | | |
| | tabaquismo | | | | |
| | dieta | | | | |
| | homocisteína | | | | |
| | actividad física | | | | |
| | obesidad, IMC | | | | |
| | actividad cognitiva | | | | |
| Factores de riesgo fisiológicos | hipertensión a edad media de la vida | | | | |
| | hipertensión a edad avanzada | | | | |
| | hiperglucemia, diabetes | | | | |
| | lípidos, dislipidemia | | | | |
| | inflamación | | | | |
| | fragilidad | | | | |
| | ictus | | | | |
| Enfermedad vascular clínica concomitante | enfermedad coronaria | | | | |
| | fibrilación auricular | | | | |
| | enfermedad arterial periférica | | | | |
| | enfermedad renal crónica | | | | |
| | bajo gasto cardiaco | | | | |
| | depresión | | | | |

Factores de riesgo para la demencia vascular, la demencia pos-ictus, la demencia de etiología no especificada (demencia no especificada) y la demencia de Alzheimer. Datos tomados de Dichgans y Leys (23) y de Pendlebury *et al.* (134). Obsérvese que la evidencia genética y epidemiológica reciente indica que la EA constituye un factor de riesgo para el ictus (135).

(33), y los riesgos son superiores en los casos de hemorragia superficial/lobular en comparación con los de hemorragia profunda, debido a las asociaciones con la angiopatía amiloide cerebral (AAC) (44). Entre los demás presuntos factores de riesgo para la DVa que posiblemente sean modificables se encuentra la inflamación sistémica (45).

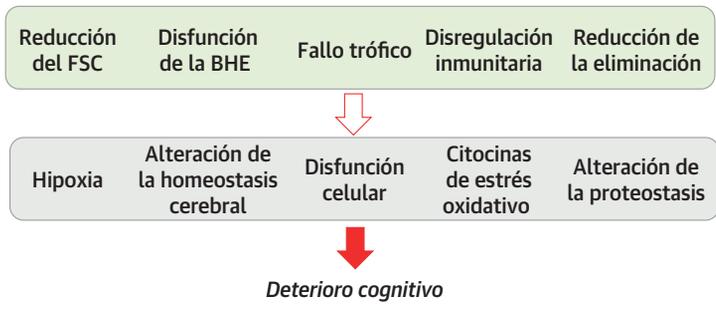
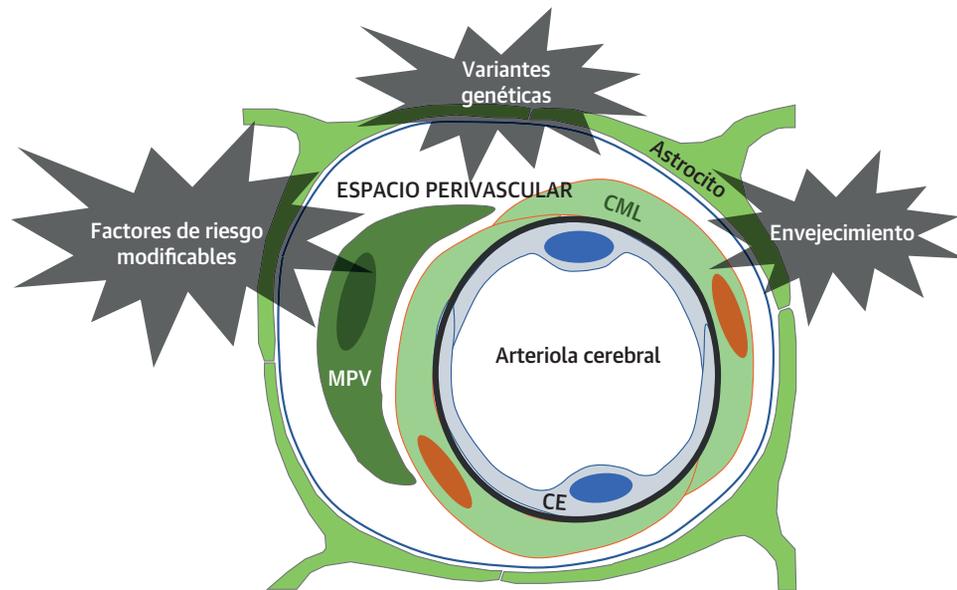
PATOGENIA

Las células cerebrovasculares están estrechamente relacionadas con las células cerebrales y su interacción desempeña un papel crucial en el desarrollo, mantenimiento y función del cerebro, tanto en la salud como en la enfermedad. El concepto de unidad neurovascular resalta la relación especial existente entre las células cerebrales y

los vasos sanguíneos, sus interacciones funcionales y la reacción coordinada ante la lesión (figura 3) (11). Examinaremos aquí, brevemente, los aspectos clave de la estructura neurovascular, su función y la patogenia de interés para el DCV.

ANATOMÍA DE LA RED CEREBROVASCULAR. El cerebro es irrigado por una red vascular que va “de fuera a dentro”. Procedentes de las arterias cerebrales grandes que transcurren por la superficie cerebral, las arterias de la piamadre forman una red muy anastomótica y se adentran en el parénquima cerebral (arterias penetrantes). En la base del encéfalo, los vasos penetrantes proceden directamente del polígono de Willis y sus ramas proximales, y ascienden para irrigar los ganglios basales. A diferencia de los vasos de la piamadre y los capilares, las arterias penetrantes tienen pocas ramas colaterales, por

FIGURA 3 Patogenia de la disfunción neurovascular en el deterioro cognitivo vascular



Los factores de riesgo modificables (hipertensión, factores de estilo de vida, etcétera), los factores genéticos (ApoE, etcétera) y el envejecimiento deterioran funciones clave de la unidad neurovascular y conducen a alteraciones de la función cerebral que subyacen en el deterioro cognitivo. Obsérvese que la unidad neurovascular interviene no solo en la regulación del flujo, sino también en otras funciones vitales que son esenciales para el mantenimiento de la salud cerebral. BHE = barrera hematoencefálica; CE = célula endotelial; CML = célula de músculo liso; FSC = flujo sanguíneo cerebral; MPV = macrófago perivascular.

lo que la oclusión de un solo vaso basta para causar lesiones isquémicas pequeñas (infartos lacunares) (46). Además, la sustancia blanca (SB) subcortical profunda, irrigada por arterias penetrantes largas en las que se predice la existencia de una presión de perfusión baja, se considera especialmente vulnerable a la insuficiencia hemodinámica (11).

Las arterias penetrantes están rodeadas de espacios perivascuales (espacios de Virchow-Robin) que pueden constituir una vía de drenaje conectada a los linfáticos meníngeos que salen del cráneo (47). Los espacios perivascuales albergan varios tipos de células, como los macrófagos perivascuales, los fibroblastos y otras células (48, 49). A medida que las arteriolas se convierten en capilares, las membranas basales vasculares y gliales se fusionan y desaparece el espacio perivascular.

En los capilares, una tercera parte de la superficie endotelial está cubierta por pericitos, y ambos tipos de células están envueltas por una cobertura astrocitaria que cubre alrededor de dos tercios del perímetro capilar (50). Los capilares son una localización principal de la barrera hematoencefálica (BHE), que se caracteriza por: 1) uniones estrechas que sellan las células endoteliales adyacentes; 2) una tasa baja de transporte de las vesículas endoteliales (transcitosis); y 3) un inmenso repertorio de transportadores moleculares bidireccionales que regula el intercambio molecular entre la sangre y el cerebro (51).

FSC Y SU REGULACIÓN. El FSC está bajo un control exquisito para que satisfaga las demandas en continuo cambio de las células cerebrales y para que haga frente a las fluctuaciones de la presión arterial durante el día. Las células endoteliales son un regulador importante del tono vasomotor, principalmente a través de la liberación de moléculas vasoactivas, como el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador (52).

Se denomina autorregulación del FSC a la capacidad de las arterias y arteriolas de dilatarse o contraerse cuando disminuye o aumenta, respectivamente, la presión intravascular, con objeto de mantener un FSC relativamente constante dentro de todo un rango de valores de presión arterial sistémica (normalmente de 60 a 150 mm Hg) (53). La propiedad de las células de músculo liso de contraerse en respuesta a un aumento de la presión transmural (tono miógeno) desempeña un papel importante en este mecanismo (53).

La hiperemia funcional sirve para equiparar el aporte de FSC a las necesidades de energía del cerebro y para eliminar los desechos metabólicos, con lo que se mantiene la homeostasis metabólica del cerebro. Dado que el cerebro carece de reservas de energía, los aumentos de la demanda de energía inducidos por la actividad neuronal se satisfacen aumentando el aporte de oxígeno y glucosa

a través del flujo sanguíneo (11). La base celular y molecular de la hiperemia funcional no se ha esclarecido por completo, pero comportan la intervención de mecanismos de señalización complejos entre las neuronas, la glía y las células vasculares a todos los niveles del árbol cerebrovascular (11).

MECANISMOS PATOGENÉTICOS QUE SUBYACEN EN EL DCV.

Desde hace mucho tiempo se ha involucrado a la hipoperfusión crónica en la patogenia del DCV. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que se haya demostrado que las reducciones crónicas del FSC producen una lesión de la SB, infartos lacunares, hemorragias, atrofia cerebral y un deterioro de la memoria en los roedores. Algunos de estos procesos son acentuados por la ApoE4 (54, 55). En el ser humano, se ha documentado una hipoperfusión cerebral en varios estudios transversales, tanto en la EVP esporádica como en la genética, con un menor flujo sanguíneo global, en la sustancia gris y en la SB. Sin embargo, continúa sin estar claro si la reducción del FSC es un factor causal o un reflejo de la reducción de las demandas metabólicas y si intervienen también en ello otros aspectos de la función neurovascular (**figura 3**). De hecho, los estudios longitudinales produjeron resultados contradictorios respecto a si el FSC bajo en la situación inicial en la SB de aspecto normal precede a la aparición de nuevas hiperintensidades de la SB (56). Además, la asociación entre la reducción del FSC y las HSB es más débil cuando se tiene en cuenta la edad o el diagnóstico de demencia (56).

Los estudios experimentales han puesto ampliamente de manifiesto que la hipertensión y el envejecimiento, 2 factores de riesgo importantes para la DVa y la EVP, tienen una profunda repercusión en la estructura de la pared vascular y en la regulación del FSC (57, 58). En estudios recientes realizados en el ser humano con el empleo de BOLD o RM con marcaje de *spin* arterial se ha obtenido una evidencia concluyente que indica que la reactividad cerebrovascular está alterada en los pacientes con una EVP (59, 60). Además, un reciente estudio posmórtem realizado en pacientes con DVa puso de manifiesto que la dilatación arteriolar dependiente del endotelio se reducía de forma significativa en las arteriolas penetrantes en la SB (61). Sin embargo, no se ha establecido todavía una relación causal entre la disfunción hemodinámica microvascular y el daño tisular.

Cada vez es mayor la evidencia que respalda la existencia de una relación entre la mayor pulsatilidad en las arterias intracraneales grandes y la EVP (62). El envejecimiento y la hipertensión se asocian a una pérdida de la elasticidad de las paredes arteriales y a una rigidez vascular (63), pero no se ha establecido todavía la forma en la que estos factores pueden contribuir a producir la disfunción y el daño cerebrales. Se han propuesto como po-

sibles mecanismos la pérdida de la autorregulación que causa una reducción del FSC, un daño microvascular por estrés hidrodinámico y un aumento del depósito de amiloide β (64).

La BHE limita la entrada de componentes del plasma que pueden ser neurotóxicos, como el fibrinógeno, y de células hemáticas en el cerebro (65, 66). Varios modelos animales de la hipertensión o el envejecimiento se asocian a un aumento de la permeabilidad de la BHE, una pérdida neuronal y una degeneración de la SB (58). La hipoperfusión crónica tiene el potencial de fomentar las fugas en la BHE (55), y la permeabilidad de la BHE puede aumentar en el ser humano en presencia de una EVP o una DVa (67), así como en la EA (68). Se ha propuesto que el ensanchamiento de los espacios perivasculares, que es una característica distintiva de la EVP, refleja la disfunción de la eliminación del líquido, lo cual puede conducir a una acumulación de productos de desecho nocivos que tienen la capacidad de causar un daño en el cerebro (69) (figura 3).

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES. Los factores principales de riesgo vascular conducen a una disfunción y daño endoteliales que, a su vez, pueden dar lugar a una disfunción neurovascular, un aumento de la permeabilidad de la BHE y una trombosis microvascular. Una consecuencia clave de la disfunción endotelial es la reducción de la biodisponibilidad de NO (70). Por ejemplo, las especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS) eliminan el NO o inhiben la síntesis de NO mediante la inactivación de cofactores críticos (10). Por el contrario, la fosforilación inhibitoria de la NO sintasa endotelial por la acción de la Rho cinasa inhibe el NO endotelial y conduce a un deterioro cognitivo (11, 71). Se ha involucrado a las ROS producidas por la NADPH oxidasa con contenido de NOX2, a través del receptor de angiotensina II de tipo 1, en la disfunción endotelial y en el deterioro cognitivo en un modelo de hipertensión crónica (72). En este modelo, la principal fuente celular de ROS se ha localizado recientemente en los macrófagos perivasculares (72). Las células endoteliales disfuncionales pueden secretar también factores tóxicos que bloquean la diferenciación oligodendroglial, causando con ello un deterioro de la mielinización, que es esencial para la integridad de la SB (56). Además, las células endoteliales pueden sufrir alteraciones proteómicas nocivas con el envejecimiento. Por ejemplo, la regulación de aumento de la esfingomielinasa ácida derivada de las células endoteliales del cerebro, una enzima metabolizadora clave de los esfingolípidos, contribuye a producir la alteración de la BHE asociada a la edad a través de la transcitosis mediada por cavéolas (73).

Además de la degeneración celular del músculo liso, la pérdida o disfunción de los pericitos ha surgido reciente-

mente como probable factor clave que contribuye a producir las lesiones cerebrales. Diversos estudios sugieren que la cobertura pericitaria disminuye con la edad en los roedores, los monos y el ser humano (74). No obstante, no disponemos aún de información fiable sobre la integridad de los pericitos en la DVa. La pérdida de pericitos se asocia a una degradación temprana de la BHE, una reducción de la hiperemia funcional, una hipoperfusión cerebral e hipoxia, que conducen en última instancia a un daño prominente en la SB, una pérdida neuronal y déficits cognitivos (75).

El matrixoma microvascular, que es el conjunto de proteínas que constituyen la matriz extracelular (MEC) así como las proteínas asociadas a la MEC, es otro factor contribuyente emergente. Los estudios genéticos han revelado que la mayor parte de formas monogénicas de las EVP son causadas por mutaciones en genes que contienen el código correspondiente a las proteínas del matrixoma (76). Además, la alteración patológica de la MEC vascular, es decir, una elevación anormal del inhibidor tisular de la metaloproteína-3, se ha relacionado con un defecto de tipo canalopatía que subyace en la disfunción cerebrovascular en un modelo de CADASIL en el ratón (77). Las células perivasculares, aunque aún exploradas, son candidatos atractivos como causa de los cambios en la MEC.

NEUROPATOLOGÍA

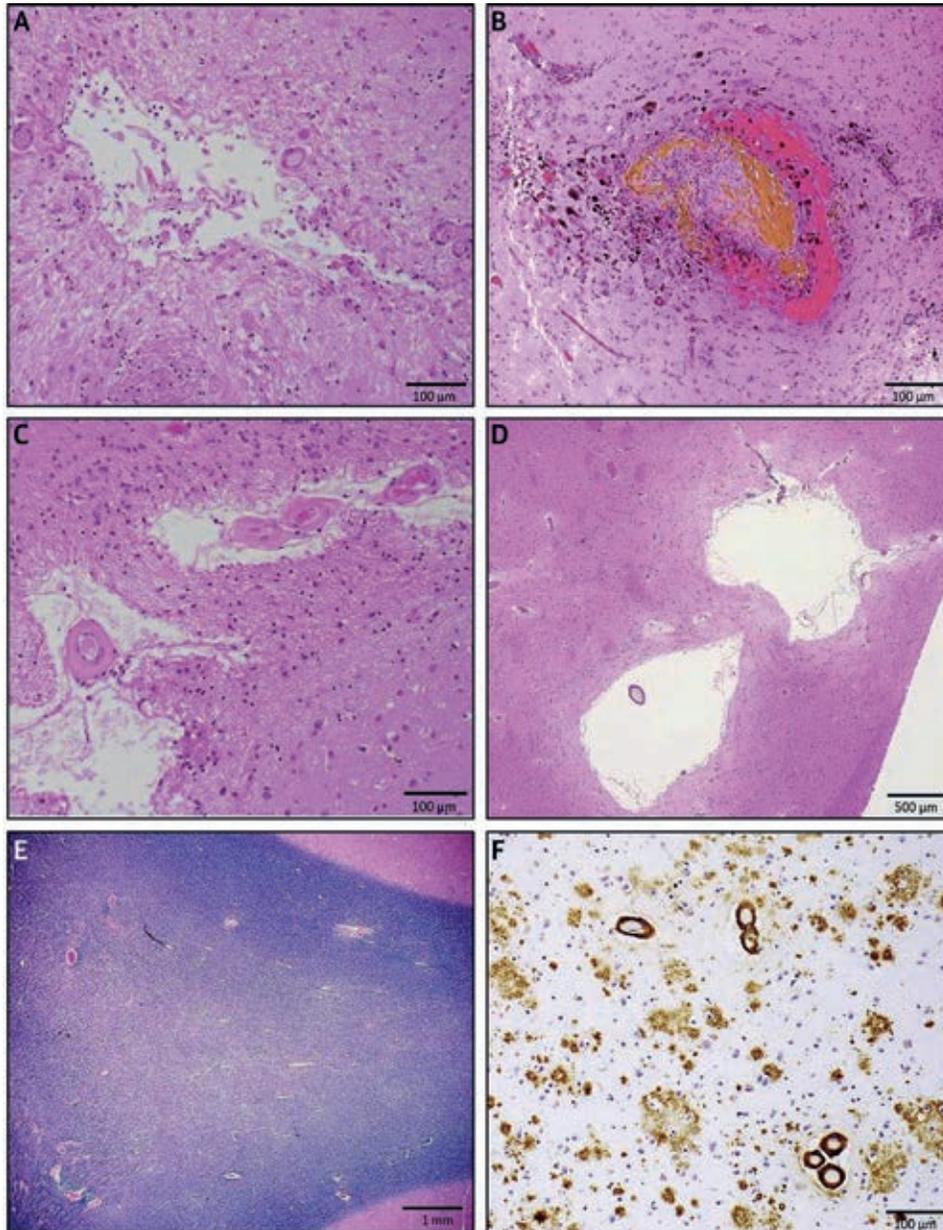
La neuropatología de la DVa es heterogénea y compleja. Los substratos neuropatológicos más ampliamente reconocidos son los infartos, las hemorragias y la lesión cerebral isquémica global. La lesión de la SB, incluida la desmielinización con o sin pérdida axónica es también frecuente en las personas con DVa, pero no es específica y puede darse también en el contexto de una demencia neurodegenerativa, por ejemplo en la EA. De igual modo, la atrofia cortical y la esclerosis del hipocampo pueden estar relacionadas con la lesión cerebral hipóxica tanto focal como difusa, pero tampoco son específicas de la DVa y se observan también en enfermedades neurodegenerativas. La patogenia de la lesión del tejido vascular incluye etiologías sistémicas, cardíacas y, la mayor parte de las veces, cerebrovasculares primarias. Entre estas últimas se encuentran tanto la EVP como la enfermedad de vasos grandes; ambas son muy frecuentes cuando se produce un envejecimiento cerebral y contribuyen de manera importante a causar la demencia, incluida tanto la DVa como la EA (78).

ENFERMEDAD DE VASO PEQUEÑO. El término EVP es un paraguas bajo el que se agrupan diversos signos anatomopatológicos, como los infartos pequeños, los infartos microscópicos, las microhemorragias, la arterio-

losclerosis, la aterosclerosis intracraneal y la AAC (figura 4). Los espacios perivculares agrandados y la palidez de la SB son también características anatomopatológicas importantes y frecuentes en la EVP. La EVP tiene una prevalencia elevada cuando se produce el envejeci-

miento del cerebro. Los infartos están presentes en alrededor del 50% de las personas de edad más avanzada (90 años) y la mayoría de esos infartos son infartos macroscópicos pequeños o microinfartos (véase el texto que sigue) (79, 80). A diferencia de lo que ocurre en otras

FIGURA 4 Neuropatología del DCV



Alteraciones anatomopatológicas en la enfermedad de pequeños vasos: (A) infarto microscópico crónico en el núcleo caudado anterior con tinción de hematoxilina y eosina; (B) microhemorragia alrededor de un vaso sanguíneo cortical dañado en el lóbulo temporal con tinción de hematoxilina y eosina; (C) arteriosclerosis en los ganglios basales con tinción de hematoxilina y eosina; (D) agrandamiento de los espacios perivculares con tinción de hematoxilina y eosina; (E) palidez de la sustancia blanca en el territorio de drenaje posterior con tinción de azul Luxol acidorresistente y hematoxilina; y (F) angiopatía amiloide y alteraciones anatomopatológicas de enfermedad de Alzheimer en la corteza frontal media (inmunohistoquímica con anticuerpo anti-amiloide β 4G8).

patologías asociadas a la edad (por ejemplo, EA y cuerpos de Lewy (81, 82)), los infartos continúan aumentando en los grupos de edad más avanzada (82). En la mayor parte de las personas, estos infartos pequeños no se diagnostican en vida (79). Tanto la arteriolosclerosis, como la aterosclerosis intracraneal y la AAC aumentan la probabilidad de que haya infartos pequeños, por ejemplo los infartos lacunares, microinfartos y hemorragias (83, 84). Tiene interés señalar que la arteriolosclerosis y la AAC aumentan también las probabilidades de demencia en las personas ancianas, aun después de aplicar un ajuste respecto a los infartos y las hemorragias (78). Esto implica que no hay un grado de lesión tisular subumbral sin infarto que se asocie a un deterioro cognitivo. Algunas de estas lesiones tisulares pueden adoptar la forma de alteraciones de la SB y atrofia cortical que se observan en las exploraciones de imagen (véase el apartado Diagnóstico por la imagen). Los espacios perivasculares agrandados, que se observan tanto en los estudios de neuropatología como en los de diagnóstico por la imagen, aportan también una evidencia de la presencia de una EVP y se han asociado al envejecimiento, la hipertensión, la enfermedad cerebrovascular y el deterioro cognitivo (69).

INFARTOS PEQUEÑOS Y MICROSCÓPICOS. Cada vez es más evidente que los infartos pequeños y microscópicos desempeñan un papel clave en la DVa y en otros síndromes de demencia, sobre todo en la demencia de las personas ancianas (79, 85). Los infartos microscópicos son infartos que no se aprecian en un examen anatomopatológico macroscópico, pero sí se observan microscópicamente, mientras que los infartos macroscópicos son visibles a simple vista. Esta definición difiere notablemente de la utilizada en los estudios de diagnóstico por la imagen, que consideran microscópicos cualquier infarto de un tamaño <3 mm. Algunos estudios sugieren un efecto importante de la presencia de múltiples infartos corticales pequeños y microscópicos en la función cognitiva (85, 86), aunque se ha observado también una relación de los infartos lacunares subcorticales con el deterioro cognitivo (87). Dado que el número, tamaño y ubicación de los infartos, además de las patologías coexistentes, y la resistencia clínica son factores importantes en la expresión de la patología, resulta difícil determinar, desde una perspectiva anatomopatológica, si alguna combinación específica de signos anatomopatológicos de EVP da lugar a una demencia de tipo vascular, mixto o de Alzheimer.

INFARTOS GRANDES. Los infartos grandes o quísticos (habitualmente de >10 a 15 mm de diámetro máximo) están relacionados a menudo con una aterosclerosis de vasos grandes intra o extracraneales o con una cardiopatía. Tanto el tamaño como la ubicación de los infartos son importantes por lo que respecta a la aparición de una demencia. Naturalmente, los infartos de mayor tamaño se

identifican clínicamente con mayor frecuencia en forma de ictus y comportan un riesgo de DPI. La DPI puede manifestarse clínicamente en forma de una DVa, una demencia mixta o una EA. La confirmación del diagnóstico de DVa “pura” requiere una verificación en la autopsia, dado que es muy frecuente que haya una EA u otras patologías neurodegenerativas no detectadas.

MICROHEMORRAGIAS Y OTRAS HEMORRAGIAS. Es bien sabido que la AAC se asocia a hemorragias lobulares y a una EVP sin amiloide vascular, por ejemplo en la hipertensión, con hemorragias en los ganglios basales. Sin embargo, estas macrohemorragias son menos frecuentes que las hemorragias de menor tamaño, es decir, microhemorragias, y la siderosis superficial cortical, debida a una hemorragia subaracnoidea focal, que se observan con frecuencia en la AAC. Aunque pueden observarse microhemorragias y una siderosis superficial en muestras anatomopatológicas, las exploraciones de imagen son mejores para la detección general de estas lesiones. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que las microhemorragias se asocian a otros signos de EVP; son más frecuentes en los individuos con un deterioro cognitivo; y pueden predecir un empeoramiento de la función cognitiva (88, 89). El número, la ubicación, el tamaño y las patologías coexistentes pueden aumentar la probabilidad de un deterioro cognitivo.

SOLAPAMIENTO CON LA PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVA. Aunque la DVa está presente en alrededor del 10% de las personas ancianas con demencia, es más frecuente que la enfermedad cerebrovascular y la lesión isquémica coexistan con las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer y de otros trastornos neurodegenerativos, como los cuerpos de Lewy que se observan en la enfermedad de Parkinson y en la demencia con cuerpos de Lewy, y la TDP-43, una proteína de unión del ADN-ARN a la que se ha involucrado en la esclerosis lateral amiotrófica y en la demencia frontotemporal (80, 90). De hecho, varios estudios anatomopatológicos grandes han puesto de manifiesto que la demencia mixta o de etiología múltiple es el tipo más frecuente de demencia en el envejecimiento (80, 90). Además, estos estudios han mostrado que la patología vascular explica alrededor de una tercera parte del total de casos de demencia (30). Los estudios realizados han indicado también que para cualquier nivel de alteración anatomopatológica de EA, la presencia de infartos macroscópicos, microinfartos, aterosclerosis, arteriolosclerosis y/o AAC aumenta la probabilidad de que una persona presente un síndrome de demencia (78). Además de tener un efecto aditivo al de las patologías neurodegenerativas, algunos estudios sugieren que las patologías específicas de la enfermedad vascular promueven la presencia de patologías neurodegenerativas. Por ejemplo, algunos estudios, aunque no todos ellos,

han indicado que la aterosclerosis cerebral se asocia a un aumento del depósito de amiloide en el cerebro envejecido (91, 92). Más recientemente, algunos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre la arteriosclerosis y la patología de TDP-43 asociada a la edad (93, 94). En cambio, en las personas con alteraciones anatomopatológicas de EA, se observan reducciones bien identificadas de la perfusión, alteraciones de la barrera hematoencefálica y alteraciones de la unidad neurovascular, incluidos los pericitos (11, 51, 68).

