JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MARZO 2020
NÚMERO 11

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

SEMINARIO DE *JACC*: ENVEJECIMIENTO VASCULAR

1 El tratamiento con dabigatrán a largo plazo retrasa la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el modelo de ratón TgCRND8
Marta Cortés-Canteli, Anna Kruyer, Irene Fernández-Nueda, Ana Marcos-Díaz, Carlos Cerón, Allison T. Richards, Odella C. Jno-Charles, Ignacio Rodríguez, Sergio Callejas, Erin H. Norris, Javier Sánchez-González, Jesús Ruíz-Cabello, Borja Ibañez, Sidney Strickland y Valentín Fuster

■ COMENTARIO EDITORIAL Un rayo de esperanza en la prevención del Alzheimer
Gemma Vilahur y Pablo Sutelman

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

19 Nueva prótesis válvular mitral percutánea en pacientes con calcificación grave del anillo mitral
Paul Sorajja, Mario Gössl, Vasilis Babaliaros, David Rizik, Lenard Conradi, Richard Bae, Robert F. Burke, Ulrich Schäfer, John C. Lisko, Robert D. Riley, Robert Guyton, Nicolas Dumonteil, Pierre Berthoumieu, MDidier Tchetche, Philipp Blanke, João L. Cavalcante y Benjamin Sun

■ COMENTARIO EDITORIAL Valvulopatía mitral con calcificación anular severa. Un nuevo reto para la terapia transcatéter
Gerard Roura, Joan Antoni Gómez-Hospital y Ángel Cequier

32 Anticoagulación tras el reemplazo quirúrgico o percutáneo de la válvula aórtica con una bioprótesis
Tarun Chakravarty, Akshar Patel, Samir Kapadia, Matthias Raschpichler, Richard W. Smalling, Wilson Y. Szeto, Yigal Abramowitz, Wen Cheng, Pamela S. Douglas, Rebecca T. Hahn, Howard C. Herrmann, Dean Kereiakes, Lars Svensson, Sung-Han Yoon, Vasilis C. Babaliaros, Susheel Kodali, Vinod H. Thourani, Maria C. Alu, Yangbo Liu, Thomas McAndrew, Michael Mack, Martin B. Leon y Raj R. Makkar

■ COMENTARIO EDITORIAL Anticoagulación tras el implante de bioprótesis o TAVI: sigue la discusión
Pilar Tornos Mas

46 Cirugía de bypass arterial coronario múltiple o único para la enfermedad de múltiples vasos
Zaza Samadashvili, Thoralf M. Sundt III, Andrew Wechsler, Joanna Chikwe, David H. Adams, Craig R. Smith, Desmond Jordan, Leonard Girardi, Stephen J. Lahey, Jeffrey P. Gold, Mohammed H. Ashraf y Edward L. Hannan

■ COMENTARIO EDITORIAL Cirugía coronaria arterial: el complejo equilibrio entre resultados y dificultad técnica
Roberto Díaz del Castillo Nader, José Joaquín Cuenca Castillo y Sonia María Rosero

PRESENTE Y FUTURO

61 Enfermedad renal crónica y enfermedad arterial coronaria Revisión de actualización de *JACC*
Mark J. Sarnak, Kerstin Amann, Sripal Bangalore, João L. Cavalcante, David M. Charytan, Jonathan C. Craig, John S. Gill, Mark A. Hlatky, Alan G. Jardine, Ulf Landmesser, L. Kristin Newby, Charles A. Herzog, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayer y Thomas H. Marwick, en nombre de los participantes en la conferencia

■ COMENTARIO EDITORIAL Cardiopatía Isquémica en