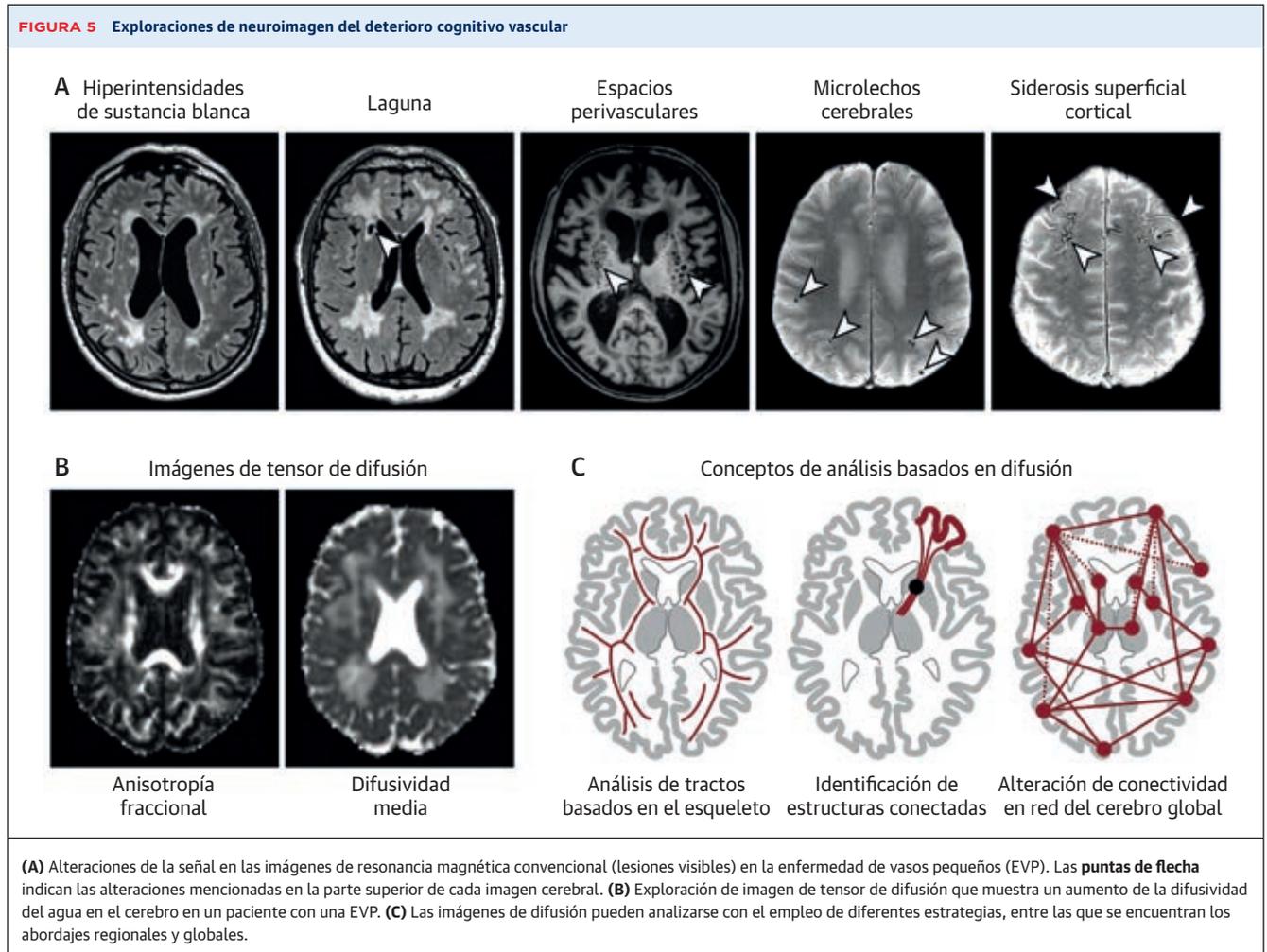
DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

La neuroimagen tiene una importancia crucial en el diagnóstico y el tratamiento del DCV. Aunque los infartos grandes, las alteraciones amplias de la SB o la atrofia avanzada pueden visualizarse en la tomografía computarizada, la RM es muy apropiada para visualizar y cuantificar las alteraciones cerebrales asociadas a la EVP (95), y se comentarán en detalle las observaciones que se obtienen con esa modalidad de diagnóstico por la imagen.

ANOMALÍAS DE LA SUSTANCIA BLANCA Y LA SUSTANCIA GRIS EN LAS EXPLORACIONES DE IMAGEN EN LA EVP.

La visualización directa de los vasos penetrantes pequeños en la RM continúa siendo difícil, sobre todo con las intensidades de campo habitualmente utilizadas. Aunque la RM de campo ultraalto con 7 T (o superior) tiene un potencial de caracterizar los vasos pequeños tanto en su estructura como en su función (96, 97), la mayor parte de las manifestaciones de neuroimagen detectadas por la RM son alteraciones del parénquima que se cree que aparecen como consecuencia de la patología de vasos sanguíneos pequeños. Se ha presentado una visión general del amplio espectro de las lesiones asociadas a la EVP junto con una terminología de consenso a través de la iniciativa STRIVE (*Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging*) (95).

Las manifestaciones subcorticales más frecuentes en las exploraciones de imagen son las HSB y las lagunas de presunto origen vascular (**figura 5**). Las manifestaciones hemorrágicas de la EVP incluyen microhemorragias, hemorragias intracraneales más grandes, hemorragias



subaracnoideas focales y siderosis superficial cortical. Esta última está estrechamente ligada a la AAC y tiene trascendencia pronóstica (98).

Tal como se ha comentado en el apartado de Neuropatología, se ha observado que el agrandamiento de los espacios perivasculares y la atrofia cerebral son características distintivas de la EVP en las exploraciones de imagen. Puede observarse una pérdida de volumen tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris, lo cual resalta nuevamente que la EVP no es una enfermedad tan solo subcortical, sino también cortical (99). En cambio, la presencia de atrofia cerebral en la EVP pone de manifiesto que los marcadores de imagen de la EVP no son específicos, ya que la pérdida de volumen cerebral es principalmente una característica distintiva de las enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad no hay ninguna modalidad de diagnóstico por la imagen específica ni ningún marcador molecular en técnicas de imagen (por ejemplo, ligandos en la PET) que permita diferenciar de manera fiable la lesión vascular de la patología neurodegenerativa.

CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA Y LA PROGRESIÓN DE LA EVP. Se ha propuesto el empleo de mediciones cuantitativas de las anomalías de la EVP en las exploraciones de imagen como marcadores de la carga y la progresión de la enfermedad, en estudios transversales y longitudinales, así como en ensayos clínicos. No obstante, la cuantificación de la EVP resulta difícil. La evaluación visual adolece de una baja fiabilidad interevaluadores, y la medición volumétrica de las HSB es laboriosa y muestra una asociación tan solo débil con los déficits clínicos (100).

Se han hecho avances importantes de cara a una evaluación totalmente automática de la carga y la progresión de la EVP con el empleo de técnicas de imagen de difusión, que cuantifican el movimiento de las moléculas de agua en el tejido cerebral. La movilidad del agua está aumentada en los pacientes con EVP, incluso en regiones cerebrales que tienen un aspecto normal en las exploraciones de RM convencionales, y las técnicas de imagen de tensor de difusión se han venido utilizando de manera creciente para cuantificar esas alteraciones (figura 5). Los factores contribuyentes probables son el aumento del contenido de agua extracelular y la alteración de la estructura de las fibras de SB (101). Aunque estas alteraciones pueden no ser específicas de la enfermedad, los parámetros de difusión han resultado informativos como marcadores del riesgo. En comparación con los marcadores tradicionales, como las lesiones o el volumen cerebral, muestran una asociación más intensa con los déficits clínicos y con la progresión de la EVP (102). Las técnicas avanzadas de posprocesado, como el análisis basado en el esqueleto (figura 5) y el análisis de histograma,

permiten realizar una cuantificación fiable de un modo totalmente automático (103).

NEURODEGENERACIÓN SECUNDARIA DESPUÉS DE INFARTOS AGUDOS. Algunos estudios recientes han llamado la atención respecto a los efectos remotos de las lesiones subcorticales. En estudios transversales se ha puesto de manifiesto una asociación entre el grado de lesiones subcorticales y el grosor de la corteza (104). En estudios prospectivos se observó una asociación entre la incidencia de lesiones corticales y el adelgazamiento de la corteza específicamente en regiones corticales conectadas, identificadas mediante tractografía basada en difusión (figura 5) (105). Estos estudios identifican la neurodegeneración secundaria como origen de la atrofia cortical en la EVP, y ello proporciona una posible diana para futuras intervenciones (106).

CONECTIVIDAD Y DEGRADACIÓN DE LA RED. Las exploraciones de neuroimagen han aportado una evidencia *in vivo* que indica que el DCV puede ser un trastorno de la red cerebral. Aunque la evaluación de la conectividad funcional en la EVP mediante la RM funcional en estado de reposo se ve dificultada por la baja reproducibilidad de la técnica (107), la conectividad estructural puede determinarse de manera fiable con el empleo de técnicas de imagen de difusión, tractografía de todo el cerebro y construcción de redes (figura 5). El análisis de teoría de grafos permite cuantificar las propiedades de las redes estructurales, y algunos análisis recientes han mostrado que la alteración de la estructura de la red puede explicar razonablemente bien la asociación entre las lesiones de neuroimagen de la EVP y los déficits cognitivos (108). Concretamente, se observó que la organización anormal de los denominados clubs ricos, un conjunto de regiones sumamente interconectadas dentro de la red cerebral, contribuye a producir el deterioro cognitivo (109). Tal como se ha señalado para la neurodegeneración secundaria, estas observaciones han hecho que la atención se centrara en las lesiones focales a las alteraciones más generalizadas existentes en la EVP y el DCV (99).

TRATAMIENTO

La evidencia obtenida en ensayos controlados y aleatorizados (ECA) respecto a que las intervenciones destinadas a controlar los factores de riesgo vascular reduzcan el riesgo de aparición de una demencia o un deterioro cognitivo es limitada (23, 40, 110, 111). En el ensayo SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe*), una reducción de la presión arterial (PA) de 8,3/3,8 mm Hg se asoció a una reducción con una significación marginal del riesgo de demencia (112). En otros varios ensayos no se pudo demostrar un efecto beneficioso de la reducción de la PA en cuanto al riesgo de demencia o la función cogni-

tiva (40, 111). Sin embargo, el estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) MIND recientemente publicado observó que una reducción intensiva de la PA hasta un valor < 120 mm Hg en comparación con un objetivo de < 140 mm Hg, reduce el riesgo tanto de DCL como del criterio de valoración combinado de DCL o demencia en individuos adultos con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular pero sin diabetes y sin antecedentes de ictus (113). Tiene interés señalar que la reducción intensiva de la PA se asoció también a un aumento inferior de las HSB en la RM cerebral (113). En el estudio PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) el tratamiento activo en pacientes con enfermedad cerebrovascular redujo el riesgo de deterioro cognitivo en un 19% (114). Sin embargo, no hay ninguna evidencia obtenida en ensayos de prevención secundaria del ictus que indique que la reducción de la PA reduzca el riesgo de incidencia de demencia (115). De igual modo, no hay evidencias que indiquen que el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes reduzca el riesgo de demencia o deterioro cognitivo (42). Sin embargo, el beneficio aportado por el control de la glucemia en múltiples órganos diana está suficientemente documentado como para recomendar el control de este factor de riesgo. En el *Heart Protection Study* y en el ensayo PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), el tratamiento con estatinas no tuvo efecto alguno en la incidencia de demencia ni en el deterioro cognitivo (116, 117). Sin embargo, es importante señalar que ninguno de los ensayos enumerados utilizó la función cognitiva como criterio principal de valoración. Además en muchos ensayos se reclutó a sujetos que tienen un riesgo bajo de demencia y hubo una duración corta del tratamiento, un seguimiento corto y un número elevado de abandonos, lo cual implica un posible sesgo debido a que estos abandonos fueran diferentes en los grupos (40).

Los estudios de observación sugieren el empleo de los factores de estilo de vida como dianas para la prevención de la demencia. En el estudio FABS (*Fitness for the Aging Brain Study*), un programa de actividad física de 6 meses de duración en individuos adultos con un deterioro subjetivo de la memoria produjo una mejora modesta de la función cognitiva durante el seguimiento (marco de referencia temporal de 18 meses) (118). En cambio, en el estudio LIFE (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders*) no se observaron mejoras de la función cognitiva global ni de la de dominios específicos con un programa de actividad física moderada-intensa de 24 meses, en comparación con un programa de educación sanitaria, en adultos sedentarios de edad avanzada (119). De igual modo, en el ensayo DAPA (*Dementia and Physical Activity*), que se llevó a cabo en pacientes con demencia leve a moderada, no se observó un efecto beneficioso de un programa de entrenamiento de ejercicio aerobio y

de resistencia, de intensidad moderada a alta, en lo relativo al deterioro cognitivo (120).

Los datos de estudios de observación sugieren también que dejar de fumar reduce el riesgo de demencia, incluido el de DVa (121). Sin embargo, no hay estudios de intervención en los que se haya examinado el efecto de dejar de fumar o de la reducción de peso, otro factor de estilo de vida modificable (40, 111), en el deterioro cognitivo. Aunque un nivel de estudios bajo se asocia al riesgo de demencia, no hay ninguna evidencia que indique un efecto beneficioso de la educación ni de intervenciones cognitivas estructuradas en la progresión de la enfermedad (23, 40).

En el ensayo PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) se observó un efecto beneficioso con una dieta mediterránea con suplementos de aceite de oliva o frutos secos en la función cognitiva en voluntarios ancianos cognitivamente normales, tras un seguimiento de 4 años (122). Sin embargo, este estudio fue retirado y republicado más tarde debido a problemas metodológicos que plantearon dudas respecto a la validez de los resultados (123). La adherencia a una dieta mediterránea formó parte también del estudio FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), en el que se asignó aleatoriamente a los participantes una intervención de múltiples componentes (supervisión del riesgo vascular, ejercicio, asesoramiento nutricional, entrenamiento cognitivo) o un asesoramiento general sobre la salud. Los pacientes del grupo de intervención presentaron mejoras modestas de las puntuaciones cognitivas (124). Sin embargo, otros 2 ensayos no mostraron beneficio alguno en la función cognitiva con una intervención dirigida a múltiples dominios (125, 126). Además, no hubo un efecto beneficioso en la función cognitiva con los suplementos de 3 ácidos grasos poliinsaturados, en personas ancianas que referían pérdida de memoria (126).

La anticoagulación oral puede preservar la función cognitiva en los pacientes con fibrilación auricular (FA). En un análisis retrospectivo de datos de registro de 440.106 pacientes suecos con un diagnóstico hospitalario de FA, se observó que la anticoagulación oral en la situación inicial reducía el riesgo de aparición de demencia en un 29%. Los pacientes que recibieron tratamiento durante como mínimo un 80% del período de observación tuvieron un riesgo de demencia un 48% inferior al de los pacientes no tratados con anticoagulantes orales (127). Esta observación respalda el concepto general de que las estrategias para la prevención del ictus debieran ser eficaces también para prevenir la demencia.

Teniendo en cuenta los datos antes mencionados, la *American Heart Association* y la *American Stroke Association* recomiendan verificar el estado de salud con la escala *Life's simple 7* (no fumar, actividad física del

nivel establecido en los objetivos, alimentación saludable que se atenga a los niveles establecidos actualmente en las guías, índice de masa corporal $< 25 \text{ kg/m}^2$, presión arterial $< 120/80 \text{ mm Hg}$, colesterol total $< 200 \text{ mg/dl}$ y glucemia en ayunas $< 100 \text{ mg/dl}$ para mantener una salud cerebral óptima (111), y aportan recomendaciones específicas sobre el control de los factores de riesgo (8, 111).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO. Las estrategias para el tratamiento sintomático de la DVa incluyen la prescripción de inhibidores de colinesterasa (galantamina, donepezilo, rivastigmina); el antagonista de N-metil-D-aspartato, memantina; y diversas medicinas chinas (25, 128-130). En los ECA, tanto los inhibidores de colinesterasa como la memantina han mostrado efectos beneficiosos pequeños en la capacidad cognitiva. Sin embargo, con la excepción del donepezilo, no se han observado efectos beneficiosos en la escala de impresión global del clínico *Clinicians' Global Impression of Change* ni en las escalas conductuales y funcionales, lo cual plantea dudas acerca del uso de los inhibidores de colinesterasa y la memantina en la DVa (128). No obstante, algunas guías y declaraciones de expertos recomiendan que se considere la posible conveniencia de administrar donepezilo para potenciar la función cognitiva en la DVa (8). Los planes de tratamiento para la DVa deben abordar, además, comorbilidades como los síntomas conductuales y psicológicos, el apoyo a los pacientes y los cuidadores, y el aumento al máximo de la independencia del paciente (23).

MARCADORES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD. Los ensayos de prevención y tratamiento de la DVa/DCV han estimulado el interés por marcadores biológicos que puedan ser útiles como medidas adicionales del resultado y faciliten la diferenciación del DCV respecto a otras causas de deterioro cognitivo. Entre los marcadores propuestos hay medidas cuantitativas y semicuantitativas de las HSB en la RM cerebral (95, 131), puntuaciones combinadas de la carga de lesiones cerebrales vasculares (132) y parámetros derivados de las técnicas de imagen de tensor de difusión (103). En ausencia de marcadores en sangre circulante o en el LCR que sean específicos para el DCV, los análisis de líquidos biológicos tienen una utilidad limitada para el seguimiento o el diagnóstico de la enfermedad, pero pueden ser útiles para descartar otras causas de demencia, y lo mismo puede decirse de las técnicas de imagen de PET.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La evidencia examinada en los apartados anteriores resalta el papel crucial de la función neurovascular en el mantenimiento de la salud cerebral y la importante contribución de las causas vasculares a la demencia asociada a la edad. El renovado interés por las causas vasculares

de la disfunción cognitiva ha conducido a varios avances. Se han elaborado nuevos criterios de clasificación para el DCV y la DVa basados en criterios clínicos y criterios de diagnóstico por la imagen, y se han introducido herramientas más prácticas para evaluar los déficits cognitivos. También se han hecho avances en cuanto a la patogenia del DCV y la DVa, que han aportado nuevos matices en el conocimiento de los factores patogénicos que convergen en la microcirculación cerebral, especialmente en la SB, para inducir la aparición de una disfunción cognitiva. Aunque las investigaciones neuropatológicas han revelado una multiplicidad, que no se había apreciado anteriormente, en las lesiones cerebrales que subyacen en el DCV y la DVa y la frecuente coexistencia con una patología neurodegenerativa, los avances en las técnicas de imagen cerebrales brindan ahora la posibilidad de detectar esas lesiones *in vivo* y de evaluar y cuantificar su efecto sobre la estructura y la función cerebrales.

A pesar de estos avances, continúan existiendo varias lagunas en el conocimiento:

- La epidemiología del deterioro cognitivo causado por factores vasculares no se conoce tan bien como la de otras formas de demencia. La mayor parte de los estudios se han centrado en la demencia inespecífica, y la información existente sobre la incidencia y la prevalencia del DCV y la DVa es incompleta. Continúa sin haberse establecido qué resultado dan los nuevos sistemas de clasificación del DCV en la práctica clínica y si pueden usarse en estudios epidemiológicos del DCV, sobre todo cuando se aplican a nivel poblacional. Además, sería importante elaborar modelos o puntuaciones de riesgo para la predicción del riesgo de demencia en pacientes individuales. A este respecto, el uso de nuevas herramientas de diagnóstico por la imagen puede ser útil para la predicción del riesgo.
- Es necesario un conocimiento más profundo de la patogenia del DCV y la DVa para desarrollar nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Para ello, serían necesarios modelos animales que permitan reflejar mejor la enfermedad humana, con objeto de obtener una nueva perspectiva sobre el mecanismo de acción, desarrollar biomarcadores y poner a prueba los tratamientos. La mayor parte de las investigaciones se han centrado en el efecto de la reducción del FSC sobre la capacidad cognitiva. Sin embargo, deberá explorarse con mayor profundidad el efecto cognitivo de otros aspectos de la función neurovascular, en especial la función endotelial y la proteostasis (figura 3).
- Existe también una urgente necesidad de biomarcadores fiables para un diagnóstico temprano y un seguimiento de la progresión de la enfermedad. Aunque la disfunción global de la BHE puede ser un marcador temprano de la enfermedad (59), serían necesarios

estudios longitudinales lo suficientemente grandes como para evitar posibles factores de confusión, con objeto de conocer mejor la contribución de las fugas de la BHE a la lesión cerebral, y definir su papel como biomarcador.

- Los avances realizados en el tratamiento del DCV y la DVa han sido limitados, y no disponemos de tratamientos modificadores de la enfermedad. A diferencia de la gran cantidad de investigación realizada en el desarrollo terapéutico para la EA, los trabajos de descubrimiento de fármacos para el DCV/DVa existentes son limitados. Es necesario un intenso esfuerzo de la comunidad científica dedicada a las ciencias básicas para identificar dianas abordables farmacológicamente, basadas en las vías patogénicas identificadas en modelos animales. Estas dianas tendrían que traducirse luego en tratamientos a evaluar mediante ensayos clínicos. Teniendo en cuenta el frecuente solapamiento existente entre las patologías del DCV y de la EA, estos trabajos están ciertamente justificados, ya que aportarían un beneficio en ambos trastornos.
- La evidencia que indica que el control de los factores de riesgo influye en la evolución clínica de la enfermedad es insuficiente. Serían necesarios ensayos de prevención con una potencia estadística suficiente, con un tratamiento y un seguimiento más prolongados que: 1) tengan en cuenta las dificultades metodológicas que deben afrontar los ensayos de la capacidad cognitiva y 2) se acompañen de criterios de valoración indirectos, como los de las técnicas de imagen cerebrales. Estos ensayos son viables pero requeri-

rían el empleo de una cantidad considerable de recursos.

- Tal como se ha resaltado en el apartado de Neuropatología, la mayor parte del deterioro cognitivo de los ancianos tiene su origen en patologías múltiples, en las que el componente vascular es en la actualidad el único tratable y prevenible. Además, la demencia y el ictus tienen en común unos mismos factores de riesgo, y la presencia de un ictus aumenta al doble la probabilidad de presentar demencia. De hecho, una disminución de la incidencia del ictus se asocia a un descenso concomitante de la demencia (véase el apartado de Epidemiología), lo cual justifica un esfuerzo concentrado para la prevención conjunta del ictus y la demencia que ha sido avalado por todas las organizaciones principales dedicadas al cerebro, el ictus y la demencia (133).
- A falta de tratamientos modificadores de la enfermedad, las medidas destinadas a prevenir la enfermedad cerebrovascular y fomentar la salud cerebral son las únicas opciones viables de que actualmente disponemos para contener la rápida expansión de la carga que supone una de las enfermedades más problemáticas que afectan a la población mundial de una edad cada vez más avanzada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Constantino Iadecola, Feil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, 407 East 61st Street, New York, New York, 10065, Estados Unidos. Correo electrónico: coi2001@med.cornell.edu. Twitter: @WeillCornell.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer's Report 2018. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>. Accessed May 7, 2019.
2. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. 2017. Available at: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/. Accessed May 7, 2019.
3. IADRP. International Alzheimer's Disease Research Portfolio. 2018. Available at: <https://iadrp.nia.nih.gov/>. Accessed May 7, 2019.
4. Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP. Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci* 1995;132:4-10.
5. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-7.
6. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multifactorial dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
7. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43:2159-60. author reply 2160-1.
8. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
9. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
10. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-60.
11. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017;96:17-42.
12. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 2018;14: 280-92.
13. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006;37:2220-41.
14. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-8.
15. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke* 2012;43:464-9.
16. Zietemann V, Georgakis MK, Dondaine T, et al. Early MoCA predicts long-term cognitive and functional outcome and mortality after stroke. *Neurology* 2018;91:e1838-50.
17. Pendlebury ST, Klaus SP, Thomson RJ, et al. Methodological factors in determining risk of dementia after transient ischemic attack and stroke: (III) applicability of cognitive tests. *Stroke* 2015; 46:3067-73.
18. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology* 2011;76:993-9.

19. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994;24:145-53.
20. Koski L, Xie H, Konsztowicz S, Tetteh R. French-English cross-linguistic comparison and diagnostic impact of the AD-8 dementia screening questionnaire in a geriatric assessment clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:265-74.
21. Peters N, Opherk C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:2078-85.
22. Le Heron C, Manohar S, Plant O, et al. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain* 2018;141:3193-210.
23. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res* 2017;120:573-91.
24. Chabriat H, Herve D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke* 2016;47:4-11.
25. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-8.
26. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;13:327-39.
27. De Ronchi D, Palmer K, Poggiosi P, et al. The combined effect of age, education, and stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:266-73.
28. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728-33.
29. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Dis Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:54-9.
30. Power MC, Mormino E, Soldan A, et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Ann Neurol* 2018;84:10-22.
31. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-6.
32. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8: 1006-18.
33. Pendlebury ST, Chen PJ, Welch SJ, et al., for the Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol* 2019;18:248-58.
34. Sexton E, McLoughlin A, Williams D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J* 2019. In press.
35. van Rooij FG, Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, et al. Persistent cognitive impairment after transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:2270-4.
36. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA* 2015;314:41-51.
37. Levine DA, Wadley VG, Langa KM, et al. Risk factors for poststroke cognitive decline: the REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). *Stroke* 2018;49: 987-94.
38. Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. *Stroke* 2011;42:3116-21.
39. Markus HS, Schmidt R. Genetics of vascular cognitive impairment. *Stroke* 2019;50:765-72.
40. Dichgans M, Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke* 2012;43: 3137-46.
41. Stern Y, Chetelat G, Habeck C, et al. Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nat Rev Neurosci* 2019;20:246.
42. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14: 591-604.
43. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202: 329-35.
44. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2016;15:820-9.
45. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.
46. Shih AY, Blinder P, Tsai PS, et al. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nat Neurosci* 2013;16:55-63.
47. Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology. *Neuron* 2018;100:375-88.
48. Faraco G, Park L, Anrather J, Iadecola C. Brain perivascular macrophages: characterization and functional roles in health and disease. *J Mol Med (Berl)* 2017;95:1143-52.
49. Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, et al. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature* 2018;554:475-80.
50. Korogod N, Petersen CC, Knott GW. Ultrastructural analysis of adult mouse neocortex comparing aldehyde perfusion with cryo fixation. *Elife* 2015;4:e05793.
51. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 2019;99:21-78.
52. Rosenblum WI. Endothelium-dependent responses in the microcirculation observed in vivo. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;224:e13111.
53. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.
54. Koizumi K, Hattori Y, Ahn SJ, et al. Apoepsilon4 disrupts neurovascular regulation and undermines white matter integrity and cognitive function. *Nat Commun* 2018;9:3816.
55. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:2451-68.
56. Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci* 2017; 131:635-51.
57. Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt, and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38:2112-28.
58. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H1-20.
59. Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:36-43.
60. Huneau C, Houot M, Joutel A, et al. Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:788-802.
61. Bagi Z, Brandner DD, Le P, et al. Vasodilator dysfunction and oligodendrocyte dysmaturation in aging white matter. *Ann Neurol* 2018;83: 142-52.
62. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018 Oct 8 [Epub ahead of print].
63. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev* 2017;97:1555-617.
64. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem* 2017;144:527-48.
65. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 2018;128:556-63.
66. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 283-301.
67. Barry Erhardt E, Pesko JC, Prestopnik J, Thompson J, Caprihan A, Rosenberg GA. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018 Mar 7 [E-pub ahead of print].
68. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early bio-

- marker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019;25:270-6.
69. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res* 2018;114:1462-73.
70. Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci* 2018;21:240-9.
71. De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:241-58.
72. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest* 2016;126:4674-89.
73. Park MH, Lee JY, Park KH, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation in aging mice by modulation of ASM. *Neuron* 2018;100:167-82.e9.
74. Erdo F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:4-24.
75. Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system. *Nat Med* 2018;24:326-37.
76. Joutel A, Haddad I, Ratelade J, Nelson MT. Perturbations of the cerebrovascular matrisome: a convergent mechanism in small vessel disease of the brain? *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:143-57.
77. Capone C, Dabertrand F, Baron-Menguy C, et al. Mechanistic insights into a TIMP3-sensitive pathway constitutively engaged in the regulation of cerebral hemodynamics. *Elife* 2016;5:e17536.
78. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2016;15:934-43.
79. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1082-8.
80. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol* 2017;134:171-86.
81. Kovacs GG, Milenkovic I, Wohrer A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol* 2013;126:365-84.
82. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 2012;307:1798-800.
83. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol* 2017;27:77-85.
84. Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology* 2015;85:1930-6.
85. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke* 2011;42:722-7.
86. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* 2007;62:406-13.
87. Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol* 2007;62:59-66.
88. Vinke EJ, de Groot M, Venkatraghavan V, et al. Trajectories of imaging markers in brain aging: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2018;71:32-40.
89. Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, Ikram MA, Vernooij MW. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke* 2018;49:2857-65.
90. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197-204.
91. Sadleir KR, Bennett DA, Schneider JA, Vassar R. Elevated Aβ42 in aged, non-demented individuals with cerebral atherosclerosis. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:785-9.
92. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* 2012;135:3749-56.
93. Neltner JH, Abner EL, Baker S, et al. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* 2014;137:255-67.
94. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, et al. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:482-98.
95. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-38.
96. Bouvy WH, Biessels GJ, Kuijff HJ, Kappelle LJ, Luijten PR, Zwanenburg JJ. Visualization of perivascular spaces and perforating arteries with 7 T magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2014;49:307-13.
97. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. Higher pulsatility in cerebral perforating arteries in patients with small vessel disease related stroke, a 7T MRI Study. *Stroke* 2018 Dec 11 [E-pub ahead of print].
98. Wollenweber FA, Opher C, Zedde M, et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2019;92:e792-801.
99. Ter Telgte A, van Leijns EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol* 2018;14:387-98.
100. Duering M, Gesierich B, Seiler S, et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology* 2014;82:1946-50.
101. Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:764-74.
102. Zeestraten EA, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Change in multimodal MRI markers predicts dementia risk in cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017;89:1869-76.
103. Baykara E, Gesierich B, Adam R, et al. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms. *Ann Neurol* 2016;80:581-92.
104. Seo SW, Lee JM, Im K, et al. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging* 2012;33:1156-67.
105. Duering M, Righart R, Wollenweber FA, Zietemann V, Gesierich B, Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology* 2015;84:1685-92.
106. Duering M, Schmidt R. Remote changes after ischaemic infarcts: a distant target for therapy? *Brain* 2017;140:1818-20.
107. Lawrence AJ, Tozer DJ, Stamatakis EA, Markus HS. A comparison of functional and tractography based networks in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin* 2018;18:425-32.
108. Tuladhar AM, van Uden IW, Rutten- Jacobs LC, et al. Structural network efficiency predicts conversion to dementia. *Neurology* 2016;86:1112-9.
109. Tuladhar AM, Lawrence A, Norris DG, Barrick TR, Markus HS, de Leeuw FE. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1751-66.
110. Larsson SC, Markus HS. Does treating vascular risk factors prevent dementia and alzheimer's disease? a systematic review and metaanalysis. *J Alzheimers Dis* 2018;64:657-68.
111. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48:e284-303.
112. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
113. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al., for the SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:553-61.
114. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
115. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD007858.
116. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lower-

- ing with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 117.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- 118.** Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37.
- 119.** Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:781-90.
- 120.** Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018;361:k1675.
- 121.** Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1192-9.
- 122.** Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094-103.
- 123.** Agarwal A, Ioannidis JPA. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *BMJ* 2019;364:l341.
- 124.** Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-63.
- 125.** Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797-805.
- 126.** Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16: 377-89.
- 127.** Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-60.
- 128.** Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-92.
- 129.** Jia J, Wei C, Chen S, et al. Efficacy and safety of the compound Chinese medicine Sai- LuoTong in vascular dementia: a randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4: 108-17.
- 130.** Man SC, Chan KW, Lu JH, Durairajan SS, Liu LF, Li M. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for vascular dementia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012: 426215.
- 131.** Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004;63:139-44.
- 132.** Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014;83:1228-34.
- 133.** Hachinski V, Ganten D, Lackland D, Kreutz R, Tsioufis K, Hacke W. Implementing the Proclamation of Stroke and Potentially Preventable Dementias. *Int J Stroke* 2018;13:780-6.
- 134.** Pendlebury S, Rothwell P, for the Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with TIA and stroke: rates and risk factors in a population-based cohort. *Lancet Neurol* 2019;18:248-58.
- 135.** Traylor M, Adib-Samii P, Harold D, et al. Shared genetic contribution to ischaemic stroke and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2016;79: 739-47.

PALABRAS CLAVE enfermedad de Alzheimer, flujo sanguíneo cerebral, disfunción cognitiva, enfermedad de vaso pequeño, ictus

COMENTARIO EDITORIAL

Envejecimiento vascular y deterioro cognitivo: aprendizaje continuo para afrontar un importante reto

Carme Guerrero MD, PhD; Francesc Formiga MD, PhD; Albert Ariza-Solé MD, PhD

El aumento en la expectativa vital en los países desarrollados está conllevando un progresivo envejecimiento poblacional, con la consecuente inversión de la clásica pirámide poblacional. Uno de los hechos vinculados a esta realidad es el crecimiento de determinadas patologías asociadas a la edad avanzada, como el incremento en el número de personas con algún tipo de alteración cognitiva (1,2). De forma consistente se prevé que el número de casos de demencia siga aumentando y se triplique en 2050, a menos que se consigan aplicar intervenciones preventivas y terapéuticas eficaces (3). El número de personas que viven con demencia en el mundo se duplicó con creces entre 1990 y 2016 afectando especialmente a las personas más mayores. Así, la prevalencia e incidencia se doblan aproximadamente cada 5 años a partir de los 60 años de edad, llegando a una prevalencia del 43% en los mayores de 90 años (3,4).

Se considera que la enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia, aunque en los últimos años se está reconociendo en mayor medida el papel de las causas vasculares en el deterioro cognitivo y la demencia. Los estudios neuropatológicos y de neuroimagen de base poblacional demuestran que las enfermedades cerebrales mixtas (neurodegenerativas y vasculares) son las responsables de la mayor parte de las demencias, especialmente en las personas de mayor edad (2,5). En un estudio reciente se analizó la asociación entre la presencia de fragilidad y la expresión de deterioro cognitivo. De forma interesante se describió que la relación entre los hallazgos patológicos en la EA y la demencia tipo Alzheimer cambiaba según el grado de fragilidad, debilitándose a medida que aumenta la fragilidad (6). Los autores sugirieron que la fragilidad tiene un papel clave en la historia natural de la EA. La expresión de los síntomas de la demencia sería de naturaleza multifactorial, especialmente en las personas de edad avanzada y mayor carga de comorbilidades. Por ello, la demencia asociada a la EA se

debería considerar como una enfermedad compleja propia del envejecimiento, en lugar de una sola entidad marcada por el riesgo genético o la acumulación anómala de una determinada proteína en particular (6). En esta línea recientemente se ha descrito la encefalopatía TDP-43, relacionada con la edad y predominantemente límbica (LATE). Esta patología está clínicamente asociada con un síndrome de demencia amnésica que imita la demencia tipo Alzheimer en estudios de autopsia retrospectivos (7). Muchos sujetos con LATE tienen patologías cerebrales comórbidas, a menudo incluyendo placas amiloides y ovillos neurofibrilares.

Es evidente, por lo tanto, que en las personas con demencia coexisten diferentes patologías. Además, se sabe que un pobre control de los factores de riesgo vascular en los países en desarrollo es una de las causas más claramente identificadas de demencia en los estudios epidemiológicos (2,8). Es en este escenario particular, el que describe otros factores relevantes más allá de la EA como causa de demencia, en el que son especialmente importantes reflexiones como las aportadas por Iadecola et al (9) en esta excelente revisión. En la misma se realiza una profunda evaluación del impacto de los factores vasculares en la salud cognitiva y sus manifestaciones clínicas, su epidemiología y principales características patobiológicas. Además, se repasan las mejoras en las pruebas de imagen y en la neuropatología y se examinan el estado actual de la prevención y el tratamiento, además de los retos y las oportunidades futuras para la investigación y el desarrollo clínico.

La revisión enfatiza el papel fundamental de la función neurovascular en el mantenimiento de la salud cerebral y la importante contribución de las diversas patologías vasculares al desarrollo de demencia relacionada con la edad (10). Los autores revisan los nuevos criterios de clasificación para deterioro cognitivo vascular (VCI) y demencia vascular (VaD) basado tanto en datos clínicos como en los hallazgos de las pruebas de imagen (11). También se ana-

lizan algunas de las herramientas prácticas para la evaluación de la función cognitiva. Especialmente didáctico es el apartado que aborda los avances en el conocimiento de la patobiología del VCI y de la VaD, con una clarificadora figura al respecto. En la revisión también se desarrolla el concepto de la unidad neurovascular, enfatizando la importancia de la relación única entre las células cerebrales y la vasculatura, sus interacciones funcionales y la reacción coordinada frente a una lesión (12). Como señalan Iadecola et al, el conocimiento de esta problemática se beneficiaría especialmente de disponer de modelos animales experimentales específicos.

Cabe destacar asimismo el apartado en el que discuten las nuevas técnicas de imagen que han permitido incrementar el conocimiento en VCI y VaD (13). Compartimos la preocupación de los autores por mejorar en el conocimiento de la epidemiología del deterioro cognitivo de causa vascular y la idea de que las mejorías en el diagnóstico, especialmente en referencia a las técnicas de imagen, contribuirán significativamente a un mejor conocimiento de la epidemiología de VCI y VaD.

Entre los aspectos con mayor margen de mejora destaca la necesidad de identificar biomarcadores para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

Respecto al tratamiento, se repasan los escasos ensayos clínicos en que se evalúa el impacto del control de los factores de riesgo en el riesgo de demencia, y también los datos procedentes de estudios observacionales, que sí parecen sugerir que un buen control factores de riesgo y estilo de vida pueden ser útiles en la prevención de la demencia. En relación a ello, cabe reseñar que la American Heart Association/American Stroke Association (14) re-

comienda una serie de actuaciones para mantener una adecuada salud cerebral: 1) no fumar, 2) mantener una actividad física adecuada, 3) seguir una dieta saludable (15), 4) mantener un índice de masa corporal <25 kg/m², 5) tener unas cifras de tensión arterial de <120/80 mm Hg, 6) un colesterol total <200 mg/dl, y 7) unas cifras de glucosa en sangre en ayunas <100 mg/dl. Estas cifras de control son válidas para la vida adulta, aunque es necesaria mayor evidencia sobre cuáles deben ser las cifras adecuadas en las personas muy ancianas (16).

La información del tratamiento farmacológico específico para la VaD es escasa, resaltándose los escasos beneficios reportados con los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina. La prevención de ictus surge como uno de los aspectos más potencialmente beneficiosos en la prevención del VCI y VaD, recalándose el beneficio de anticoagular a los pacientes con fibrilación auricular (17). En esta línea, el rol de la conducción interauricular en la predicción precoz del desarrollo de FA, ictus y VCI en el anciano podría aportar interesantes novedades en un futuro cercano (18).

Finalmente, destacar el frecuente solapamiento existente en el mundo real entre VCI y EA, lo que justifica la necesidad de incrementarse los esfuerzos para conocer y tratar mejor la demencia en general con una visión global de misma.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Albert Ariza Solé. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. Feixa Llarga s/n. 08907. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. Email: aariza@bellvitgehospital.cat. Fax +34932607618; Teléfono +34932607924

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. [Map of Alzheimer's disease and other dementias in Spain. MapEA Project]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53:26-37.
- Marín-Carmona JM, Formiga F. Late onset dementia: Specific clinical and pathophysiological features. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:261-3.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63-75.
- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:88-106.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69:2197-204.
- Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol*. 2019;18:177-184.
- Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019;142:1503-1527.
- de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2014;12:130.
- Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3326-3344.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
- Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 2018;14:280-92.
- Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017;96:17-42.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12: 822-38.
- Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/

American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48:e284-303.

15. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094-103.

16. Gómez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, et al. Management of vascular risk factors in patients older than 80. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:134.e1-11.

17. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial fibrillation and cognitive function:

JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:612-619.

18. Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, Bayés de Luna A. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol*. 2017 Apr;40:196-199.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares



Hesham K. Abdelaziz, MD, PhD,^{a,b,*} Marwan Saad, MD, PhD,^{b,c,*} Naga Venkata K. Pothineni, MD,^c Michael Megaly, MD, MS,^{d,e} Rahul Potluri, MD,^f Mohammed Saleh, MD,^g David Lai Chin Kon, MD,^a David H. Roberts, MD,^a Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^h Herbert D. Aronow, MD, MPH,ⁱ J. Dawn Abbott, MD,ⁱ Jawahar L. Mehta, MD, PhD^c

RESUMEN

ANTECEDENTES La eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) continúan siendo objeto de debate.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar los resultados clínicos obtenidos con el ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV tras la reciente publicación de ensayos grandes que añaden datos de > 45.000 individuos a los datos ya publicados.

MÉTODOS Se incluyeron los ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon los resultados clínicos obtenidos con ácido acetilsalicílico con los de un control, en prevención primaria, con una duración del seguimiento de ≥ 1 año. Los parámetros de valoración de la eficacia fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular (CV), el infarto de miocardio (IM), el ictus, el accidente isquémico transitorio (AIT) y los eventos adversos cardiovasculares mayores. Los parámetros de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor, la hemorragia intracraneal, la hemorragia mortal y la hemorragia gastrointestinal (GI) mayor. Se calcularon los riesgos relativos (RR) de DerSimonian-Laird de efectos aleatorios para los parámetros de valoración.

RESULTADOS Se dispuso para el análisis de un total de 15 ensayos controlados y aleatorizados con 165.502 participantes (ácido acetilsalicílico n = 83.529, control n = 81.973). En comparación con el control, el ácido acetilsalicílico se asoció a unos resultados similares de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,93 a 1,01), mortalidad de causa CV (RR: 0,93; IC del 95%: 0,86 a 1,00) y mortalidad de causa no CV (RR: 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,05), pero con un riesgo inferior de IM no mortal (RR: 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,94), AIT (RR: 0,79; IC del 95%: 0,71 a 0,89) e ictus isquémico (RR: 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,95). El ácido acetilsalicílico se asoció a un mayor riesgo de hemorragia mayor (RR: 1,5; IC del 95%: 1,33 a 1,69), hemorragia intracraneal (RR: 1,32; IC del 95%: 1,12 a 1,55) y hemorragia GI mayor (RR: 1,52; IC del 95%: 1,34 a 1,73), con unas tasas similares de hemorragia mortal (RR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,55) en comparación con los sujetos de control. El total de cánceres y la mortalidad relacionada con el cáncer fueron similares en ambos grupos dentro del período de seguimiento del estudio.

CONCLUSIONES El ácido acetilsalicílico para la prevención primaria reduce los eventos isquémicos no mortales, pero aumenta significativamente los eventos hemorrágicos no mortales. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2915-29)
© 2019 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



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

^aLancashire Cardiac Center, Blackpool Victoria Hospital, Blackpool, Reino Unido; ^bDepartment of Cardiovascular Medicine, Ain Shams University, El Cairo, Egipto; ^cDivision of Cardiovascular Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences and The Central Arkansas Veterans Healthcare System, Little Rock, Arkansas; ^dMinneapolis Heart Institute, Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota; ^eHennepin Healthcare, Minneapolis, Minnesota; ^fAston Medical School, School of Medical Sciences, Aston University, Birmingham, Reino Unido; ^gDepartment of Medicine, Creighton University, Omaha, Nebraska; ^hBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y la ⁱDivision of

El papel del ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria del infarto de miocardio (IM), el ictus o el accidente isquémico transitorio (AIT) está claramente establecido (1-4). En un estudio transversal seriado realizado en 94.270 individuos entre 2007 y 2015 se observó que el empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) ascendía en promedio a un 43% (5). Sin embargo, la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria mostraron diferencias en múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) (6-15), y ello condujo a una considerable variabilidad en las recomendaciones de las guías elaboradas por sociedades médicas (4, 16-18).

El seguimiento de 10 años recientemente publicado del estudio JPAD 2 (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) (19), así como 3 grandes ECA, los estudios ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) (20), ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) (21) y ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) (22, 23), aportaron nuevos datos a la controversia existente. El empleo de ácido acetilsalicílico a largo plazo se ha asociado a una reducción de la incidencia del cáncer y de la mortalidad por esta enfermedad (24, 25). La presente revisión sistemática constituye el análisis

más completo realizado de los datos disponibles para evaluar la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV, así como de su efecto sobre la incidencia del cáncer y de la mortalidad.

MÉTODOS

ORÍGENES DE LOS DATOS, ELEGIBILIDAD DE LOS ENSAYOS Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS. Este estudio se llevó a cabo aplicando el método de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) y está registrado en *International Prospective Register for Systematic Reviews* (PROSPERO: CRD42018115612). Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos *online* hasta setiembre de 2018 para identificar los ECA pertinentes. La estrategia de búsqueda se muestra en la figura 1 *online*.

Se incluyeron los ensayos que: 1) comparaban el ácido acetilsalicílico (a cualquier dosis) con un control (placebo o ausencia de ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de la ECV; y 2) presentaban resultados en cuanto a parámetros de interés con un seguimiento de una duración mínima de 1 año. Se presenta una información detallada sobre los criterios de inclusión/exclusión y la extracción de los datos en el *apéndice online*.

Cardiovascular Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University y Lifespan Cardiovascular Institute, Providence, Rhode Island. *Los Drs. Abdelaziz y Saad contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son primeros autores. El Dr. Bhatt ha formado parte del consejo asesor de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio y Regado Biosciences; y ha formado parte del Consejo de Dirección de Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care y TobeSoft; ha sido presidente del Comité de Supervisión de Calidad de la American Heart Association, el Comité de Dirección del Registro NCDR-ACTION y el Comité de Investigación y Publicaciones de VA CART; ha formado parte de Comités de Vigilancia de Datos del Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute, para el ensayo PORTICO, financiado por St Jude Medical, actualmente Abbott), Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y Population Health Research Institute; St Jude Medical, actualmente Abbott), Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y Population Health Research Institute; ha recibido honorarios de American College of Cardiology (Editor Asociado Sénior, Ensayos Clínicos y Noticias, ACC.org), Vicepresidente, Comité de Acreditación de ACC), Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute; comité de dirección del ensayo clínico RE-DUAL PCI financiado por Boehringer Ingelheim), Belvoir Publications (Editor Jefe, Harvard Heart Letter), Duke Clinical Research Institute (comités directivos de ensayos clínicos), HMP Global (Editor Jefe, Journal of Invasive Cardiology), Journal of the American College of Cardiology (Editor Invitado; Editor Asociado), Population Health Research Institute (para el comité de operaciones, comité de publicaciones, comité de dirección, comité de dirección del estudio COMPASS, codirector nacional de Estados Unidos, financiado por Bayer), Slack Publications (Editor Médico Jefe, Cardiology Today's Intervention), Society of Cardiovascular Patient Care (Secretario/Tesorero) y WebMD (comités de dirección de Formación Médica continuada); ha sido Editor Adjunto de Clinical Cardiology; ha recibido financiación para investigación de Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic y The Medicines Company; ha recibido pagos de derechos de autor de Elsevier (Editor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); ha sido investigador del centro de Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (actualmente Abbott) y Svelte; ha formado parte del consejo de dirección del American College of Cardiology; y ha realizado investigación no financiada para FlowCo, Merck, Novo Nordisk, PLx Pharma y Takeda. El Dr. Abbott ha recibido subvenciones de investigación sin ninguna compensación directa de Sinomed, Abbott Vascular, Biosensors Research, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca y CSL Behring. El Dr. Mehta ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MedImmune y Pfizer; y ha recibido apoyo de subvenciones de Bayer, Boehringer Ingelheim, and AstraZeneca, y el Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, Biomedical Laboratory Research and Development (Washington, DC) (subvención número BX-000282-05). Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 5 de diciembre de 2018; original revisado recibido el 10 de marzo de 2019, aceptado el 12 de marzo de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AIT** = accidente isquémico transitorio**ECV** = enfermedad cardiovascular**IM** = infarto de miocardio**MACE** = eventos adversos cardiovasculares mayores**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y DE**

LA CALIDAD. Utilizamos la herramienta de la Cochrane Collaboration para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos y la herramienta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) para evaluar la calidad de la evidencia para cada uno de los parámetros de valoración (26).

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Los principales parámetros de valoración de la eficacia fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular (CV), el IM, el ictus, el AIT y los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). Los parámetros de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor, la hemorragia intracraneal, la hemorragia mortal y la hemorragia gastrointestinal (GI) mayor. Se evaluó también la incidencia del cáncer y la mortalidad relacionada con el cáncer. Todos los parámetros de valoración se analizaron según el criterio de intención de tratar. En el [apéndice online](#) se presenta una información detallada de los parámetros de valoración del estudio y sus definiciones.

SÍNTESIS DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencia y porcentaje, y las variables continuas mediante la media \pm DE. Se aplicó el modelo de DerSimonian y Laird para calcular las incidencias ponderadas de efectos aleatorios y los valores de riesgo relativo (RR) de resumen (27), utilizando como factor de ponderación el tamaño de la población. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) al nivel del 95% para las estimaciones del efecto global. Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el estadígrafo de Higgins I^2 (28) y el método de Egger (29) para evaluar la heterogeneidad y el sesgo de publicación, respectivamente. Se calcularon los valores del número necesario a tratar (NNT) y el número necesario para causar daño (NNH); sin embargo, estas cifras deben interpretarse con precaución ya que dependen en gran medida del riesgo de ECV existente en la situación inicial en los participantes de cada ensayo. Se calculó el riesgo anual de eventos CV para cada población de estudio ([apéndice online](#)).

ANÁLISIS SECUNDARIOS. Llevamos a cabo múltiples análisis de sensibilidad y de subgrupos para las variables principales de valoración de la eficacia y la seguridad. Además, se realizaron análisis de metarregresión de efectos aleatorios para evaluar los posibles efectos de la modificación del tratamiento en los resultados según las características iniciales. Se presenta una información más detallada de los análisis secundarios en el [apéndice online](#). Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS**CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.**

Nuestra búsqueda identificó 9.838 referencias ([figura 1 online](#)). Se incluyeron en total 15 ECA con 165.502 participantes (ácido acetilsalicílico $n = 83.529$ y control $n = 81.973$) (6-11, 13-15, 19-22, 30, 31). El riesgo CV estimado a 10 años fue alto (es decir, $\geq 7,5\%$) en 11 estudios, y bajo-intermedio en 4 ensayos. Tres de los ECA se realizaron exclusivamente en varones (6, 7, 9) y 1 se llevó a cabo tan solo en mujeres (11). Cuatro de los ECA incluyeron únicamente a pacientes diabéticos (13, 19, 21, 30), mientras que en 1 se excluyó a esa población de pacientes (20). La duración media ponderada del seguimiento fue de $6,44 \pm 2,04$ años. En la [tabla 1](#) se presenta una información detallada de los ensayos incluidos.

CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LAS COHORTES

INCLUIDAS. La media de edad fue de $61,6 \pm 5,6$ años en el grupo de ácido acetilsalicílico frente a $61,5 \pm 5,5$ años en el grupo control. Las poblaciones de estudio en los grupos de ácido acetilsalicílico y de control estaban bien igualadas respecto a diversos factores de riesgo CV. Los parámetros demográficos iniciales de los pacientes se detallan en la [tabla 1 online](#).

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y EL RIESGO DE SESGO

EN LOS ENSAYOS INCLUIDOS. Un total de 5 ensayos se consideraron de bajo riesgo y 10 de riesgo intermedio de sesgo. El conjunto de la evidencia respecto a los resultados evaluados alcanzó un nivel de calidad alto ([tablas 2 y 3 online](#)). No se puso de manifiesto un riesgo de sesgo significativo con la prueba de Egger para ninguno de los parámetros de valoración.

RESULTADOS DE EFICACIA. Mortalidad por cualquier causa, de causa CV y de causa no CV.

El ácido acetilsalicílico se asoció a unos resultados similares de mortalidad por cualquier causa (4,75% frente a 4,82%; RR: 0,97; IC del 95%: 0,93 a 1,01; $p = 0,13$, $I^2 = 0\%$) y de mortalidad de causa no CV (3,3% frente a 3,3%; RR: 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,05; $p = 0,53$; $I^2 = 29\%$). Hubo una reducción modesta, no significativa, de la mortalidad de causa CV con ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo control (1,46% frente a 1,52%; RR: 0,93; IC del 95%: 0,86 a 1,00; $p = 0,064$, $I^2 = 0\%$) ([figura 1](#)).

Eventos cardiovasculares. El uso de ácido acetilsalicílico se asoció a un riesgo inferior del total de IM (2,07% frente a 2,35%; RR: 0,85; IC del 95%: 0,76 a 0,95; $p = 0,003$, $I^2 = 60\%$), que se debía a un menor riesgo de IM no mortales (1,37% frente a 1,62%; RR: 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,94; $p = 0,005$, $I^2 = 58\%$) en comparación con el grupo control. El riesgo de IM mortal (RR: 0,93; IC del 95%: 0,79 a 1,11; $p = 0,43$, $I^2 = 13\%$), angina de pecho (RR: 0,92; IC del 95%: 0,79 a 1,08; $p = 0,30$, $I^2 = 0\%$), re-

vascularización coronaria (RR: 0,96; IC del 95%: 0,87 a 1,05; $p = 0,36$, $I^2 = 0\%$), y enfermedad arterial periférica sintomática (5,95% frente a 6,28%; RR: 0,88; IC del 95%: 0,70 a 1,09; $p = 0,24$, $I^2 = 9\%$) fue similar en los dos grupos (**figura 2**, [figura 2 online](#)).

El riesgo de AIT fue inferior en el grupo de ácido acetilsalicílico (1,06% frente a 1,33%; RR: 0,79; IC del 95%: 0,71 a 0,89; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) en comparación con el grupo control. Las tasas totales de ictus (1,82% frente a 1,86%; RR: 0,97; IC del 95%: 0,89 a 1,04; $p = 0,37$, $I^2 = 10\%$), incluidos los ictus mortales (RR: 1,03; IC del 95%: 0,84 a 1,26; $p = 0,81$), y de los ictus no mortales (RR: 0,94; IC del 95%: 0,85 a 1,02; $p = 0,15$) fue similar en los 2 grupos. Un análisis detallado puso de manifiesto un menor riesgo de ictus isquémico (1,29% frente a 1,49%; RR: 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,95; $p = 0,002$, $I^2 = 0\%$), pero con una tendencia a un mayor riesgo de ictus hemorrágico (0,29% frente a 0,23%; RR: 1,21; IC del 95%: 0,99 a 1,47; $p = 0,059$, $I^2 = 0\%$) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control (**figura 3**, [figura 3 online](#)). El NNT para prevenir 1 evento de IM, AIT o ictus isquémico fue de 357, 370 y 500, respectivamente.

Eventos adversos cardiovasculares mayores. La variable de valoración combinada formada por el IM no mortal, el ictus no mortal, el AIT y la muerte de causa CV, evaluada con el empleo de datos de 6 ECA fue inferior con ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo control (3,86% frente a 4,24%, RR: 0,903; IC del 95%: 0,85 a 0,96, $p = 0,001$).

RESULTADOS DE SEGURIDAD. Eventos de hemorragia mayor. El uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria se asoció a un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor (1,47% frente a 1,02%; RR: 1,50; IC del 95%: 1,33 a 1,69; $p < 0,001$, $I^2 = 25\%$), hemorragia intracraneal incluido el ictus hemorrágico (0,42% frente a 0,32%; RR: 1,32; IC del 95%: 1,12 a 1,55; $p = 0,001$, $I^2 = 0\%$), y hemorragia GI mayor (0,80% frente a 0,54%; RR: 1,52; IC del 95%: 1,34 a 1,73; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) en comparación con el grupo control (**figura 4**). Se evaluaron las hemorragias mortales en 5 ensayos (8, 10, 16, 17, 26) y los resultados fueron similares en los 2 grupos (0,23% frente a 0,19%; RR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,55; $p = 0,6$, $I^2 = 0\%$). El NNH para causar un evento de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal fue de 222 y 1.000, respectivamente.

Ulceración gastrointestinal. El ácido acetilsalicílico se asoció a un aumento del riesgo de úlceras GI (RR: 1,37; IC del 95%: 1,07 a 1,76; $p = 0,013$, $I^2 = 80\%$) en comparación con el grupo control.

CÁNCER. Tras una media de seguimiento de 6,46 años, la incidencia de cáncer (6,1% frente a 6,2%; RR: 0,99; IC del 95%: 0,93 a 1,06; $p = 0,85$, $I^2 = 24\%$) y la mortalidad relacionada con el cáncer (1,95% frente a 1,89%; RR:

0,99; IC del 95% 0,82 a 1,20; $p = 0,92$; $I^2 = 80\%$) fueron similares en ambos grupos (**figura 4 online**).

ANÁLISIS DE METARREGRESIÓN. El sexo femenino se asoció a un efecto favorable del tratamiento respecto al total de ictus ($p = 0,046$). La metarregresión respecto al año de publicación mostró un efecto favorable del tratamiento respecto al IM no mortal en los estudios más antiguos en comparación con los más recientes ($p = 0,05$). Otras características iniciales, como la edad, la hipertensión, la diabetes o el uso de estatinas, no mostró ninguna modificación de los resultados de eficacia ni de seguridad (**tabla 4 online**).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En nuestros análisis de sensibilidad preespecificados de: 1) las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas ≤ 100 mg/día; 2) las poblaciones con un riesgo estimado de ECVA a 10 años $\geq 7,5\%$; y 3) los resultados obtenidos en el seguimiento de ≥ 5 años, el ácido acetilsalicílico continuó mostrando una asociación con un riesgo de total de IM, IM no mortales, AIT, ictus isquémico y MACE inferior al del grupo control.

La mortalidad por cualquier causa fue menor con ácido acetilsalicílico tan solo en el seguimiento de ≥ 5 años (RR: 0,95; IC del 95%: 0,90 a 0,99; $p = 0,032$), debido probablemente a los efectos uniformes sobre la mortalidad de causa no CV (RR: 0,95; IC del 95%: 0,89 a 1,0; $p = 0,08$) y la mortalidad de causa CV (RR: 0,95; IC del 95%: 0,87 a 1,03; $p = 0,3$). En las poblaciones con un riesgo estimado de ECVA a 10 años alto, el ácido acetilsalicílico mostró una tendencia a una menor mortalidad de causa CV (RR: 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,0; $p = 0,06$); sin embargo, la mortalidad por cualquier causa continuó siendo similar (RR: 0,97; IC del 95%: 0,91 a 1,02, $p = 0,26$). En todos los demás análisis de sensibilidad, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa CV fueron similares en los dos grupos. El riesgo de hemorragia mayor fue mayor con ácido acetilsalicílico que en el grupo control, en todos los análisis de sensibilidad realizados.

En las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas (≤ 100 mg/día), hubo una reducción significativa del total de ictus (RR: 0,92; IC del 95%: 0,85 a 0,99; $p = 0,04$) y de los ictus no mortales (RR: 0,88; IC del 95%: 0,80 a 0,96, $p = 0,007$), resultado este que no se observó cuando se agruparon los ensayos de todas las dosis. Con objeto de explorar con mayor detalle este efecto, realizamos un análisis de subgrupos para comparar el tratamiento de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (≤ 100 mg/día) con el de dosis altas (≥ 300 mg/día), y observamos una asociación entre el ácido salicílico en dosis altas y un aumento del riesgo del total de ictus (RR: 1,19; IC del 95%: 1,0 a 1,4; $p = 0,05$) y un aumento relativo del 57% en el riesgo de ictus hemorrágico (RR: 1,57; IC del 95%: 0,89 a 2,77) (**figura 5 online**).

TABLA 1 Características iniciales de los estudios incluidos

| Estudio (año) | País | Ácido acetilsalicílico/ Control, n | Diseño del estudio | Población de pacientes |
|----------------|----------------------------|---------------------------------------|--|--|
| ASPREE (2018) | Australia y Estados Unidos | 9.525/9.589 | ECA doble ciego | Edad ≥ 70 años (≥ 65 años en negros e hispanos de Estados Unidos) |
| ARRIVE (2018) | Europa y Estados Unidos | 6.270/6.276 | ECA triple ciego | Varones de edad > 55 años + 2-4 factores de riesgo CV, mujeres de edad > 60 años + 3-4 factores de riesgo CV |
| ASCEND (2018) | Reino Unido | 7.740/7.740 | ECA cuádruple ciego, 2 × 2, ácido graso omega-3 | Edad > 40 años + DM |
| AASER (2018) | España | 50/61 | ECA de diseño abierto | Estadio de ERC 3-4 |
| JPAD 2 (2017) | Japón | 1.262/1.277 | ECA de diseño abierto | Edad 30-85 años + DM |
| JPPP (2014) | Japón | 7.220/7.224 | ECA de diseño abierto | Edad de 60-85 años + HT, DM o dislipidemia |
| AAA (2010) | Reino Unido | 1.675/1.675 | ECA doble ciego | Edad de 50-75 años + ITB < 0,96 |
| POPADAD (2008) | Reino Unido | 638/638 | ECA doble ciego, 2 × 2, antioxidante | Edad > 40 años + DM EAP asintomática con ITB ≤ 0,99 |
| WHS (2005) | Estados Unidos | 19.934/19.942 | ECA doble ciego, 2 × 2, vitamina E | Mujeres profesionales de la salud de edad > 45 años |
| PPP (2001) | Italia | 2.226/2.269 | ECA abierto, 2 × 2, vitamina E | Edad > 50 años + ≥ 1 factor de riesgo de ECV |
| HOT (1998) | Europa, Asia, América | 9.399/9.391 | ECA doble ciego, 3 × 2, objetivos terapéuticos de hipertensión | Edad de 50-80 años + HT |
| TPT (1998) | Reino Unido | 1.268/1.272 | ECA doble ciego, 2 × 2, warfarina | Hombres de 45-69 años de edad en el 20% o 25% superior de la puntuación de riesgo de ECV |
| ETDRS (1992) | Estados Unidos | 1.856/1.855 | ECA doble ciego | Edad de 18-70 años + DM + retinopatía diabética |
| PHS (1989) | Estados Unidos | 11.037/11.034 | ECA doble ciego | Médicos varones sanos de 40-84 años |
| BMD (1988) | Reino Unido | 3.429/1.710 | ECA de diseño abierto | Médicos varones de edad ≤ 80 años |

*Mediana. † Media de cumplimiento a lo largo de los años de seguimiento. ‡ Valor en la población completa. § El 7% de la información sobre el estado de supervivencia se obtuvo a través de los datos del censo.

AAA = Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; AASER = Acido Acetil Salicilico en la Enfermedad; AI = angina inestable; AIT = accidente isquémico transitorio; ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; ARRIVE = Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events; ASPREE = Aspirin in Reducing Events in the Elderly; BMD = British Male Doctors Trial; CPI = cardiopatía isquémica; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; EAP = enfermedad arterial periférica; EC = enfermedad coronaria; ECA = ensayo controlado aleatorizado; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy; HIC = hemorragia intracranial; HOT = Hypertension Optimal Treatment; HT = hipertensión; IM = infarto de miocardio; ITB = índice tobillo-brazo; JPAD2 = Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; JPPP = Japanese Primary Prevention Project; NI = no indicado; PAD = presión arterial diastólica; PHS = Physician's Health Study; POPADAD = Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; PPP = Primary Prevention Project; WHS = Woman Health Study.

Continúa en la página siguiente

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. Diabetes. En el presente análisis se observaron resultados similares por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,96; IC del 95%: 0,91 a 1,00 frente a RR: 0,96; IC del 95%: 0,85 a 1,10), la mortalidad de causa CV (RR: 0,91; IC del 95%: 0,82 a 1,00 frente a RR: 0,89; IC del 95%: 0,6 a 1,3), y el total de ictus (RR: 0,91; IC del 95%: 0,76 a 1,1 frente a RR: 0,98; IC del 95%: 0,88 a 1,1) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control en los pacientes con o sin diabetes. El riesgo de IM fue inferior con ácido acetilsalicílico en los sujetos sin diabetes pero no en los que tenían diabetes (RR: 0,8; IC del 95%: 0,66 a 0,98; $p = 0,03$ frente a RR: 0,90; IC del 95%: 0,75 a 1,07; $p = 0,23$), aunque sin una interacción significativa del subgrupo ($p_{\text{interacción}} = 0,48$).

Sexo. El ácido acetilsalicílico se asoció a un riesgo de IM inferior al del grupo control en los varones, pero no en las mujeres (RR: 0,69; IC del 95%: 0,58 a 0,83; $p < 0,001$ frente a RR: 0,92; IC del 95%: 0,78 a 1,1; $p = 0,35$;

$p_{\text{interacción}} = 0,03$). Por lo demás, el sexo no afectó a los resultados de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,96; IC del 95%: 0,87 a 1,00 frente a RR: 0,92; IC del 95%: 0,78 a 1,10), mortalidad de causa CV (RR: 0,93; IC del 95%: 0,82 a 1,00 frente a RR: 0,9; IC del 95%: 0,75 a 1,10), total de ictus (RR: 1,19; IC del 95%: 0,96 a 1,12 frente a RR: 0,95; IC del 95%: 0,81 a 1,12), y hemorragia mayor (RR: 1,44; IC del 95%: 1,21 a 1,73 frente a RR: 1,48; IC del 95%: 1,25 a 1,75) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control.

Calidad de los estudios. El ácido acetilsalicílico se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,94; IC del 95%: 0,88 a 1,00; $p = 0,05$ frente a RR: 0,99; IC del 95%: 0,91 a 1,08; $p = 0,88$; $p_{\text{interacción}} = 0,24$), total de IM (RR: 0,84; IC del 95%: 0,73 a 0,97; $p = 0,01$ frente a RR: 0,85; IC del 95%: 0,70 a 1,03; $p = 0,1$); $p_{\text{interacción}} = 0,89$), e IM no mortal (RR: 0,77; IC del 95%: 0,63 a 0,94; $p = 0,01$ frente a RR: 0,87; IC del 95%: 0,72 a

TABLA 1 Continuación

| Dosis de ácido acetilsalicílico | Variable de valoración principal | Adherencia al ácido acetilsalicílico, % | Riesgo CV estimado en 10 años | Seguimiento completado, % | Media de seguimiento, años |
|--|---|---|-------------------------------|--|----------------------------|
| 100 mg/día | Combinación de muerte, demencia o discapacidad física persistente | 62 | 8,2 | 98,5/98,4 | 4,7* |
| 100 mg/día | Combinación de IM, ictus, muerte de causa CV, AI o AIT | 80 | 6,9 | 96/96,3 | 5* |
| 100 mg/día | Combinación de IM no mortal, ictus no mortal (excluida la HIC confirmada) o AIT o muerte por cualquier causa vascular | 70† | 10,2 | 99,1‡ | 7,4 |
| 100 mg/día | Combinación de muerte de causa CV, SCA (IM no mortal, revascularización coronaria o AI), enfermedad cerebrovascular, IC o EAP no mortal | 92,6 | 31 | NI | 5,4* |
| 81-100 mg/día | Combinación de muerte súbita, muerte de causa CV, IM no mortal, ictus no mortal, AI, AIT o EAP | 79 | 7,8 | 62/65 | 10,3* |
| 100 mg/día | Combinación de muerte de causa CV (IM, ictus y otras causas CV), ictus no mortal e IM | 76 | 5,9 | 89,2/89,6 | 5,02* |
| 100 mg/día | Combinación de evento coronario mortal o no mortal o ictus o revascularización | 88 | 9,9 | NI | 8,2 |
| 100 mg/día | Combinación de muerte por EC o ictus, IM no mortal o ictus o amputación por encima del tobillo por isquemia crítica de extremidad | 50 | 25,3 | 84,5/84 | 6,7* |
| 100 mg a días alternos | Combinación de IM no mortal, ictus no mortal o muerte CV | 73† | 2,6 | 97,2 (morbilidad), 99,4 (mortalidad) ‡ | 10,1 |
| 100 mg/día | Combinación de muerte de causa CV, IM no mortal e ictus no mortal | 81 | 7,6 | 99,3‡§ | 3,6 |
| 75 mg/día | Combinación de todos los IM (mortales y no mortales), todos los ictus (mortales y no mortales) y todas las demás muertes de causa CV | NI | 11,9 | 97,4‡ | 3,8 |
| 75 mg/día | Todas las CPI (muerte de causa coronaria e IM mortal o no mortal) | NI | 15,3 | NI | 6,7* |
| 650 mg/día | Mortalidad por cualquier causa | 70 | 40,8 | 80-90‡ | 5 |
| 325 mg a días alternos | Mortalidad por ECV | 85 | 6,7 | 99,7‡ | 5 |
| 500 mg/día o 300 mg/día si se solicita | Mortalidad por ECV | 75 | 15,4 | NI | 6 |

1,05; $p = 0,16$); $p_{interacción} = 0,37$) en los ensayos de calidad regular en comparación con los de calidad alta, pero sin una $p_{interacción}$ significativa. La hemorragia mayor continuó siendo significativamente mayor con ácido acetilsalicílico en comparación con el control, con independencia de la calidad de los estudios (figura 6 online)

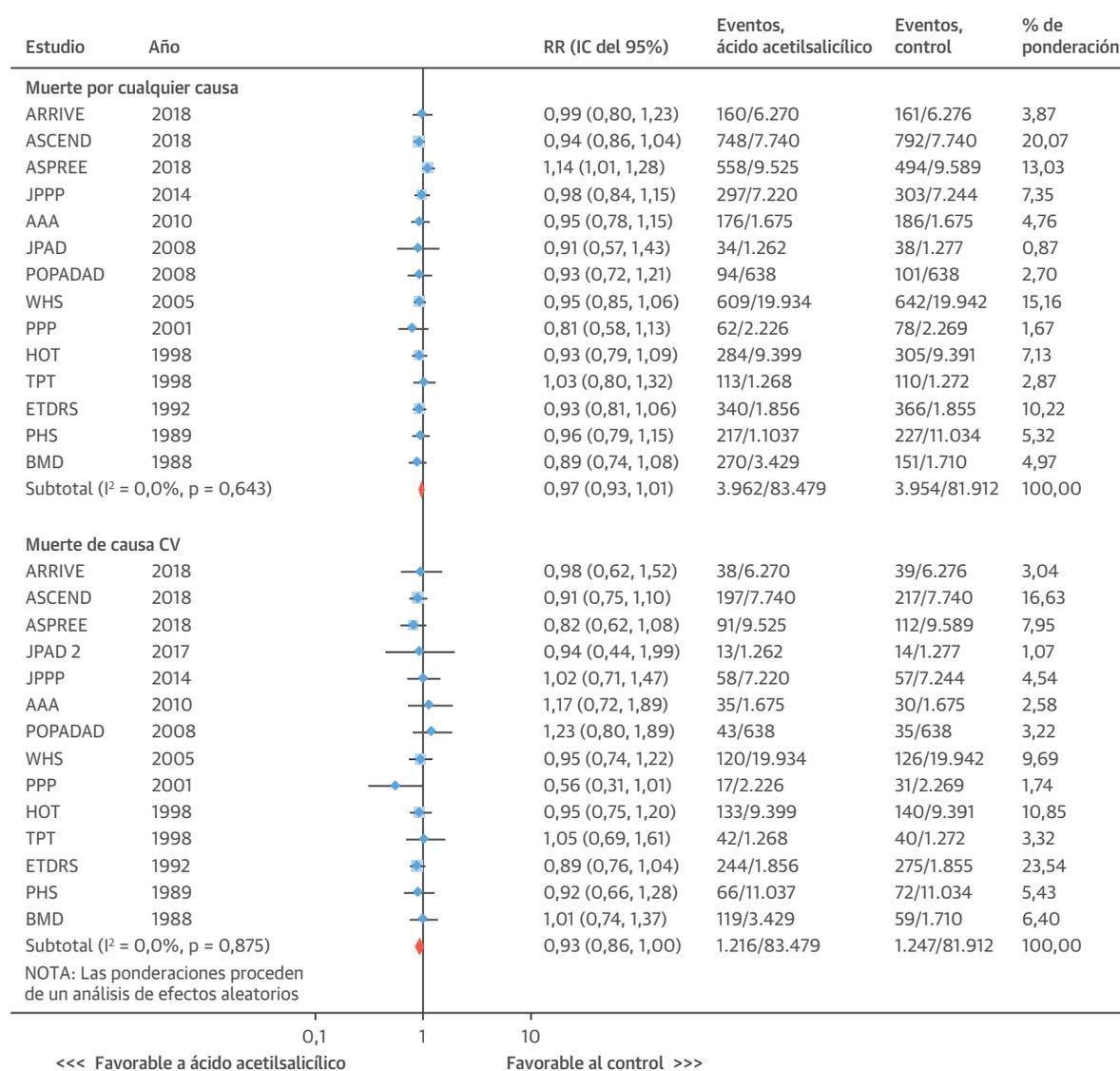
DISCUSIÓN

El presente metanálisis constituye el estudio más amplio y más actual de los resultados a largo plazo obtenidos con el empleo de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV. En nuestro análisis principal observamos lo siguiente: 1) el ácido acetilsalicílico no se asocia a una reducción de la mortalidad por cualquier causa ni de la mortalidad de causa no CV, pero sí se asocia a una reducción relativa modesta, sin significación estadística, de un 7% en la mortalidad de causa CV; 2) el ácido acetilsalicílico (incluso en dosis ≤ 100 mg/día) se asocia a unas tasas inferiores de IM (NNT = 357), IM no mortal (NNT = 400), AIT (NNT = 370) e ictus isquémico (NNT = 500); 3) el uso de ácido acetilsalicílico se asocia a un aumento significativo del riesgo de eventos de hemorragia mayor no mortal, con independencia de la dosis y de las características de la población; y 4) el ácido acetil-

salicílico no afecta a la incidencia de cáncer ni al riesgo de muerte por cáncer en un período de seguimiento de una mediana de 6,46 años. Los análisis secundarios pusieron de manifiesto lo siguiente: 1) el ácido acetilsalicílico puede reducir la mortalidad por cualquier causa después de 5 años de seguimiento; 2) la tendencia a un menor riesgo de muerte de causa CV con ácido acetilsalicílico se observa tan solo en las poblaciones con un riesgo estimado de ECV a 10 años elevado; y 3) el menor riesgo del total de ictus y de los ictus no mortales con el empleo de ácido acetilsalicílico se observa tan solo cuando se utilizan dosis bajas (≤ 100 mg/día) de ácido acetilsalicílico.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA MORTALIDAD.

Los metanálisis previos del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria han aportado evidencias contradictorias respecto a su efecto en la mortalidad por cualquier causa (1, 32-34). En el presente análisis, aunque el ácido acetilsalicílico no redujo la mortalidad por cualquier causa, se observó una reducción relativa modesta, sin significación estadística, del 7% en la mortalidad de causa CV. Además, en las poblaciones que fueron objeto de un seguimiento durante > 5 años (media de 6,7 años), se apreció un posible beneficio en cuanto a la mortalidad por cualquier causa. En un

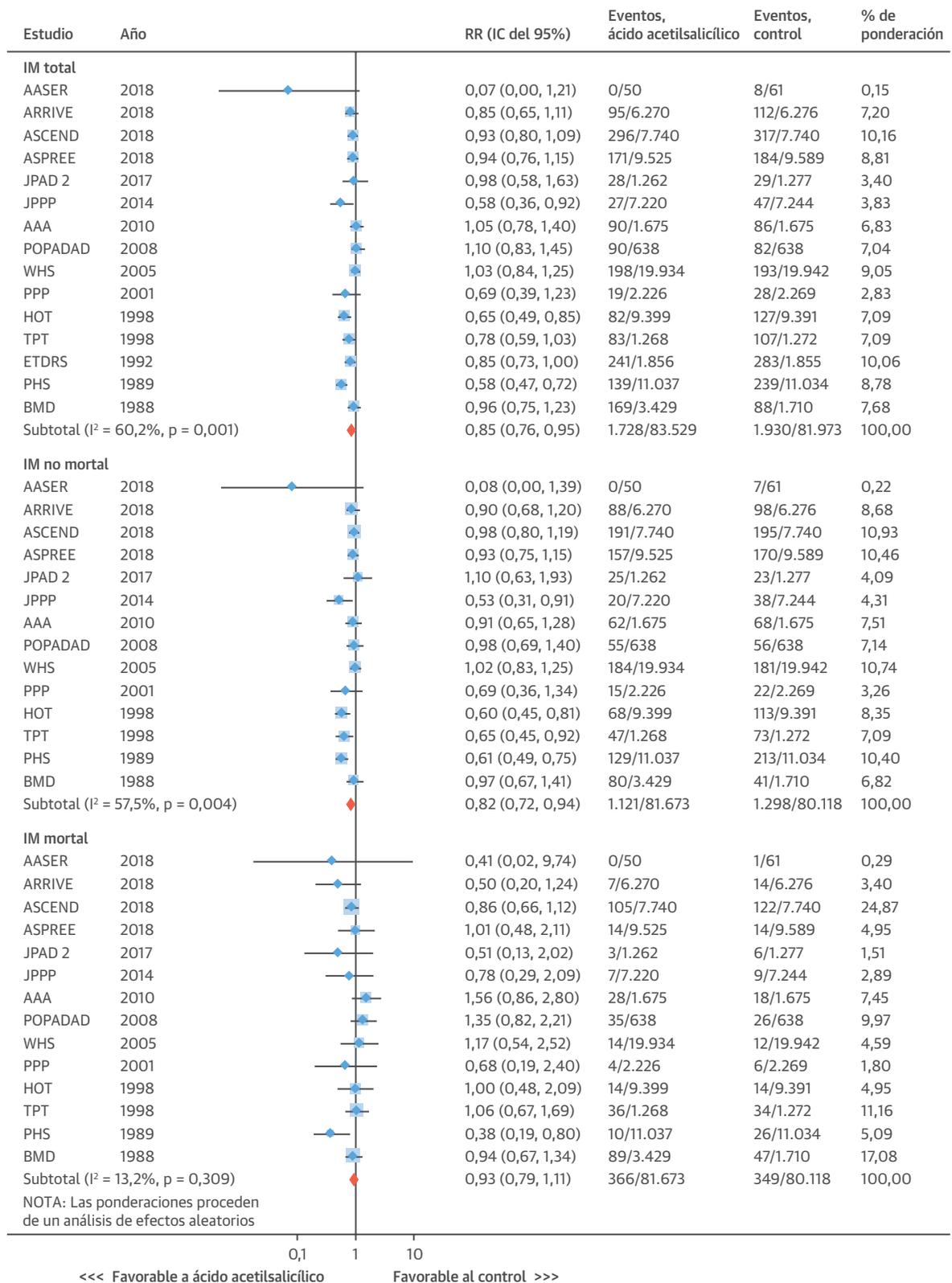
FIGURA 1 Gráfico de bosque (forest) de resumen de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular con ácido acetilsalicílico en comparación con el control

El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. AAA = Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; AASER = Acido Acetil Salicilico en la Enfermedad; ARRIVE = Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events; ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; ASPREE = Aspirin in Reducing Events in the Elderly; BMD = British Male Doctors Trial; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy; HOT = Hypertension Optimal Treatment; IC = intervalos de confianza; JPAD2 = Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; JPPP = Japanese Primary Prevention Project; PHS = Physician's Health Study; POPADAD = Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; PPP = Primary Prevention Project; RR = riesgo relativo; WHS = Woman Health study.

metanálisis previo, una observación similar se atribuyó a la reducción de las muertes de causa no vascular en vez de a las de causa vascular (24). Una reducción uniforme de la mortalidad por cualquier causa puede ser difícil de demostrar en los ensayos de prevención primaria debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la alta incidencia de muertes de causa no vascular (> 60% del total de muertes), en especial la muerte de causa no vascular y no debida al cáncer (20% a 25% del total de muertes) (35). Continúa siendo plausible que se

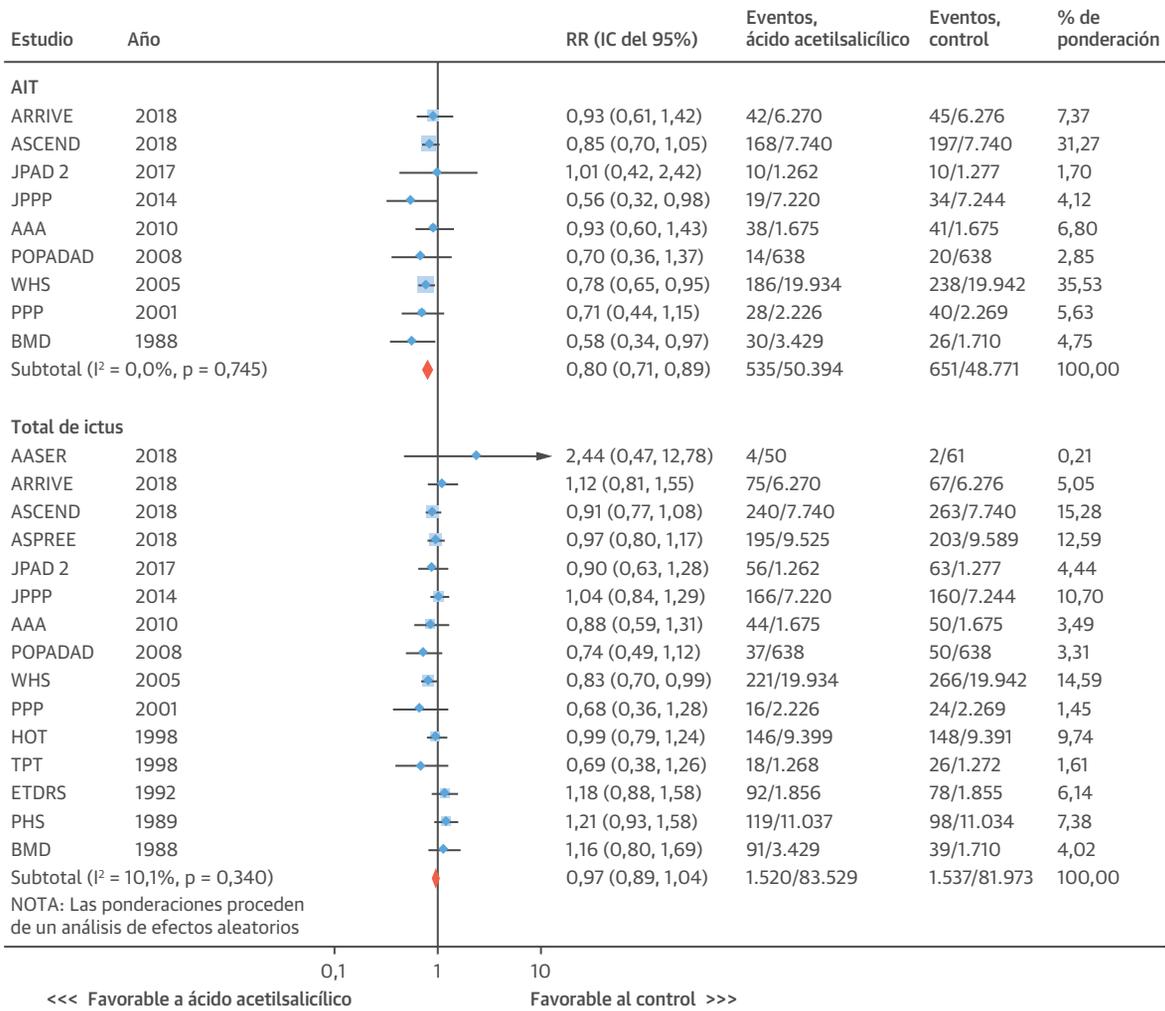
haya producido una atribución errónea de la causa de la muerte. Aunque en algunos ensayos la definición de la muerte de causa CV se limitó a la combinación del IM mortal y el ictus mortal (13, 14, 30), en otros se incluyeron otras causas (por ejemplo, muerte súbita cardíaca, insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar) (6, 7, 11, 19, 21-23). Una mayor evaluación de la distribución temporal y la causa real de la muerte de los participantes incluidos en los ECA recientes podría proporcionar una mayor perspectiva el respecto.

FIGURA 2 Gráfico de bosque (forest) de resumen de infartos de miocardio no mortales y mortales con ácido acetilsalicílico en comparación con el control



El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. Abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 3 Gráfico de bosque (forest) de resumen de los AIT y los ictus con ácido acetilsalicílico en comparación con el control



El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la figura 1.

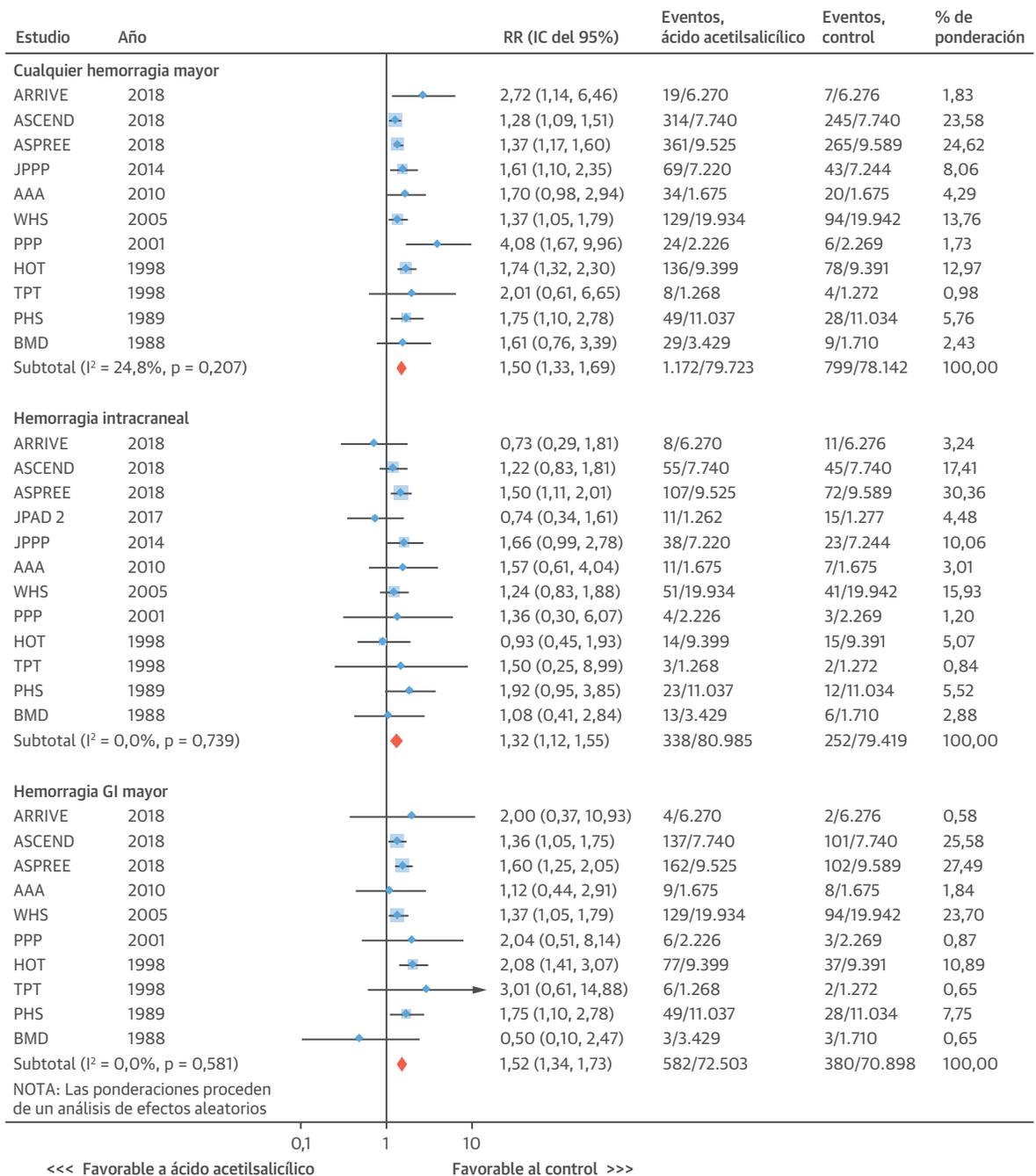
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CV.

En el presente estudio observamos una reducción significativa del total de IM y de los IM no mortales con ácido acetilsalicílico. La ausencia de efecto sobre los IM mortales se ha establecido ya con anterioridad (6, 7, 11, 19-21, 23). De entre los parámetros de valoración cerebrovasculares, observamos un beneficio con el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria del AIT y el ictus isquémico; sin embargo, este beneficio se veía contrarrestado por un aumento de las tasas de ictus hemorrágico, con lo que la tasa global de ictus era similar en los 2 grupos. Esto concuerda con lo indicado por metanálisis anteriores (32-34). Tan solo el estudio WHS (*Women's Health Study*), un ensayo del ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg a días alternos, en mujeres profesionales de la salud de mediana edad, mostró una

reducción significativa del ictus isquémico con el ácido acetilsalicílico (11). Tiene interés señalar que un análisis de metarregresión de nuestro estudio pone de manifiesto una posible modificación de la incidencia de ictus en las mujeres. Debe señalarse que la mayor parte de esos ensayos se diseñaron con un cálculo de potencia estadística para variables de valoración combinadas, lo cual hace que sea difícil detectar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para los parámetros de valoración individuales menos frecuentes.

Pusimos de manifiesto también una reducción de los ictus totales y de los ictus no mortales en las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas de ≤ 100 mg/día, pero con un aumento del total de ictus motivado principalmente por la mayor incidencia de ictus hemorrágicos con ácido acetilsalicílico en dosis de

FIGURA 4 Gráfico de bosque (forest) de resumen de cualquier hemorragia mayor, hemorragia intracraneal y hemorragia GI mayor con ácido acetilsalicílico en comparación con el control

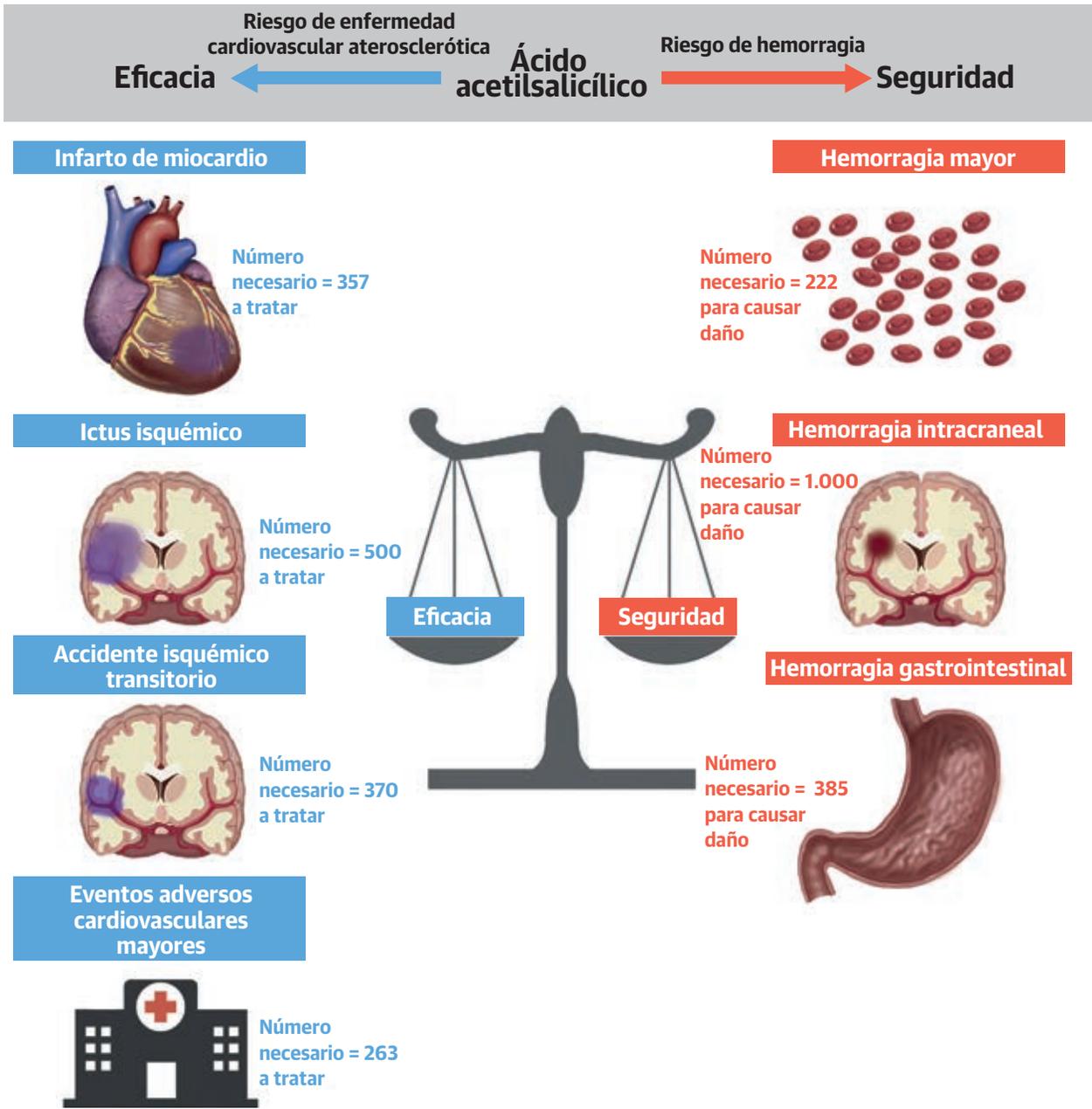


El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. GI = gastrointestinal; otras abreviaturas como en la figura 1.

≥ 300 mg/día. Está claramente establecida la presencia de un aumento de la hemorragia con el ácido acetilsalicílico, que está en función de la dosis (36). Además, en estudios previos se ha observado una mortalidad superior con el ictus hemorrágico en comparación con el ictus isquémico (1). Nuestros resultados ilustran la existencia

de una asociación crítica entre la dosis de ácido acetilsalicílico y el riesgo total de ictus, que es favorable a las dosis más bajas para la prevención primaria del ictus. El presente análisis muestra que para prevenir 1 evento de IM, AIT o ictus isquémico, sería necesario tratar a 357, 370 y 500 personas, respectivamente.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares



Abdelaziz, H.K. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(23):2915-29.

Beneficio y riesgo relativos del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en función de los datos combinados de 15 ensayos controlados y aleatorizados.

En ECA recientes (19-21, 23), la reducción modesta de los eventos CV o la ausencia de beneficio con el empleo de ácido acetilsalicílico sugieren un papel de otras estrategias de prevención primaria que se están utilizando en la población de pacientes, y esto se ve respaldado por una tendencia a un riesgo estimado de ECVA a 10 años infe-

rior en estos ECA (media del 8,3%) en comparación con lo observado en estudios más antiguos (media del 14,4%). Por ejemplo, en el estudio ASCEND, la media de presión arterial sistólica en el grupo de ácido acetilsalicílico fue de 136 mm Hg, y > 75% de la población recibía tratamiento con estatinas, con tan solo un 8% de indivi-

duos con tabaquismo activo (21). En el ensayo ARRIVE, casi un 50% de los pacientes estaban siendo tratados con estatinas, > 65% recibían medicaciones antihipertensivas y menos de una tercera parte eran fumadores (20). Nuestra metarregresión mostró un efecto favorable del tratamiento por lo que respecta al IM no mortal en los ensayos más antiguos en comparación con los más recientes, y ello respalda esta teoría y sigue la tendencia general de reducción/estabilización de la carga de la ECV en todo el mundo (37).

Las estrategias de prevención primaria en los adultos sanos tienen múltiples facetas. En estos sujetos es más probable que haya una concienciación respecto a la propia salud, que tengan prácticas de estilo de vida saludable como el ejercicio regular y que consuman una alimentación saludable, así como otros compuestos de venta sin receta que puedan tener efectos antiagregantes plaquetarios; y también tienden a tener unas tasas superiores de uso de estatinas, que se ha demostrado que tienen un efecto sobre la cascada de la coagulación e inhiben la producción de trombina. La demostración de un beneficio adicional con el empleo de ácido acetilsalicílico añadido a unas medidas de prevención primaria de base agresivas resulta difícil y ello puede explicar la ausencia de un beneficio neto en esta población. Además, la falta de datos relativos al porcentaje de uso de estatinas en muchos de los ensayos incluyó un análisis exhaustivo de su papel en la modificación de los resultados con el empleo de ácido acetilsalicílico. El estudio ACCEPT-D (*Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes*), que se está realizando actualmente, aportará una perspectiva importante respecto al papel del ácido acetilsalicílico añadido a un tratamiento de base con estatinas, para la prevención primaria de la ECV en una población diabética (38).

Las diferencias entre los sexos en cuanto a la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria continúan siendo objeto de controversia (1, 32, 34, 39). Aunque nuestro análisis pone de manifiesto una posible diferencia entre los sexos por lo que respecta al beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico, la heterogeneidad existente en las características de la población, y en particular en el riesgo inicial de ECVA, puede haber contribuido a producir estos resultados. En otro análisis de subgrupos, no observamos un beneficio del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria del IM en poblaciones diabéticas. La plausibilidad biológica de esta observación podría basarse en una posible resistencia al ácido acetilsalicílico y un aumento del recambio plaquetario en los pacientes con diabetes (40-43). Aunque esto ha sido puesto en duda recientemente por el ensayo ASCEND, es importante señalar que el riesgo de IM no mortal fue similar en los grupos de ácido acetilsalicílico y de control en los pacientes diabéticos de alto riesgo en este ensayo.

SEGURIDAD DEL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA.

Nuestro análisis pone de manifiesto un aumento del riesgo de hemorragia mayor (NNH = 222) con el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria, resultado este que persiste a pesar de que se limite el análisis a los ensayos con dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, la hemorragia mortal fue similar en ambos grupos. El ácido acetilsalicílico (sobre todo en dosis más altas) se asoció a un aumento relativo del 32% del riesgo de hemorragia intracraneal (incluido el ictus hemorrágico) así como a un aumento de > 50% en el riesgo de hemorragia GI mayor. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos (1, 33, 36, 44).

Aunque se ha observado que ciertas características iniciales como la mayor edad, el sexo masculino, los antecedentes de úlceras GI, la PA media elevada y el uso de AINE, aumentan el riesgo de hemorragia asociada al uso de ácido acetilsalicílico (36, 45), nuestro análisis de metarregresión no evidenció modificación alguna del efecto de hemorragia mayor en función de las características iniciales. Sería útil disponer de un metanálisis a nivel de pacientes para investigar con mayor detalle estos efectos.

INCIDENCIA DEL CÁNCER Y MORTALIDAD RELACIONADA CON EL CÁNCER.

Nuestro análisis no muestra ninguna reducción del riesgo de cáncer ni de la mortalidad relacionada con el cáncer con el uso de ácido acetilsalicílico en prevención primaria, ni siquiera en un análisis secundario limitado a los ensayos con un seguimiento a largo plazo (≥ 5 años). La discrepancia entre nuestros resultados y los de metanálisis previos que mostraron una posible reducción del riesgo de cáncer y de mortalidad por cáncer con el uso de ácido acetilsalicílico (24, 35, 46) puede atribuirse a la falta de uniformidad de los resultados de ECA recientes que indican un riesgo similar de los resultados relacionados con el cáncer en el grupo de ácido acetilsalicílico y el grupo control, así como la necesidad de un seguimiento aún más prolongado para apreciar cualquier posible efecto sobre el cáncer (20-22).

HERRAMIENTA DE PREDICCIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO: RIESGO DEL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA.

Continúa existiendo el dilema clínico de identificar la población en la que se obtendría un beneficio con el ácido acetilsalicílico en prevención primaria. En 2016, el grupo de trabajo *Preventive Service Task Force* de Estados Unidos utilizó un modelo de análisis de decisión para estimar la magnitud del beneficio neto del ácido acetilsalicílico en función de la edad, el sexo y el riesgo de ECV a 10 años, utilizando la calculadora de riesgo de *American Heart Association/American College of Cardiology* (47). El *Preventive Service Task Force* de Estados Unidos señaló que cabía prever un beneficio neto en la esperanza de vida para la mayor parte de hombres y

mujeres que iniciaban el uso de ácido acetilsalicílico a la edad de 40 a 59 años y a la edad de 60 a 69 años si tenían un riesgo alto de ECV. Sin embargo, en la actualidad es motivo de preocupación la sobreestimación del riesgo de ECV con el empleo de esta calculadora en situaciones de práctica clínica real (48). Además, el presente análisis pone de manifiesto una posible reducción del beneficio neto del ácido acetilsalicílico en la época actual. Por otra parte, carecemos de una herramienta de predicción válida para estimar el riesgo hemorrágico existente con el ácido acetilsalicílico en prevención primaria, y solo se dispone de un único instrumento de predicción del riesgo de complicaciones GI con el ácido acetilsalicílico (49). Nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de un modelo de análisis de decisión actualizado que incorpore la evidencia reciente y utilice una herramienta de amplio alcance para la predicción del riesgo de hemorragia GI. Ello permitiría mejorar la precisión del modelo para definir un umbral apropiado del riesgo isquémico frente al hemorrágico, en el que poder basarse para calibrar una herramienta de predicción de la relación beneficio:riesgo adecuadamente validada para determinar en qué individuos el beneficio del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria supera a los riesgos que ello comporta.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El presente estudio tiene como objetivo proporcionar datos completos y actualizados sobre la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV. Tras la presentación de nuestro artículo se han publicado 2 nuevos metanálisis (50, 51). Sin embargo, nuestro estudio proporciona una mayor perspectiva a través de más análisis detallados de subgrupos, de sensibilidad y de metarregresión. Concretamente, el presente estudio resalta lo siguiente: 1) un posible beneficio del ácido acetilsalicílico en cuanto a la mortalidad por cualquier causa en un seguimiento a largo plazo de > 5 años; 2) una tendencia a una mortalidad de causa CV inferior en la población con un riesgo alto de ECVA; 3) un efecto favorable del tratamiento con ácido acetilsalicílico respecto al IM no mortal en los estudios más antiguos en comparación con los más recientes; y 4) una diferencia en el resultado de ictus con el empleo de dosis bajas (≤ 100 mg/día) en comparación con las dosis altas (≥ 300 mg/día) de ácido acetilsalicílico. En el análisis incluimos tan solo ECA con objeto de evitar el sesgo asociado a los estudios de observación. Sin embargo, nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Las principales son la heterogeneidad existente en la definición de las variables de valoración combinadas en los diversos ensayos, así como la calidad heterogénea de los estudios incluidos. Con objeto de superar estas limitaciones, analizamos cada uno de los parámetros de valoración individuales por separado, y examinamos los MACE tan solo en los estudios en los que se utilizaba una definición homogénea. Tam-

bién realizamos múltiples análisis secundarios para mejorar la calidad de nuestro análisis. Otra limitación que es preciso reconocer es la de que el uso de estimaciones de resumen de reducción del riesgo absoluto y del NNT/NNH no es óptimo cuando se agrupan los datos para realizar un metanálisis. En consecuencia, realizamos nuestro análisis utilizando principalmente estimaciones de resumen del RR. Por último, la falta de datos a nivel de paciente impidió llevar a cabo un análisis más robusto.

CONCLUSIONES

El uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria redujo los eventos isquémicos no mortales y aumentó los eventos hemorrágicos no mortales (**ilustración central**). Los beneficios fueron más pronunciados cuando el riesgo estimado de ECVA era $\geq 7,5\%$ a lo largo de 10 años. Estos resultados sugieren que la decisión de utilizar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria debe personalizarse para cada paciente individual en función del riesgo estimado de ECVA y del riesgo de hemorragia percibido, así como de las preferencias del paciente respecto al tipo de eventos a prevenir en comparación con las posibles hemorragias causadas. Cuando se emplea ácido acetilsalicílico para la prevención primaria, debe recomendarse una dosis baja (≤ 100 mg/día).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jawahar L. Mehta, University of Arkansas for Medical Sciences, 4301 West Markham Street, Little Rock, Arkansas 72205. Correo electrónico: MehtaJL@uams.edu. Twitter: @MarwanSaadMD, @DLBHATTMD, @JDawnAbbott1, @herbaronowMD, @chandu991.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de un primer IM o ictus no mortal, pero aumenta el riesgo de hemorragia. La decisión de utilizar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria deberá basarse en el riesgo de eventos CV y de hemorragia del paciente y la dosis no deberá superar los 100 mg al día.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios estudios con un seguimiento a más largo plazo para caracterizar mejor a los individuos en los que el beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico en prevención primaria supera al riesgo de hemorragia, así como para evaluar los posibles efectos en la incidencia de cáncer y en la mortalidad por cualquier causa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
5. Van't Hof JR, Duval S, Walts A, Kopecky SL, Luepker RV, Hirsch AT. Contemporary primary prevention aspirin use by cardiovascular disease risk: impact of US Preventive Services Task Force recommendations, 2007-2015: a serial, cross-sectional study. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e006328.
6. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.
7. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
9. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
10. de Gaetano G, for the Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
11. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
12. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
13. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
14. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8.
15. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-20.
16. Bibbins-Domingo K, for the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
17. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
18. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395-402.
19. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:659-70.
20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
21. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al., for the ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
22. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
23. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
24. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602-12.
25. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
26. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928.
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
28. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
30. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
31. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and renal disease progression in chronic kidney disease patients: a multicenter randomized clinical trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:255-63.
32. Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One* 2014;9:e90286.
33. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124:621-9.
34. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:804-13.
35. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172: 209-16.
36. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826-35.
37. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
38. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
39. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011;162:115-24.e2.
40. Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects. *Thromb Res* 2012;129:225-9.

41. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30: 1279-86.
42. Mylotte D, Kavanagh GF, Peace AJ, et al. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: A comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control. *Platelets* 2012;23:439-46.
43. Mortensen SB, Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A-M. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2010;126:e318-22.
44. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307:2286-94.
45. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
46. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:814-25.
47. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottesmesch TJ, LaFrance AB, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:777-86.
48. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2118-30.
49. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator—a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738-48.
50. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. *JAMA* 2019;321: 277.
51. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40: 607-17.

PALABRAS CLAVE ácido acetilsalicílico, eventos cardiovasculares, prevención primaria

APÉNDICE Consúltese en el apartado de Métodos ampliado y en las figuras y tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.



Responda al cuestionario de EMC/MOC/ECME para este artículo en <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>.

COMENTARIO EDITORIAL

¿Se debería seguir utilizando aspirina en prevención primaria?

Alfaro Marchena Noriega, MD

El papel de la aspirina en prevención primaria ha generado debate durante muchos años. En 2009, el meta-análisis Antithrombotic Trialists' Collaboration (1), el cual analizó a 95,000 pacientes de bajo riesgo incluidos en estudios de prevención primaria con aspirina, mostró una reducción del 12% en eventos cardiovasculares (CV), pero asociado a un aumento significativo de sangrado mayor. Hallazgos similares han sido reportados en otras publicaciones (2,3). Esta reducción de riesgo CV se ha visto en forma similar en hombres y mujeres, en particular por reducción de infarto cerebral isquémico en mujeres y de infarto del miocardio no fatal en hombres (3). Desde entonces, ha existido controversia sobre el papel de la aspirina en prevención primaria, la cual ha tomado fuerza, después de la publicación el año pasado de 3 estudios en donde no se demostró beneficio neto, pero sí se encontró mayor riesgo de sangrado mayor, en particular a nivel gastrointestinal, en diferentes poblaciones estudiadas (4,5,6), (ARRIVE en riesgo CV moderado; ASPREE en ≥ 70 años; ASCEND en pacientes con diabetes). En este último estudio (6), el beneficio de reducción de eventos CV mayores fue anulado por el incremento de sangrado mayor. Por otra parte, no se demostró beneficio en reducción de riesgo de cáncer colorectal. Además de estos estudios recientes, la evidencia acumulada de una revisión de estudios observacionales da soporte a la recomendación de no utilizar aspirina en forma profiláctica en pacientes con alto riesgo de sangrado (7).

Al incorporar la población de estos 3 estudios y analizarla en conjunto con otros 12 estudios controlados y aleatorizados, en el meta-análisis publicado en este número por Abdelaziz y col. (8), en donde se incluyen a > 165,000 pacientes, no se encontró diferencias significativas al usar aspirina en prevención primaria para reducción de eventos cardiovasculares como: mortalidad, enfermedad cerebrovascular total, infarto del miocardio fatal, sangrado fatal. Aunque en estudios previos (9,10)

se encontró que el uso de aspirina se asoció a una reducción significativa en la incidencia de cáncer y mortalidad, en este meta-análisis no se encontró tal asociación. Por otra parte, su uso se asoció a incremento de sangrado mayor, en particular a nivel gastrointestinal, independientemente de la dosis utilizada. Solo se asoció a reducción de eventos isquémicos no fatales (infarto cerebral e infarto del miocardio no fatales) y se observó aumento de hemorragia intracraneal, lo cual podría anular el beneficio logrado.

Aunque al analizar los datos de 6 de estos estudios se encontró una reducción significativa en el punto final compuesto por: infarto del miocardio no fatal, infarto cerebral no fatal, isquemia cerebral transitoria y muerte cardiovascular (RR:0.9), llama la atención que el riesgo de sangrado mayor, es una complicación, que se presenta en 1 de cada 222 pacientes tratados, en tanto el NNT para prevenir 1 infarto del miocardio, 1 evento de isquemia cerebral transitoria o 1 evento de infarto cerebral isquémico es superior (357, 370, 500 respectivamente). Aunque este es un análisis que puede ser sub-óptimo en un meta-análisis, nos permite poner en perspectiva el riesgo del uso de AAS en prevención primaria, en particular si solo lograremos reducir eventos isquémicos no fatales.

En un análisis de metarregresión, se encontró reducción de infarto cerebral isquémico en mujeres, aunque la significación fue marginal ($p = 0.046$), lo cual solo fue observado a dosis bajas de aspirina (≤ 100 mg/d), en tanto que, bajo este mismo análisis, se encontró reducción de infarto no fatal en hombres, en particular al comparar los viejos estudios con los más nuevos ($p = 0.05$). Esto último podría atribuirse a que, en las últimas décadas, se han incrementado otras medidas de prevención primaria (mejor control de la presión arterial, mayor uso de estatinas, mejor control de diabetes, reducción del tabaquismo, ejercicio físico regular y dietas saludables), que pudiesen reducir el papel de la aspirina en este contexto. Sin embargo, debemos resaltar que la mayoría de estos estudios

fueron diseñados solo para evaluar puntos finales combinados, lo que hace difícil el análisis de sub-grupos.

En este meta-análisis se encontró en un análisis pre-especificado, que el uso de bajas dosis de aspirina (≤ 100 mg/d), se asoció a una reducción significativa de infarto cerebral isquémico total (RR:0.92) y no fatal (RR:0.88). Sin embargo, el riesgo de sangrado mayor fue más alto en los pacientes que usaron aspirina, independientemente de la dosis y el beneficio, y se anula a dosis más altas (≥ 300 mg/d) por el incremento de hemorragia cerebral (RR:1.57).

Aunque la mortalidad por todas las causas es similar, se observó que, si el riesgo CV a 10 años es alto, hay una tendencia a reducción de muerte de todas las causas ($p = 0.06$), en pacientes seguidos por > 5 años. Esto plantea la interrogante sobre la duración óptima del uso de aspirina para lograr ver un efecto significativo, por lo que sería interesante ver que pasa en estudios de seguimiento a largo plazo. Aunque, por otra parte, esto será una tarea difícil, a medida que se incrementen las otras medi-

das de prevención primaria (señaladas previamente), que han mostrado consistentemente beneficios en reducción del riesgo CV a 10 años.

Queda muy claro que, la aspirina no debe usarse en forma rutinaria para prevención primaria de enfermedad CV. En base a la evidencia actual y a la espera de nuevos estudios, que se enfoquen en grupos de riesgo particular (11), el uso de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares, solo deberá reservarse en el caso de pacientes < 70 años que tengan alto riesgo CV a 10 años (en particular si el riesgo es $> 10\%$), después de haber enfatizado en las múltiples medidas de prevención señaladas previamente y si el riesgo de sangrado mayor es bajo. Es muy importante informar y discutir los modestos beneficios frente al riesgo de sangrado mayor con el paciente y tomar una decisión en conjunto.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Correo electrónico: imecsa2010@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017; 135:659-670.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
4. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392: 1036-46.
5. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
6. Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
7. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE*. 2016;11:e0160046.
8. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915-29.
9. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602-12.
10. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
11. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.

PRESENTE Y FUTURO

COMPARACIÓN DE GUÍAS DE JACC

Comparación de las guías de ACC/AHA y de ESC sobre insuficiencia cardiaca

Comparación de guías de JACC



Peter van der Meer, MD, PhD,^{a,*} Hanna K. Gaggin, MD, MPH,^{b,*} G. William Dec, MD^b

RESUMEN

La guía de 2013 (con actualizaciones de 2016 y 2017) del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* y la guía de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología proporcionan unas directrices clínicas prácticas, basadas en la evidencia, para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) tanto aguda como crónica. Ambas guías abordan las pruebas no invasivas e invasivas para establecer el diagnóstico de IC con fracción de eyección reducida y de IC con fracción de eyección conservada. Hay una amplia evidencia de ensayos clínicos que respalda el uso de un tratamiento médico según las guías y de tratamientos basados en dispositivos para el manejo óptimo de los pacientes con IC con fracción de eyección reducida. Se presentan también recomendaciones específicas para la IC con fracción de eyección conservada, aunque la evidencia al respecto es considerablemente más débil. El tratamiento de las comorbilidades se aborda ahora en ambas guías. Se comenta también la IC aguda y la enfermedad en fase terminal que requieren tratamientos avanzados. En esta revisión se comparan las recomendaciones específicas en todo el espectro de fenotipos de la IC y de gravedad de la enfermedad; se resaltan las áreas en las que hay diferencias; y se enumeran los estudios de interés publicados tras las guías más recientes. (*J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-68) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

Las guías de práctica clínica del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) proporcionan a los clínicos un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) aguda y crónica. Las guías han sido elaboradas por expertos en el tema y son actualizadas a intervalos regulares para incluir los nuevos datos clínicos, en especial los relativos a resultados fundamentales de ensayos controlados y aleatorizados. La guía de ACC/AHA (GACC) fue ampliamente actualizada en 2013

y ha sido objeto de actualizaciones respecto a temas específicos en 2016 y 2017 (1-3). La guía de la ESC (GESC) fue actualizada más recientemente, en 2016 (4). Por consiguiente, las recomendaciones difieren en función de las diferencias existentes en cuanto al momento en el que se dispone de ciertos datos y en la ponderación asignada a los resultados por los diversos paneles de consenso. Ambas guías proporcionan recomendaciones según la clase y el nivel de evidencia (**tabla 1**). Aunque su ámbito de aplicación es amplio, muchas de las recomendaciones se centran en el tratamiento de la IC crónica



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

Del ^aDepartment of Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos; y la ^bCardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. *Los Drs. van der Meer y Gaggin contribuyeron por igual en este trabajo. La Dra. Gaggin cuenta con un apoyo parcial del Clark Fund for Cardiac Research Innovation. El Dr. van der Meer ha formado parte de paneles de conferenciantes de Novartis, Vifor Pharma, Boston Scientific y AstraZeneca; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de AstraZeneca, Corvidia, Ionis y Vifor Pharma. La Dra. Gaggin ha recibido el apoyo de subvenciones de investigación de Roche Diagnostics, Jana Care, Novartis y Ortho Clinical; ha recibido ingresos por consultoría de Roche Diagnostics y Merck; y ha recibido pagos de investigación por la participación en comités de validación de variables de valoración de Radiometer. El Dr. Dec ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar de interés respecto al contenido de este artículo. Michele Hamilton, MD, fue Editora Asociada Invitada y P.K. Shah, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Original recibido el 24 de octubre de 2018; original revisado recibido el 6 de febrero de 2019, aceptado el 7 de marzo de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACC/AHA** = American College of Cardiology/American Heart Association**ARA** = antagonista de receptores de angiotensina**ARM** = antagonista de receptores de mineralcorticoides**ARNI** = inhibidor de receptores de angiotensina y neprilisina**BNP** = péptido natriurético tipo B**BRI** = bloqueo de rama izquierda del haz**CdR** = clase de la recomendación**DAI** = desfibrilador automático implantable**EC** = enfermedad coronaria**ECA** = ensayo controlado aleatorizado**ECA** = enzima de conversión de la angiotensina**ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**FA** = fibrilación auricular**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**GACC** = guía de práctica clínica de American College of Cardiology/American Heart Association**GESC** = guía de la Sociedad Europea de Cardiología**IC** = insuficiencia cardíaca**ICFEc** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada**ICFEmr** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en mitad de rango**ICFER** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**IM** = infarto de miocardio**NdE** = nivel de evidencia**NT-proBNP** = propéptido natriurético tipo B aminoterminal**NYHA** = New York Heart Association**TMSG** = tratamiento médico según las guías**TRC** = terapia de resincronización cardíaca**VI** = ventrículo izquierdo

con fracción de eyección reducida (ICFER). Esto refleja el hecho de que existen muchos ensayos clínicos con resultado positivo que muestran la eficacia de tratamientos farmacológicos o mediante dispositivos en esta población. Se presentan recomendaciones específicas sobre el tratamiento de la IC con fracción de eyección conservada (ICFEc), pero los tratamientos han resultado en gran parte ineficaces en este tipo. Las guías se centran también en estrategias destinadas a la prevención de la IC y al tratamiento temprano de la disfunción ventricular izquierda (VI) asintomática. De igual modo, una mejor apreciación de la importancia de las comorbilidades ha conducido a recomendaciones terapéuticas específicas. En esta revisión se resumen las principales recomendaciones relativas al diagnóstico y el tratamiento de las miocardiopatías y la IC sintomática. Aunque ambas guías tienen muchas semejanzas (**figura 1**), se resaltan también las diferencias existentes entre ellas (**ilustración central**). Por último, los nuevos estudios importantes que se han publicado después de la aparición de las guías se resumen en cada apartado en que ello es pertinente, ya que puede influir en las actualizaciones futuras de las guías (**tabla 2**).

CLASIFICACIONES DE LA ENFERMEDAD: ANTECEDENTES

El síndrome clínico de IC puede ser consecuencia de trastornos del pericardio, el miocardio, el endocardio o las válvulas cardíacas. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes tienen síntomas relacionados con una disfunción del miocardio del VI. Coexisten anomalías de la función sistólica y la función diastólica, con independencia de la fracción de eyección. La fracción de eyección del VI (FEVI) continúa siendo crucial en la clasificación ya que inicialmente se utilizó para diferenciar la ICFER y evaluar su fisiopatología y la respuesta al tratamiento. Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto un beneficio en cuanto a la mortalidad en esa población. La ICFER se define por el síndrome clínico de IC con una FEVI $\leq 40\%$, mientras que la ICFEc engloba a los pacientes con IC y una FEVI $\geq 50\%$. Los criterios de la ESC exigen la presencia de datos de apoyo adicionales, además de los signos o síntomas de IC, y ello incluye los niveles elevados de péptido natriurético y los signos objetivos de alteración estructural o funcional. Las anomalías estructurales clave son el agrandamiento de la

aurícula izquierda o el aumento de la masa VI; las alteraciones funcionales indicativas de una disfunción diastólica, incluida la $E/e' > 13$ y una media de e' de la pared septal y lateral < 9 cm/s (5). Recientemente se ha caracterizado a un tercer grupo, la IC con fracción de eyección en mitad de rango (ICFEmr) (FEVI = 40% a 49%).

PUNTOS CLAVE

- La IC es un trastorno progresivo, con una alta prevalencia, que se asocia a una morbilidad y mortalidad importantes.
- Las guías de práctica clínica en la IC aportan un enfoque actual basado en la evidencia para su diagnóstico y tratamiento.
- Las recomendaciones de las guías del American College of Cardiology y de la Sociedad Europea de Cardiología para diferentes fenotipos de IC tienen semejanzas y diferencias.
- Aunque existen opciones de tratamiento eficaces para la IC con fracción de eyección reducida, hay una urgente necesidad de nuevos tratamientos para la IC con fracción de eyección conservada.

aurícula izquierda o el aumento de la masa VI; las alteraciones funcionales indicativas de una disfunción diastólica, incluida la $E/e' > 13$ y una media de e' de la pared septal y lateral < 9 cm/s (5). Recientemente se ha caracterizado a un tercer grupo, la IC con fracción de eyección en mitad de rango (ICFEmr) (FEVI = 40% a 49%).

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

La aparición de la IC puede retrasarse o prevenirse mediante intervenciones destinadas a modificar los factores de riesgo (estadio A) o a tratar la disfunción VI asintomática (estadio B). La hipertensión constituye un factor de riesgo principal para la aparición tanto de la ICFER como de la ICFEc, y se ha demostrado que su tratamiento reduce el riesgo de aparición de la IC en aproximadamente un 50%. Tanto los diuréticos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y los betabloqueantes han resultado eficaces y su empleo se recomienda en ambas guías. La GESC comenta también los resultados del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), en el que se puso de manifiesto que la hipertensión debe tratarse estableciendo como objetivo un valor de presión inferior (presión arterial sistólica < 120 mm Hg) en los pacientes hipertensos ancianos o en los de alto riesgo (6). Las dos guías recomiendan un tratamiento agresivo con estatinas en los pacientes con enfermedad coronaria o un riesgo alto de sufrirla, así como el abandono del tabaco y la limitación en el consumo de alcohol.

TABLA 1 Clase de la recomendación según la clasificación de ACC/AHA y de ESC

| Clases de recomendación | Definición | Expresiones que sugiere utilizar |
|------------------------------------|---|--|
| Clase I Beneficio >>> riesgo | Evidencia y/o acuerdo general respecto a que un determinado tratamiento o intervención es beneficioso, útil, eficaz | Se recomienda/está indicado *† Es útil, beneficioso † |
| Clase IIa Beneficio >> riesgo | Peso de la evidencia favorable a la utilidad | Debe considerarse* Es razonable † |
| Clase IIb Beneficio ≥ riesgo | Utilidad/eficacia no tan bien establecida por la evidencia/opinión | Puede considerarse * Puede ser razonable † Puede ser útil/eficaz † |
| Clase III Ausencia de beneficio | Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o intervención en cuestión no es útil/eficaz, y en algunos casos puede ser nocivo | No se recomienda *† Puede causar daño † |

*Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). † Guía de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

La obesidad y la resistencia a la insulina, con o sin una diabetes mellitus manifiesta, son factores de riesgo importantes para la aparición de la IC. La GESC menciona datos recientes sobre la efectividad de la empagliflozina (un inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2) para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC (7); respecto a los fármacos de otras clases, no se ha demostrado una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y es posible que puedan aumentar el riesgo de IC (por ejemplo, la pioglitazona).

Los biomarcadores pueden ser útiles también para identificar a los pacientes en riesgo. En el ensayo STOP-HF (*St. Vincent's Screening To Prevent Heart Failure Study*) se evaluó a pacientes > 40 años de edad con factores de riesgo cardiovascular o con una enfermedad cardíaca, y se observó que una asistencia conjunta de los pacientes con una elevación de carácter menor del péptido natriurético tipo B (BNP) reducía la tasa conjunta de disfunción sistólica VI e IC manifiesta (8). De igual modo,

el uso seriado de los biomarcadores (BNP y/o troponina) conjuntamente con ecocardiografías seriadas puede ser útil para identificar a los pacientes con riesgo que son tratados con pautas de quimioterapia citotóxica (en especial antraciclinas o trastuzumab). Sin embargo, ninguna de las dos guías recomienda aun este enfoque.

DISFUNCIÓN VI ASINTOMÁTICA/ ENFERMEDAD EN ESTADIO B

Todas las recomendaciones para los pacientes en estadio A son de aplicación también para los pacientes con una enfermedad en estadio B. La GACC plantea también el uso de ARA para la prevención de la IC en la disfunción VI post-infarto de miocardio (IM) (clase de recomendación [CdR]: I) y la GESC recomienda también el tratamiento con un inhibidor de la ECA en los pacientes con una enfermedad coronaria (EC) estable sin disfunción sistólica VI (CdR: IIa). Se ha observado que los inhibidores de la

FIGURA 1 Semejanzas entre las guías

| Semejanzas entre las guías | ACC/AHA | ESH/ESC |
|--|---|---------|
| Pruebas diagnósticas | Ecocardiografía transtorácica para la evaluación inicial | |
| Prevención | RMc para evaluar la cicatrización miocárdica [etiología isquémica] | |
| ICFEr | <ul style="list-style-type: none"> Triple bloqueo neurohormonal (iniciar un IECA [o un ARA si hay intolerancia a los IECA] y un BB, y luego añadir un ARM si hay una clase funcional II-IV de la NYHA y una FEVI ≤ 35%) Ivabradina para la IC persistentemente sintomática con ritmo sinusal, FEVI ≤ 35% y una frecuencia cardíaca en reposo ≥ 70 latidos/min a pesar del empleo de una posología de un betabloqueante basada en la evidencia (o a la dosis máxima tolerada). | |
| ICFEc | Diuréticos para el control del volumen, tratamiento de la PAA, alivio de la isquemia | |
| Tratamiento con desfibrilador automático implantable (DAI) | Prevención primaria para (FEVI ≤ 35%, clase funcional II-III de la NYHA con TMSG) o (clase funcional II de la NYHA, FEVI ≤ 30% con TMSG) y prevención secundaria | |
| Tratamiento de TRC | IC con clase funcional II-IV de la NYHA, FEVI ≤ 35%, BRI con QRS ≥ 150 ms | |

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; BB = betabloqueante; BRI = bloqueo de rama izquierda; ESC = Sociedad Europea de Cardiología; ESH = Sociedad Europea de Hipertensión; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IC = insuficiencia cardíaca; ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA = inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA = New York Heart Association; PAA = presión arterial alta; TMSG = tratamiento médico según las guías; TRC = terapia de resincronización cardíaca.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Enfoque actual de la guía del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* en comparación con el de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica

| Diferencias entre las guías |  American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) |  Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) |
|---|--|---|
| Pruebas diagnósticas | RM cardíaca para la cicatrización miocárdica o un proceso infiltrante | RM cardíacas (RMc) para la caracterización del tejido |
| IC con fracción de eyección reducida (ICFER) | <ul style="list-style-type: none"> • ARA/Betabloqueantes (BB) específicos • ARNI para IECA o ARA para síntomas crónicos de clase funcional II/III de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendación de clase para IECA o ARA/BB • ARNI para síntomas persistentes a pesar de un bloqueo neurohormonal triple • Indicaciones más amplias para ivabradina (pacientes que no toleran los BB o tienen una contraindicación para su uso) |
| IC con fracción de eyección conservada (ICFEC) y diabetes o presión arterial alta (PAA) | <ul style="list-style-type: none"> • Ninguna recomendación • Tratamiento médico según las guías (TMSG), objetivo de presión arterial < 130 mm Hg | <ul style="list-style-type: none"> • Metformina para el control inicial de la diabetes • Enfoque de "asistencia escalonada" con fármacos de TMSG para la hipertensión |
| Terapia de resincronización cardíaca (TRC) <ul style="list-style-type: none"> • IC sintomática, FEVI ≤ 35% • QRS ≥ 150 ms, sin bloqueo de rama izquierda (BRI) | Recomendación de CdR IIa para la clase funcional III de la NYHA y recomendaciones IIb para la clase funcional II de la NYHA | Recomendación de CdR IIa |
| Tratamiento de TRC <ul style="list-style-type: none"> • IC sintomática, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 35% • BRI con duración del QRS intermedia | Recomendación de CdR IIb (QRS 120-149 ms) | Recomendación de CdR I (QRS 130-149 ms) |

van der Meer, P. *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2756-68.

Algunos aspectos de la comparación de las guías de práctica clínica estadounidenses y europeas. ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARNI = inhibidor de receptores de angiotensina y neprililina; CdR = clase de la recomendación; IECA = inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

ECA reducen el riesgo de IC en los pacientes asintomáticos con una reducción crónica de la FEVI, con independencia de la etiología. La GACC recomienda el empleo de betabloqueantes en todos los pacientes con una fracción de eyección reducida (CdR: I), mientras que la GESCC recomienda su empleo en los pacientes con un IM previo (CdR: I) y reconoce que los datos al respecto son más limitados para la disfunción VI no isquémica. Ninguna de las dos guías sugiere todavía el empleo de un antagonista de receptores de mineralcorticoides (ARM) para prevenir el remodelado del VI.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El abordaje diagnóstico ante el paciente en el que se sospecha una IC es relativamente similar en las dos guías (tabla 3). Aunque en ambas guías se indica que todavía no están indicadas las pruebas genéticas de manera sistemática en los casos de miocardiopatía inexplicada (1, 4), la guía reciente de la *IC Society of America* (HFSA) recomienda las pruebas genéticas en los pacientes con una miocardiopatía inexplicada (9). Debe examinarse al familiar con una afectación más grave y luego se realiza un

examen genético de detección sistemática en cascada en los familiares en riesgo. En la miocardiopatía dilatada, actualmente existen evidencias relativas a las consecuencias pronósticas y terapéuticas.

Ambas guías confirman claramente la utilidad clínica del BNP o el péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) en suero para establecer la enfermedad y el pronóstico en la IC crónica, con independencia de la etiología. La determinación de las concentraciones iniciales de péptido natriurético y de troponina cardíaca al ingreso resulta útil para establecer el pronóstico en la IC aguda (ICA) (3). De igual modo, la concentración de péptido natriurético antes del alta puede ser útil para establecer el pronóstico tras el alta (3). El papel de los demás biomarcadores de la fibrosis miocárdica (por ejemplo, ST2 y galectina-3) no está tan bien establecido (CdR: IIb). Aunque las concentraciones de BNP y de NT-proBNP disminuyen con el tratamiento, y una disminución de las concentraciones a lo largo del tiempo está en general correlacionada con una mejora de los resultados clínicos, el tratamiento "guiado" por los biomarcadores ha producido unos resultados poco concluyentes en ensayos controlados y aleatorizados (ECA) (10). Por consiguiente, los

TABLA 2 Algunos estudios de interés publicados después de la aparición de las guías

| Estudio (primer autor) | Año | Referencia número | Resultados del estudio |
|---------------------------|------|-------------------|--|
| STICHES (Velazquez) | 2016 | (12) | CABG más tratamiento médico fue superior al tratamiento médico solo en pacientes con ICFeR con EC susceptible de tratamiento con CABG (mortalidad por cualquier causa, hospitalización de causa CV). |
| Ensayo DANISH (Kober) | 2016 | (20) | Ausencia de beneficio sobre la mortalidad con el DAI en la IC no isquémica. |
| Ensayo ALBATROSS (Beygui) | 2016 | (15) | Inicio temprano de un bloqueo de la aldosterona en el IM agudo (sin IC ni disfunción VI como criterios de entrada) no produjo una mejora significativa en una variable de valoración combinada formada por la muerte, el paro cardíaco reanimado, arritmia ventricular significativa, indicación de DAI o IC de nueva aparición o agravamiento de la ya existente. |
| GUIDE-IT (Felker) | 2017 | (10) | Ausencia de hospitalización por IC/mortalidad de causa CV con un manejo guiado por el NT-proBNP. Advertencia: no hubo diferencias significativas en el nivel de NT-proBNP alcanzado entre los grupos de asistencia estándar y de asistencia guiada por biomarcadores. |
| Arnold | 2018 | (31) | La resincronización del His aporta una resincronización ventricular y una mejoría hemodinámica en comparación con la TRC. Advertencia: estudio pequeño de 23 pacientes. |
| CASTLE-HF (Marrouche) | 2018 | (27) | La ablación percutánea de la FA en la ICFeR redujo la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por IC. |
| VEST (Olgin) | 2018 | (18) | No hubo reducción significativa de la muerte súbita ni de la muerte por taquiarritmia ventricular con el empleo de un desfibrilador portátil en la ICFeR. |
| PIONEER (Velazquez) | 2019 | (32) | La instauración de un tratamiento con sacubitrilo-valsartán durante la hospitalización por IC aguda en pacientes con ICFeR estable produjo una reducción del NT-pro-BNP mayor que la observada con enalapril y no se asoció a peores efectos secundarios. |
| COAPT (Stone) | 2018 | (33) | La reparación mitral redujo las hospitalizaciones por IC en pacientes con insuficiencia mitral moderadamente grave/grave a los 24 meses. |
| MITRA-FR (Obadia) | 2018 | (34) | La reparación mitral no redujo la mortalidad ni las hospitalizaciones por IC en la insuficiencia mitral moderadamente grave/grave a los 12 meses. |

ALBATROSS = Aldosterone Lethal Effects Blockade in Acute Myocardial Infarction Treated with or without Reperfusion to Improve Outcomes and Survival at Six-Months Follow-up; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; CASTLE-AF = Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation; CIE = desfibrilador automático implantable; COAPT = Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation; CV = cardiovascular; DANISH = Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Nonschemic Systolic Heart Failure on Mortality; EC = enfermedad coronaria; FA = fibrilación auricular; GUIDE-IT = Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker-Intensified Treatment in Heart Failure; IC = insuficiencia cardíaca; ICFeR = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IM = infarto de miocardio; MITRA-FR = Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation; NT-proBNP = péptido natriurético tipo B aminoterminal; PIONEER = Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-pro-BNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode; STICHES = Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Extension Study; TRC = terapia de resincronización cardíaca; VEST = Vest Protection of Early Sudden Death; VI = ventricular izquierdo.

datos existentes son insuficientes para aportar información suficiente para recomendaciones específicas de las guías respecto al tratamiento guiado por el péptido natriurético o para la determinación seriada del BNP o el NT-proBNP con la finalidad de reducir las hospitalizaciones o la mortalidad (2).

La ecocardiografía transtorácica desempeña un papel fundamental en el establecimiento del fenotipo de IC (es decir, ICFeR frente a ICFeC o ICFeMr). Las determinaciones repetidas son útiles en los pacientes que presentan alteraciones importantes del estado clínico o reciben un tratamiento que puede fomentar el remodelado cardíaco. La GESC especifica unos criterios para evaluar la función diastólica cuando se sospecha que los síntomas se deben a una ICFeC. También recomiendan el uso de las velocidades Doppler tisular y de las técnicas de imagen de *strain* (deformación) en los pacientes con riesgo de desarrollar una IC, con objeto de identificar la disfunción miocárdica en la etapa preclínica (CdR: IIa). Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar la ecocardiografía transesofágica cuando la gravedad de la valvulopatía mitral o aórtica no se corresponde con los síntomas del paciente o con los resultados de la ecocardiografía transtorácica.

La GACC sugiere una evaluación no invasiva para detectar la isquemia en los pacientes con una IC de nueva aparición y una enfermedad coronaria conocida, pero que

no presentan angina, a no ser que el paciente no sea apto para una revascularización (CdR: IIa). También se considera razonable la evaluación de la viabilidad cuando se planifica una revascularización en pacientes con IC y una fracción de eyección reducida (CdR: IIa). La GESC es algo más conservadora e indica que puede contemplarse el posible empleo de técnicas de imagen de estrés no invasivas (resonancia magnética cardíaca, ecocardiografía de estrés, tomografía computarizada por emisión monofotónica o tomografía de emisión de positrones) para la evaluación de la isquemia y la viabilidad del miocardio (CdR: IIb). Los resultados del ensayo aleatorizado STICH (*Comparison of Surgical and Medical Treatment for Congestive Heart Failure and Coronary Artery Disease*) han atenuado notablemente el entusiasmo por las pruebas de viabilidad en los Estados Unidos (11). Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar la angiografía por tomografía computarizada cardíaca en los pacientes con una probabilidad pre-test de enfermedad coronaria de baja a intermedia y en los que presentan resultados equívocos en las pruebas de estrés no invasivas (CdR: IIb).

Las indicaciones de la resonancia magnética cardíaca se presentan de manera más detallada en la GESC. Se recomienda el empleo de la resonancia magnética cardíaca para la caracterización del tejido miocárdico si se sospechan enfermedades inflamatorias o infiltrantes (por

TABLA 3 Algunas comparaciones de interés de la evaluación diagnóstica respecto a la IC de nueva aparición

| Recomendación | ACC/AHA | ESC |
|---|---------|-----|
| Antecedentes y exploración física (con especial atención al estado de volumen) | I | I |
| Electrocardiograma de 12 derivaciones | I | I |
| Radiografía de tórax | I | I |
| ETT (evaluación inicial de la estructura y la función del VI y el VD, presiones AP) | I | I |
| Repetición de la ETT (para detectar un posible cambio significativo del estado clínico o del tratamiento médico) | I | I |
| ETT (para evaluar la función VI durante una quimioterapia potencialmente citotóxica) | | I |
| Doppler tisular, imágenes de <i>strain</i> (deformación) para identificar la enfermedad preclínica | | I |
| Determinación del péptido natriurético (BNP o NT-proBNP) | | |
| Diagnosticar o descartar la IC en la disnea aguda | I | I |
| Pronóstico o gravedad de la enfermedad en la IC crónica | I | Ila |
| Pronóstico al ingreso por IC aguda | I | |
| Establecer el pronóstico previo al alta | Ila | |
| Biomarcadores de estrés o fibrosis miocárdicos (ST2, galectina-3) | Ila | |
| RMc para la IC y la cardiopatía congénita | | I |
| RMc para la evaluación de la cicatriz miocárdica o la infiltración | Ila | |
| RMc para diferenciar la cicatrización miocárdica isquémica de la no isquémica | | Ila |
| RMc para la caracterización tisular (miocarditis, sarcoidosis, amiloidosis) | | I |
| Angio-TC cardiaco en una probabilidad de EC pre-test de baja a intermedia | | Ila |
| Coronariografía | | |
| IC con angina, TV o paro cardiaco | I | I |
| IC y probabilidad de EC pre-test de intermedia a alta y prueba de estrés + | Ila | Ila |
| Exploraciones de imagen no invasivas para detectar la isquemia o la viabilidad con la EC | Ila | |
| Exploraciones de imagen de estrés no invasivas (RMc, ecografía de estrés, SPECT, PET) para identificar la isquemia o viabilidad en la IC y la EC en la que se está contemplando una posible revascularización | | Ila |
| Biopsia endomiocárdica para una IC rápidamente progresiva y una MCD de nueva aparición, en que se sospecha un diagnóstico específico y que influiría en el tratamiento (miocarditis de células gigantes, sarcoidosis) | Ila | Ila |
| Biopsia endomiocárdica en la evaluación ordinaria de las miocardiopatías | III | III |

AP = arteria pulmonar; BNP = péptido natriurético tipo B; CdR = clase de recomendación; ETT = ecocardiografía transtorácica; MCD = miocardiopatía dilatada; PET = tomografía de emisión de positrones; RMc = resonancia magnética cardiaca; SPECT = tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC = tomografía computarizada; TV = taquicardia ventricular; VD = ventricular derecho; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

ejemplo, miocarditis, amiloidosis) así como en los pacientes con cardiopatías congénitas complejas (CdR: I). Ambas guías recomiendan contemplar el posible uso de la resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio para diferenciar la lesión miocárdica isquémica de la no isquémica y para evaluar el grado de cicatrización (CdR: Ila) (2, 4, 13).

En la GESC se recomienda la coronariografía en los pacientes con IC y angina de pecho, así como en los que tienen antecedentes de arritmias ventriculares o de una muerte cardiaca recuperada (CdR: I). Ambas guías sugieren que se contemple la posible conveniencia de una angiografía cuando se considera que la isquemia contribuye a producir la IC, así como en los pacientes con una probabilidad de enfermedad coronaria pre-test de intermedia a alta en presencia de isquemia en las pruebas de estrés

no invasivas (CdR: Ila). La evaluación hemodinámica con un cateterismo cardiaco derecho se recomienda para los pacientes con una IC grave en los que se está considerando la posible conveniencia de un trasplante de corazón o un apoyo circulatorio mecánico (CdR: I). Las dos guías sugieren que la monitorización hemodinámica invasiva puede ser útil en algunos pacientes seleccionados con síntomas persistentes de IC a pesar de los tratamientos estándares, en los que requieren un apoyo vasopresor y en los que presentan un estado de volumen o perfusión incierto.

No se recomienda la biopsia endomiocárdica para la evaluación ordinaria de una miocardiopatía inexplicada (CdR: III). Ambas guías sugieren que debe considerarse la posible conveniencia de una biopsia endomiocárdica en los pacientes con una IC rápidamente progresiva a pesar del tratamiento, o con un agravamiento de la disfunción ventricular, así como en trastornos específicos para los que se dispone de un tratamiento eficaz (por ejemplo, sarcoidosis, miocarditis de células gigantes) (14).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ICFeR

Las dos guías son muy coincidentes en lo relativo al tratamiento de la ICFeR (**tabla 4**). Esto no es de extrañar ya que las recomendaciones de tratamiento se han basado en los resultados de ECA amplios. El tratamiento médico según las guías (TMSG) es la piedra angular del tratamiento farmacológico de la ICFeR. Las dos guías recomiendan el uso de diuréticos del asa en los pacientes con signos o síntomas de sobrecarga de volumen.

Con todos los antagonistas neurohormonales (inhibidores de la ECA, ARM, y betabloqueantes) se ha demostrado una reducción de las hospitalizaciones por IC y una mejora de la supervivencia, y se recomienda su empleo para el tratamiento de todos los pacientes con síntomas actuales o previos de IC, salvo que estén contraindicados o no sean bien tolerados (CdR: I). En ambas guías se recomienda el empleo de un tratamiento con un inhibidor de la ECA en los pacientes con síntomas actuales o previos de IC. El tratamiento con ARA se considera aceptable como vasodilatador alternativo en los pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA (GESC CdR: I) o como alternativa de primera línea al tratamiento con un inhibidor de la ECA (GACC CdR: I). El papel que desempeñan los inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI) se está ampliando rápidamente. Al uso de un ARNI (y concretamente de sacubitrilo/valsartán) se le asigna actualmente una recomendación de nivel I en la GACC para los pacientes de la clase funcional II/III de la *New York Heart Association* (NYHA) que se han mantenido estables con una pauta de tratamiento previa con un inhibidor de la ECA o un ARA. La GESC sugiere que pueden sustituir a un inhibidor de la ECA en pacientes ambu-

latorios que continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidores de la ECA, betabloqueantes y ARM.

Se recomienda el tratamiento betabloqueante para todos los pacientes con IC sintomática estable (clase funcional II a IV de la NYHA) con objeto de reducir el riesgo de hospitalización por IC y de muerte. Los betabloqueantes y los inhibidores de la ECA son medicamentos complementarios que pueden iniciarse de forma conjunta una vez establecido el diagnóstico de ICFeR. La GACC recomienda el empleo de un betabloqueante específico (por ejemplo, bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol de liberación prolongada), mientras que la GESC no establece medicamentos específicos.

En ambas guías se recomienda la adición de ARM (por ejemplo, espirolactona o eplerenona) a los inhibidores de la ECA (o los ARA si el paciente no tolera los inhibidores de la ECA) y betabloqueantes en los pacientes con una IC en una clase funcional II a IV de la NYHA que tienen una FEVI \leq 35%, con objeto de reducir la morbilidad y la mortalidad. También se recomiendan estos fármacos en las dos guías tras un IM agudo en pacientes con una FEVI $<$ 40% que han presentado una IC sintomática o tienen antecedentes de diabetes mellitus. Sin embargo, algunos estudios recientes sugieren que no aportan un beneficio en los pacientes con un IM agudo y una función VI reducida si no hay antecedentes de signos o síntomas de IC (15). En ambas guías se advierte de que no debe usarse un antagonista del receptor de aldosterona en presencia de una insuficiencia renal (filtración glomerular $<$ 30 ml/min/1,73 m² o potasio sérico $>$ 5,0 mEq/l) (1, 4).

La ivabradina es un nuevo producto terapéutico que inhibe de forma selectiva la corriente I_f en el nódulo sinoauricular, con lo que produce una reducción de la frecuencia cardíaca. Las dos guías sugieren que debe contemplarse el posible uso de ivabradina en los pacientes con síntomas persistentes y una FEVI \leq 35%, que están en ritmo sinusal y presentan una frecuencia cardíaca en reposo \geq 70 latidos/min, a pesar del empleo de una posología de un betabloqueante basada en la evidencia (o a la dosis máxima tolerada) (CdR: IIa). La GESC sugiere también su uso en pacientes sintomáticos que no toleran el tratamiento con betabloqueantes o tienen contraindicaciones para su uso (CdR: IIa), pero los datos existentes sobre su eficacia en esta población son limitados (16).

La digoxina tiene un papel muy limitado y puede considerarse la posibilidad de utilizarla en pacientes sintomáticos en ritmo sinusal, a pesar del TMSG, para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC (GESC CdR: IIb) (1, 4). Se continúa utilizando a menudo para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular (FA) rápida, pero debe contemplarse también su posible empleo cuando otras opciones terapéuticas resultan ineficaces.

TABLA 4 Algunos tratamientos farmacológicos de interés para la IC sintomática debida a ICFeR

| Recomendación | ACC/AHA | ESC |
|--|---------|-----|
| Se recomiendan los fármacos diuréticos cuando hay signos de sobrecarga de líquidos, con objeto de aliviar los síntomas y mejorar la capacidad de ejercicio. | I | I |
| Debe contemplarse la posibilidad de utilizar fármacos diuréticos para la sobrecarga de líquidos con objeto de reducir las hospitalizaciones por IC. | | I |
| Se recomienda el empleo de inhibidores de la ECA en los pacientes con síntomas crónicos de IC actuales o previos. | I | I |
| Se recomienda el uso de ARA para los síntomas de IC previos o actuales en los pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA. | I | I |
| Puede contemplarse el posible empleo de un ARA como tratamiento de primera línea para el control de la ICFeR a largo plazo. | I | |
| Se recomienda el uso de ARA para los síntomas de IC previos o actuales en los pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA o los ARA. | IIb | IIb |
| Se recomienda el empleo de ARNI para reemplazar al tratamiento con inhibidores de la ECA en los pacientes ambulatorios que continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidores de la ECA/ARA, betabloqueantes y ARM. | I | I |
| Se recomienda el empleo de un betabloqueante en los pacientes con una IC sintomática estable. | | I |
| Se recomienda el empleo de uno de los 3 betabloqueantes específicos (bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol) en todos los pacientes con síntomas de IC actuales o previos. | I | |
| Se recomienda el empleo de un ARM en los pacientes que continúan presentando síntomas a pesar del tratamiento con un inhibidor de la ECA y un betabloqueante. | I | I |
| Se recomienda el empleo de un ARM en los pacientes con síntomas de clase funcional II de la NYHA que tienen antecedentes de hospitalización previa por causa CV o un nivel elevado de péptido natriurético. | I | I |
| Se recomienda el empleo de un ARM tras un IM agudo complicado por una FEVI $<$ 40% con síntomas de IC o diabetes mellitus. | I | I |
| Debe contemplarse el posible uso de ivabradina cuando hay una IC sintomática a pesar del uso de inhibidores de la ECA/ARA y betabloqueantes. | IIa | IIa |
| Se recomienda el empleo de un tratamiento con hidralazina-nitratos en los pacientes afroamericanos con síntomas de clase funcional III o IV de la NYHA a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidores de la ECA, betabloqueantes y ARM. | I | IIa |
| Puede contemplarse el posible empleo de un tratamiento con hidralazina-nitrato para la IC sintomática en pacientes que no toleran el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un ARA (o tienen una contraindicación para su uso). | IIa | IIb |
| No se recomienda la anticoagulación para el tratamiento de la IC en los pacientes sin fibrilación auricular, un evento tromboembólico previo o un trombo cardíaco documentado. | III | |

ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARNI: inhibidor de receptores de angiotensina y neprilísina; FC = frecuencia cardíaca; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association; otras abreviaturas como en las tablas 1-3.

A pesar de los beneficios sustanciales demostrados del TMSG, existen lagunas importantes en su uso y posología en la práctica clínica contemporánea. El registro CHAMP-HF (*Change the Management of Patients With Heart Failure*) ha demostrado recientemente que, de los pacientes elegibles, a un 27%, 33% y 67% no se les ha prescrito tratamiento con un inhibidor de la ECA/ARA/ARNI, un betabloqueante y un ARM, respectivamente (16). Además, cuando se prescriben, $<$ 30% de los pacientes reciben las dosis recomendadas de inhibidor de la ECA/ARA/ARNI o betabloqueante.

TABLA 5 Algunas recomendaciones de interés respecto a los tratamientos basados en dispositivos para la ICFeR

| Recomendación | ACC/AHA | ESC |
|---|------------------------------------|----------------------------------|
| DAI para prevención secundaria Se recomienda el empleo de un DAI en un paciente que se ha recuperado de una arritmia ventricular causante de una inestabilidad hemodinámica y que se espera que sobreviva durante > 1 año con un buen estado funcional, con objeto de reducir el riesgo de muerte súbita. | I | I |
| DAI para prevención primaria Se recomienda el empleo de un DAI en un paciente con IC sintomática (clase funcional II-III de la NYHA) y una FEVI ≤ 35%, con objeto de reducir el riesgo de muerte súbita, si no ha habido un IM en los 40 días previos. | I | I |
| Cardiopatía isquémica | I | I |
| Miocardiopatía dilatada | I | I |
| No debe implantarse a los pacientes un DAI en un plazo de 40 días tras un IM ya que el implante en ese período no mejora el pronóstico. | | III |
| Debe realizarse una evaluación cuidadosa de los pacientes por parte de un cardiólogo experimentado antes de la colocación de un generador, ya que pueden haber cambiado los objetivos del tratamiento y las necesidades del paciente. | | IIa |
| TRC | I | I |
| Se recomienda la TRC en los pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS ≥ 150 ms y una morfología de QRS de BRI y con una FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, con objeto de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad y mortalidad. | | |
| Debe contemplarse el posible uso de la TRC en los pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS ≥ 150 ms y una morfología de QRS sin BRI y con una FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, con objeto de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad y mortalidad. | IIb | IIa |
| Se recomienda la TRC en los pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS de 130-149 ms y una morfología de QRS de BRI y con una FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, con objeto de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad y mortalidad. | IIb (duración del QRS: 120-149 ms) | I (duración del QRS: 130-149 ms) |
| Puede contemplarse el posible uso de la TRC en los pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS 130-149 ms y una morfología de QRS sin BRI y con una FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, con objeto de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad y mortalidad. | III | IIb |
| La TRC puede ser útil en pacientes con FA y una FEVI ≤ 35% si: 1) el paciente requiere un marcapasos ventricular o cumple por otros motivos los criterios para el uso de la TRC; y 2) una ablación nodal o un control de la frecuencia permitan alcanzar cerca de un 100% de ritmo ventricular con la TRC. | IIa | IIa |
| La TRC está contraindicada en los pacientes con una duración del QRS <130 ms. | | III |

AV = auriculoventricular; BRI = bloqueo de rama izquierda; CV = cardiovascular; DAI = desfibrilador automático implantable; TMO = tratamiento médico óptimo; otras abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 4.

TRATAMIENTOS BASADOS EN DISPOSITIVOS

DESFIBRILADORES AUTOMÁTICOS IMPLANTABLES.

Las dos guías son en gran parte coincidentes por lo que respecta al uso de dispositivos no quirúrgicos en los pacientes con ICFeR (tabla 5). Sea cual sea la función del VI, un desfibrilador automático implantable (DAI) reduce la mortalidad en los pacientes que han sobrevivido a una muerte súbita cardíaca y en los que han sufrido una taquicardia ventricular sostenida (CdR: IA). En prevención primaria, la mayor parte de la evidencia procede de pa-

cientes con una etiología isquémica, y en ambas guías, se recomienda un DAI en los pacientes con una FEVI ≤ 35% a pesar de > 3 meses de empleo de un tratamiento farmacológico óptimo para reducir el riesgo de muerte súbita. El caso de los pacientes con una clase funcional I de la NYHA no se comenta explícitamente en la GESC, mientras que en la GACC se establece una recomendación de clase IB para estos casos si la FEVI es ≤ 30%.

Ambas guías establecen una recomendación en contra del empleo de un DAI en los pacientes en los que han transcurrido menos de 40 días después de un IM, basándose en los ECA de resultado negativo que no han mostrado un beneficio temprano (17). Teniendo en cuenta estos resultados, el estudio VEST (*Vest Prevention of Early Sudden Death Trial and VEST Registry*) se diseñó para investigar el efecto de un desfibrilador portátil durante este período de alto riesgo tras el IM (18). Tiene interés señalar que el desfibrilador portátil no produjo una reducción significativa de la tasa de muerte súbita cardíaca en los pacientes con un IM reciente y una FEVI ≤ 35%. En la GESC, se asignó al desfibrilador portátil una CdR: IIb, nivel de la evidencia (NdE): recomendación C, pero estos resultados harán muy probablemente que se reduzca el grado de la recomendación en el futuro.

En los pacientes con una ICFeR de etiología no isquémica, la fuerza de la evidencia se había debilitado un poco en el momento de redactar las guías. El ensayo DEFINITE (*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), en el que se incluyó tan solo a pacientes con una etiología no isquémica, se observó simplemente una tendencia a una menor mortalidad (19). En consecuencia, en ambas guías, el NdE es inferior al de los pacientes con una etiología isquémica (es decir, CdR: I, pero NdE: B). Sin embargo, es posible que esto deba reconsiderarse ahora que se ha publicado el ensayo DANISH (20). El ensayo DANISH (*Danish ICD Study in Patients With Dilated Cardiomyopathy*) no mostró un beneficio del DAI por lo que respecta a la mortalidad en los pacientes con una IC no isquémica. Tan solo en un subgrupo de pacientes < 68 años de edad se observó un efecto beneficioso sobre la mortalidad.

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA.

Ambas guías son en gran parte coincidentes por lo que respecta al papel de la terapia de resincronización cardíaca (TRC). El beneficio clínico y ecocardiográfico más evidente es el que se observa en los pacientes con una FEVI < 35%, una prolongación sustancial de la duración del QRS (> 150 ms), una morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) y ritmo sinusal. El ensayo EchoCRT (*Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy*) mostró el posible daño causado por la TRC en pacientes con una duración del QRS < 130 ms (21), que se observó también en un metanálisis de datos de pacientes individuales. En la GESC se

afirma claramente que el implante de una TRC no se recomienda en pacientes con una duración del QRS < 130 ms. La GACC utiliza un valor de corte de > 120 ms para definir el posible beneficio; sin embargo, es probable que esto se modifique. Además, ambas guías resaltan que la evidencia pasa a ser menos clara cuando la morfología del QRS no es de BRI, la duración del QRS es de entre 130 y 150 ms, y en los pacientes con FA. En tales situaciones, hay diferencias entre las guías, de tal manera allí donde la GESC establece una recomendación IIb para los pacientes con una morfología que no es de BRI y una duración del QRS de 130 a 149 ms, la GACC da una CdR: recomendación III (ausencia de beneficio). En la actualidad existe un debate acerca de si la duración o la morfología del complejo QRS constituyen el principal factor de la respuesta a la TRC (22). Ninguno de los ensayos de referencia de la TRC seleccionó a los pacientes en función de la morfología del QRS, y un metanálisis de los ensayos grandes de la TRC sugirió que la duración del QRS era el principal factor determinante de la respuesta a la TRC. Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes (78%) de los ensayos de la TRC tenían una morfología de BRI.

La evidencia respecto a la TRC en los pacientes con FA es también menos clara. La mayor parte de los ensayos grandes excluyeron a los pacientes con FA. Un análisis de subgrupos del ensayo RAFT (*Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Therapy*) puso de manifiesto que los pacientes con FA no obtenían un beneficio de la TRC, en comparación con el DAI solo; sin embargo, menos de la mitad de los pacientes tenían una captura biventricular > 90% (23). Así pues, en ambas guías se da una recomendación de menor nivel en los pacientes con FA (CdR: IIa, NdE: B), y ambas afirman que debe haber una estrategia destinada a garantizar una captura biventricular de cerca del 100% (ablación del nódulo auriculoventricular o control de la frecuencia).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ICfEc

A diferencia de lo que ocurre en la ICfEr, no hay ningún tratamiento con el que se haya mostrado de manera definitiva una mejora de la mortalidad o una reducción de las hospitalizaciones en la ICfEc (tabla 6). En consecuencia, en ambas guías se hace énfasis (1, 2, 4) en el control de los síntomas con fármacos diuréticos en los pacientes con un exceso de volumen, así como en un control agresivo de los factores de riesgo para las comorbilidades. La GESC menciona el uso de candesartán para la mejora de la clase funcional de la NYHA, pero no avala plenamente su uso ya que la evidencia no es uniforme por lo que respecta a la mejora de los síntomas en los pacientes con ICfEc tratados de forma concomitante con ARA e inhibidores de la ECA.

La GESC recomienda un examen de detección sistemática y un tratamiento agresivo de las comorbilidades tanto

| Recomendación | ACC/AHA | ESC |
|--|---------|---|
| Examen de detección y tratamiento para las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, con objeto de mejorar los síntomas, el bienestar y/o el pronóstico | | I |
| Fármaco diurético para el alivio de los síntomas en los pacientes con sobrecarga de volumen | I | I |
| Candesartán para la mejora de la clase funcional de la NYHA | | IIb |
| Control de la presión arterial según las guías para la hipertensión | I | IIb (un BB puede ser menos eficaz) |
| Revascularización coronaria en pacientes con EC, y síntomas o isquemia miocárdica que afecta a la ICfEc sintomática a pesar del TMSG | IIa | IIb |
| Tratamiento de la FA según la guía para mejorar la IC sintomática | IIa | IIa |
| Anticoagulación para la FA según la guía para el tratamiento de la FA | II | I |
| Combinación de verapamilo o diltiazem con un BB en la FA | | III |
| Uso de BB, inhibidores de la ECA o ARA para el control de la presión arterial en la hipertensión | IIa | IIa (también un diurético, un BB puede resultar menos eficaz) |
| Combinación de ARA (olmesartán) con inhibidores de la ECA o BB | | III |
| ARM en pacientes con una FEVI ≥ 45%, un BNP (NT-proBNP) elevado o una hospitalización por IC en el plazo de 1 año y sin contraindicaciones para el uso de ARM con objeto de reducir la hospitalización | IIb | IIb |
| ARA para reducir la hospitalización | IIb | IIb (candesartán solamente) |
| Nebivolol para reducir la hospitalización (y posiblemente la mortalidad) | | IIb |
| Digoxina para reducir la hospitalización | | IIb |
| Uso ordinario de nitratos o inhibidores de fosfodiesterasa-5 para aumentar la actividad o la calidad de vida | III | |
| Uso ordinario de suplementos nutricionales | III | |
| El fármaco hipoglucemiante oral de primera línea debe ser la metformina | | I |
| Empagliflozina para reducir la hospitalización por IC y la mortalidad cardiovascular | | IIb |
| Entrenamiento de ejercicio para mejorar la capacidad de ejercicio, la puntuación de función física y la función diastólica | | IIb |

La ESC incluye generalmente en sus recomendaciones a los pacientes con una IC con fracción de eyección de mitad de rango junto con los pacientes con ICfEc.
BB = betabloqueantes; TMSG = tratamiento médico según las guías; otras abreviaturas como en las tablas 1, 2, 3, 4 y 5.

cardiovasculares como no cardiovasculares, según el TMSG estándar (CdR: I). La GESC aborda específicamente el caso de la FA y la necesidad de anticoagulación y el uso del TMSG para el control de la hipertensión, la EC y la isquemia miocárdica. Para la diabetes mellitus se establece una recomendación específica de uso de metformina como fármaco hipoglucemiante oral de primera línea; la empagliflozina, un inhibidor de SGLT2, se ha asociado recientemente a una reducción de la hospitalización por IC y de la mortalidad de causa cardiovascular (CdR: IIb). La GESC menciona también el beneficio que aporta el entrenamiento de ejercicio físico para mejorar la capacidad de ejercicio y la función diastólica. La GACC se centra tam-

bién en recomendaciones para comorbilidades cardiovasculares específicas: tratamiento de la hipertensión (CdR: I), EC (CdR: IIa) y FA (CdR: IIa) con el empleo del TMSG.

Aunque los datos existentes son bastante limitados, ambas guías comentan las medicaciones que reducen las hospitalizaciones por IC. La GESC menciona estudios que podrían respaldar el uso de nebivolol, digoxina, espirolactona o candesartán en pacientes en ritmo sinusal (4). La GACC establece una recomendación de clase IIb para el uso de ARA y ARM para reducir las hospitalizaciones por IC (1). Las recomendaciones para el uso de ARM se limitan a pacientes con ICFeC seleccionados (FEVI \geq 45%, elevación de las concentraciones de péptido natriurético u hospitalización por IC en el año anterior, y ausencia de contraindicaciones) basándose en un análisis de subgrupos del ensayo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function HF with an Aldosterone Antagonist*) (24). No obstante, es preciso tener en cuenta que las hospitalizaciones y las muertes se deben más probablemente a causas no cardiovasculares en los pacientes con ICFeC. Se están realizando diversos ensayos de fase 2 y 3 de nuevos tratamientos para la ICFeC, como sacubitrilo/valsartán (por ejemplo, ensayos PARAGON-HF [*Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction*], PARALLAX [*A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients*] y PERSPECTIVE [*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*]) o inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, ensayos EMPEROR-PRESERVED [*EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction*], PRESERVED-HF [*Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure*], DELIVER [*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure*] y ERADICATE-HF [*ERTugliflozin triAl in Diabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure*]).

COMORBILIDADES DE ESPECIAL INTERÉS E IC

FIBRILACIÓN AURICULAR. La FA es más frecuente en los pacientes con IC y está estrechamente correlacionada con la gravedad de la IC. La relación entre la IC y la FA es compleja; la FA es un factor de riesgo para la aparición de la IC (por ejemplo, la FA con frecuencia ventricular rápida puede conducir a una miocardiopatía dilatada a través de la taquicardia) y los pacientes con IC tienen una mayor probabilidad de presentar una FA a lo largo del tiempo. Además, los síntomas de IC coexisten a menudo con la FA y pueden complicar el control de los síntomas.

En general, la GACC y la GESC coinciden; ello incluye la identificación y corrección de las causas reversibles de

FA (las recomendaciones para la evaluación se detallan en la GACC), la evaluación del riesgo tromboembólico y la necesidad de anticoagulación, el control de la frecuencia y el tratamiento de los síntomas.

En los pacientes que desarrollan una IC como resultado de una FA y una frecuencia ventricular rápida, la GACC recomienda el control del ritmo (inicio de administración de amiodarona 1 mes antes de la cardioversión y mantenimiento de esta medicación durante < 6 meses) o el control de la frecuencia, mientras que la GESC alude al hecho de que ambos métodos dan resultado para resolver la IC.

En los pacientes con IC que presentan una FA posteriormente, no se ha demostrado que el control del ritmo sea superior a la estrategia de control de la frecuencia (25). La GESC respalda el empleo del control del ritmo con preferencia al del control de la frecuencia en la situación en la que hay una causa secundaria reversible de FA o síntomas refractarios de FA, a pesar de un control suficiente de la frecuencia y un tratamiento de la IC. Aunque no hay una evidencia definitiva respecto a la frecuencia ventricular óptima en los pacientes con FA e IC, la GESC describe unas frecuencias cardíacas óptimas de entre 60 y 100 latidos/min, y cita 1 estudio que sugiere que hasta 110 latidos/min pueden ser aceptables (26), y que una frecuencia ventricular inferior a 70 latidos/min puede asociarse a una peor evolución.

La GACC recomienda los betabloqueantes como medicación de primera línea para el control de la frecuencia, con el empleo de digoxina como medicación adyuvante, mientras que la GESC comenta el uso preferente de digoxina oral o intravenosa en los pacientes con sobrecarga de volumen, y el empleo de amiodarona intravenosa y digoxina en los pacientes con inestabilidad hemodinámica. En los pacientes con un colapso hemodinámico, se recomienda una cardioversión de urgencia. La GACC adopta una postura menos estricta por lo que respecta al uso de calcioantagonistas no dihidropiridínicos como el diltiazem (que debe usarse con precaución en los pacientes con ICFeR, mientras que puede usarse en los que presentan una ICFeC, a menudo con digoxina); en cambio, la GESC recomienda en general evitar su uso si es posible en la ICFeR y con menos certeza en la ICFeC y la ICFeMr. Por lo que respecta a la FA y la respuesta ventricular rápida que no responde a un tratamiento farmacológico máximo, puede resultar útil la ablación de nódulo auriculoventricular y la TRC. Los resultados de los ensayos de la ablación percutánea mediante catéter como parte de la estrategia de control del ritmo no han sido definitivos, pero un ensayo pequeño ha sugerido que este enfoque puede ser útil en pacientes con IC cuidadosamente seleccionados (27).

Ambas guías coinciden en señalar que la mayor parte de los pacientes con IC obtendrían un beneficio con una anticoagulación sistémica salvo que esta estuviera con-

traindicada. La GESC prefiere los nuevos fármacos anti-coagulantes a los antagonistas de la vitamina K en los pacientes con IC y una FA no valvular, pero en los pacientes con válvulas mecánicas o con una estenosis mitral como mínimo moderada, tan solo se recomiendan los antagonistas de la vitamina K. En los pacientes que tienen un riesgo alto tanto de tromboembolismo como de hemorragia, puede contemplarse el posible uso de un dispositivo de oclusión auricular izquierda.

HIPERTENSIÓN. Las dos guías resaltan la importancia de controlar la hipertensión en la IC en estadio A a D. Aunque hay coincidencia por lo que respecta a que se recomienda el control de la presión arterial con medicaciones antihipertensivas para ayudar a prevenir la aparición de la IC, la GACC ha extrapolado los resultados del ensayo SPRINT (6) a la población con ICFeR, con la advertencia de que las medicaciones antihipertensivas deben incluir un TMSG como el de inhibidores de la ECA, ARA, betabloqueantes, ARNI y ARM, con un objetivo de presión arterial sistólica de < 130 mm Hg. La GESC recomienda un conjunto de medicaciones similares, pero no menciona los ARNI ni un valor específico de presión arterial.

La GESC describe a qué medicamentos debe darse prioridad en los pacientes con ICFeR que presentan hipertensión: inhibidores de la ECA o ARA, betabloqueantes, seguido de ARM por orden de preferencia, seguido de un diurético, y luego amlodipino o hidralazina. Al felodipino se le asigna actualmente una recomendación de clase IIa para los fallos del tratamiento.

En general, el comentario de la GESC sobre el tratamiento de las comorbilidades es más amplio y aborda trastornos específicos que no se mencionan en la GACC, como los de cardiopatía isquémica, cáncer, diabetes mellitus, disfunción renal, obesidad, enfermedad pulmonar y valvulopatías. Para una información detallada al respecto, recomendamos consultar la GESC, ya que ello queda fuera del alcance del presente documento.

IC AGUDA. Se entiende por ICA un inicio o deterioro rápido de los signos y síntomas de IC. El tratamiento inicial de la ICA debe centrarse en la identificación temprana de los desencadenantes y causas que conducen a una descompensación. Las dos guías mencionan explícitamente estos factores, como son la falta de adherencia a la medicación, la isquemia miocárdica aguda, las arritmias y la adición reciente de medicamentos como los antiinflamatorios esteroideos y los fármacos inotrópicos negativos. La GESC acuñó el acrónimo de CHAMP (*acute Coronary syndrome, Hypertensive emergency, Arrhythmias, Mechanical causes, acute Pulmonary embolism*) (es decir, síndrome coronario agudo, urgencia hipertensiva, arritmias, causas mecánicas, embolia pulmonar aguda) para asegurar una identificación rápida de las causas que conducen a una ICA. Además, ambas guías recomiendan una clasifi-

cación basada en los signos y síntomas “congestivos” (húmedos o secos) y en la perfusión periférica (caliente o fría). La GESC proporciona también un algoritmo para el tratamiento basado en estos perfiles clínicos (4).

Lamentablemente, es poco lo que se ha progresado en el tratamiento de la ICA. La piedra angular del tratamiento continúa siendo los diuréticos y los vasodilatadores. Los diuréticos mejoran la disnea a corto plazo y se les asigna una recomendación de clase I en ambas guías. En los pacientes con una respuesta insuficiente, debe contemplarse la posible conveniencia de utilizar una combinación de un diurético del asa con un segundo diurético (es decir, una tiazida) (GESC CdR: IIb, GACC CdR: IIa). El reciente estudio ATHENA-HF (*Study of High-dose Spiro-nolactone vs. Placebo Therapy in Acute Heart Failure*) no observó un beneficio con el empleo de dosis altas (100 mg al día) de espiro-nolactona en el tratamiento de la ICA (28).

Además, la GACC establece una recomendación de clase IIb para el uso de dopamina en dosis bajas para mejorar la diuresis y preservar la función renal, mientras que la GESC no comenta la dopamina renal y limita el uso de los fármacos inotrópicos a los pacientes con hipotensión y/o síntomas de hipoperfusión. Dados los resultados del ensayo ROSE (*Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure and Reliable Evaluation of Dyspnea in the Heart Failure Network Study*) (29), que puso de manifiesto una ausencia de efecto de las dosis bajas de dopamina o (o nesiritida) respecto a la descongestión o la función renal, es posible que se modifique la recomendación de clase IIb de la GACC.

En ocasiones se contempla el posible uso de ultrafiltración en los pacientes que no responden a los diuréticos. Sin embargo, el ensayo CARRESS (*Effectiveness of Ultrafiltration in Treating People With Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome*) no mostró un beneficio de la ultrafiltración en comparación con los diuréticos del asa intravenosos (30). En la actualidad, las dos guías atribuyen a la ultrafiltración una recomendación de clase IIb para los pacientes con una congestión que no responde al tratamiento con diuréticos, y mencionan claramente que no se recomienda como estrategia sistemática en la ICA.

Los vasodilatadores pueden usarse en la mayor parte de los pacientes con ICA, pero estos fármacos deben evitarse en los pacientes con una presión arterial sistólica < 90 mmHg y deben usarse con precaución en los que presentan una estenosis mitral o aórtica grave. La GESC establece una recomendación de clase IIa para los vasodilatadores, mientras que la GACC le asigna una recomendación de clase IIb. Los vasopresores deben reservarse para los pacientes con hipotensión grave, con la finalidad de aumentar la presión arterial y asegurar un suministro de sangre a los órganos vitales. Un análisis de subgru-

pos del ensayo SOAP II (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II*) puso de manifiesto que, en los pacientes en shock cardiogénico, el uso de noradrenalina produjo una reducción de la mortalidad en comparación con el de dopamina.

IC AVANZADA, ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA Y TRASPLANTE DE CORAZÓN

La GACC clasifica a los pacientes con IC avanzada/en fase terminal como estadio D. La GACC resalta claramente la importancia de identificar a los pacientes con una IC avanzada. Esto se ha especificado con mayor detalle recientemente con el acrónimo "I-NEED-HELP" para identificar a los pacientes en los que puede aportar un beneficio la remisión a un especialista en IC (2, 4). En ambas guías se describe el registro INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) como una herramienta útil para estratificar a los pacientes con una IC avanzada.

La asistencia circulatoria mecánica para un apoyo transitorio o a largo plazo se está usando de manera creciente en el tratamiento de los pacientes con una ICFe grave en los que no ha dado resultado el TMSG. Ambas guías recomiendan una asistencia mecánica a corto plazo (sistemas no permanentes) incluido un apoyo vital extra-

corpóreo y debe usarse un oxigenador extracorpóreo de membrana en los pacientes con una IC aguda profunda como "puente hasta la decisión" para ganar tiempo para un trasplante de corazón o una evaluación para un dispositivo de asistencia permanente. Ambas guías recomiendan que se contemple la posible conveniencia de implantar un dispositivo de asistencia VI permanente en pacientes cuidadosamente seleccionados con una IC avanzada (CdR: IIa). La GESC establece una distinción entre un dispositivo de asistencia VI como puente hacia el trasplante (CdR: IIa, NdE: C) y en los pacientes que no son aptos para un trasplante de corazón (CdR: IIa, NdE: B) (4). El trasplante de corazón continúa siendo la mejor opción de tratamiento a largo plazo en los pacientes con una IC avanzada. La GACC asigna a la evaluación para un posible trasplante cardíaco una CdR: Ic, mientras que la GESC define el trasplante de corazón como un tratamiento aceptado para la IC en estadio terminal en pacientes cuidadosamente seleccionados.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. G. William Dec, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Yawkey 5B, Boston, Massachusetts 02114, Estados Unidos. Correo electrónico: gdec@partners.org. Twitter: [@HannaGaggin](https://twitter.com/HannaGaggin), [@MassGeneralNews](https://twitter.com/MassGeneralNews).

BIBLIOGRAFÍA

- Nancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/ACC guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- Nancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACCF/ACC/HFSA focused update on the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476-88.
- Nancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACCF/ACC/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- Hsu JJ, Ziaean B, Fonarow GC. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:763-71.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al., SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66-74.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathies: A Heart Failure Society of America practice guideline. *J Cardiac Fail* 2018;24:281-302.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction. A randomized controlled trial. *JAMA* 2017;318:713-20.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
- Ferreria VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation. Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-76.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33.
- Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction. THE ALBATROSS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1917-27.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. The CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:351-66.
- Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-36.
- Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al., VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379:1205-15.
- Kadisch A, Dyer A, Daubert JP, et al., Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.

20. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al., DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
21. Ruschitzka F, Abraham WH, Singh JP, et al., EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395-405.
22. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or morphology. What really matters in cardiac resynchronization therapy? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1104-17.
23. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al., RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory heart Failure Therapy (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012;1:566-70.
24. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann ST, et al., TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.
25. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
26. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311-8.
27. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al., CASTLE-HF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
28. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al., National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure. The ATHENA-HF randomized controlled trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950-8.
29. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al., NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013;310:2533-4.
30. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al., Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
31. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3112-22.
32. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
33. Stone GW, Lindenfeld AJ, Abraham WT, et al., COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
34. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al., MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical therapy for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-302.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardíaca, tratamientos según las guías, tratamientos farmacológicos



COMENTARIO EDITORIAL

Guías de insuficiencia cardiaca: ACC/AHA vs ESC

Dos perspectivas de un problema global

Ana G. Múnera Echeverri MD^a, Clara Saldarriaga MD^b

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad que afecta del 1 al 2 % de la población mundial y su prevalencia se ha incrementado durante la última década por el aumento de los factores de riesgo cardiovascular y el envejecimiento de la población (1). Esta enfermedad presenta varios retos para los sistemas de salud y para los médicos involucrados en su atención, por los costos asociados a las hospitalizaciones recurrentes por descompensación aguda (2). Adicionalmente, la mortalidad continúa siendo alta y desde la perspectiva de los pacientes, existe un impacto sustancial en su calidad de vida (3). Estas necesidades no resueltas han generado grandes desarrollos en investigación, buscando nuevos medicamentos y dispositivos que permitan mejorar el tratamiento de la enfermedad y por esta razón se realizan actualizaciones frecuentes de las guías, con el objetivo de estandarizar la atención y brindar pautas claras sobre cuales tratamientos utilizar basados en la evidencia.

En este número de JACC en Español, Van der Meer y colaboradores (4), realizaron una comparación magistral entre las dos guías para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de las sociedades de cardiología más importantes del mundo: El colegio americano de cardiología y la asociación americana del corazón (ACC/AHA) (5) y la sociedad europea de cardiología (ESC) (6). Los autores encontraron algunas semejanzas entre las recomendaciones de ambas guías. Las dos sociedades científicas están de acuerdo en que la pregunta más importante que el clínico debe hacerse cuando tiene en frente a un paciente con insuficiencia cardiaca es por qué ocurrió la enfermedad y para contestar a esta pregunta recomiendan realizar la ecocardiografía para establecer el fenotipo (Insuficiencia cardiaca con función reducida, preservada o moderada-

mente reducida), solicitar estudios para evaluar la presencia de enfermedad coronaria en pacientes que son candidatos a revascularización y la resonancia cardiaca en casos seleccionados para caracterizar el tejido, evaluar la presencia de fibrosis y determinar si existen inflamación o infiltración del miocardio. Otras de las recomendaciones compartidas por las dos guías son el uso de los péptidos natriuréticos para descartar la enfermedad en pacientes con disnea y el uso secuencial de la terapia médica óptima en pacientes con insuficiencia cardiaca con función reducida. Esta terapia debe incluir el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), betabloqueadores y antialdosterónicos como terapia de primera línea. La terapia de segunda línea es la inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI) para reemplazar a los IECAS o ARA II en pacientes que persisten sintomáticos y que toleraron una dosis equivalente a 10 mg cada 12 horas de Enalapril y la adición de Ivabradina en pacientes en ritmo sinusal que persisten con frecuencia cardiaca mayor a 70 latidos por minuto a pesar de la máxima dosis tolerada de betabloqueadores o en intolerantes a estos.

Los puntos de desacuerdo entre las dos sociedades científicas se observan en la duración del QRS para considerar la terapia de resincronización cardiaca (TRC). ACC/AHA propone como mínimo 120 milisegundos (ms) de duración del QRS para considerar la TRC, mientras que ESC le da una recomendación clase III al uso de esta terapia en pacientes con QRS menor a 130 ms, estas diferencias se explican por el tiempo histórico de publicación de ambas guías con relación a la publicación del estudio Echo CRT, donde se sugiere un incremento en la mortalidad en pa-

^a Del Servicio Cardiología No invasiva Hospital General de Medellín-Colombia. Investigador Grupo HGM-Universidad CES. Docente Universidad CES. Médico Internista-Cardióloga Universidad Pontificia Bolivariana. Ecocardiografía Universidad CES. FACC. FSIAC. Fellow Ecocardiografía Sociedad Interamericana de Cardiología –ECOSIAC. Capítulo de la Mujer Sociedad Colombiana de Cardiología. Consejo Cardiopatía en la Mujer SIAC-SSC. **Conflicto Intereses:** Ninguno. ^b Profesora asociada de cardiología Universidad de Antioquia. Jefe del programa de cardiología Universidad Pontificia Bolivariana. Líder del programa de insuficiencia cardiaca Clínica CardioVID Medellín- Colombia. FACC. FESC. Fellow HFA of the ESC. **Conflicto Intereses:** Ninguno relevante con relación a este artículo.

cientes con QRS menor a 130 ms y que se llevaron a implante de TRC (7). Sin embargo ambas concuerdan en dar una recomendación clase I a los pacientes con QRS mayor a 150 ms y en sus recomendaciones para la selección de candidatos a desfibrilador implantable como prevención primaria de la muerte súbita.

Van der Meer y colaboradores además resaltan la escasa evidencia que permita formular recomendaciones en ambas guías sobre el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función preservada. Este fenotipo de la enfermedad es cada vez más frecuente en la práctica diaria y sin embargo ambas guías dedican unos pocos párrafos para recomendar solo diuréticos para tratar la congestión y el control de comorbilidades como la hipertensión y la diabetes. Esto refleja la ausencia de resultados positivos en los diferentes ensayos clínicos que han enfrentado la pregunta de cómo disminuir la mortalidad y las hospitalizaciones en este grupo de pacientes, donde los resultados continúan siendo neutros. El ejemplo más reciente es la publicación del estudio PARAGON con Sacubitril Valsartan donde no se observó disminución significativa en la mortalidad, ni en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en este grupo (8). A su vez la Espironolactona en el estudio TOPCAT mostró beneficio en el subgrupo de pacientes que ingresaron al estudio con péptidos natriuréticos elevados (9).

Vale la pena resaltar que los autores, en su excelente comparación de las dos guías, hacen un énfasis importante en el control de las comorbilidades como parte del éxito del tratamiento de la insuficiencia cardiaca pero no mencionan una gran coincidencia que existe entre ambos documentos y es la recomendación clase IA para el seguimiento multidisciplinar en programas de insuficiencia cardiaca. Esta estrategia de seguimiento ha mostrado disminuir las mortalidad, las hospitalizaciones y mejorar la adherencia a las guías (10,11) con excelentes resultados, incluso en sistemas de salud como los que existen en América Latina (12).

A pesar de las grandes similitudes y escasas diferencias entre las guías, nos enfrentamos a una gran dificultad y es la aplicación de las guías en el escenario de la práctica clínica diaria y el seguimiento a las recomendaciones. Registros

como el CHAMP HF han reportado que hasta una tercera parte de los pacientes no reciben Beta-bloqueadores, IECAS o ARA II o ARNI y 67% no recibieron un antialdosterónico, además el uso de las dosis objetivo de estos medicamentos se alcanzó en solo 17 al 33% (13). Este es un reto importante que nos debe llevar a reflexionar sobre en qué estamos fallando, si es un problema de acceso a las terapias en los sistemas de salud con menos recursos o simplemente nos enfrentamos a un fenómeno de inercia médica.

Finalmente es importante resaltar el recuento que hacen los autores sobre el gran desarrollo reciente de estudios de investigación en insuficiencia cardiaca que han generado documentos de consenso sobre actualización de las recomendaciones como el que publicó recientemente la sociedad europea de cardiología (14), en vista de que la investigación está evolucionando a una mayor velocidad de la que se planea para actualizar formalmente las guías. Algunos ejemplos de estudios recientes que van a modificar futuras guías de ambas sociedades son el estudio COAPT donde se probó la utilidad del clip mitral en insuficiencia mitral funcional (15), el uso temprano de Sacubitril Valsartan previo al alta en pacientes estables después de una descompensación aguda (16) y los Inhibidores del co-transportador sodio glucosa en pacientes con insuficiencia cardiaca con y sin diabetes (17,18).

No nos quedan dudas sobre los tiempos excitantes que estamos viviendo en la evolución del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la mejor manera de navegar con seguridad en un mar de confusión es seguir el rumbo que nos marcan las recomendaciones de las guías, desde dos perspectivas que coinciden mucho y difieren poco de un problema global.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACC/AHA= Colegio americano de cardiología

ESC= Sociedad europea de cardiología

IECAS= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

ARA-II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ARNI= Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

TRC= Resincronización cardiaca

ms= milisegundos

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Correo electrónico: anagme@me.com. Correo electrónico: clarais@une.net.co, Twitter: [@clarai_clarais](https://twitter.com/clarai_clarais)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014; 1:4-25.
2. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 2;18(1):74.
3. Hallas CN, Wray J, Andreou P, et al. Depression and perceptions about heart failure predict quality of life in patients with advanced heart failure. *Heart Lung*. 2011 Mar-Apr;40(2):111-21.
4. Van der Meer P, Gaggin HK, William Dec G. ACC/AHA versus ESC Guidelines on Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-68.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACCF/ACC/HFSA focused update on the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1476-88.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
7. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1395-405.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31475794.
9. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92.

10. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Jun 3;160(11):774-84
11. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, et al. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Oct;69(10):951-961.
12. Saldarriaga CI, Garcés JJ, Agudelo A, et al. Impacto clínico de un programa de falla cardiaca, *Revista Colombiana de Cardiología*, Volumen 23, Issue 4, 2016 : 260-264.
13. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 24;72(4):351-366.
14. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 May 26. doi: 10.1002/ejhf.1531. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31129923.
15. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2307-2318.
16. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):539-548.
17. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019 May;21(5):665-675.
18. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jul;21(7):932-942.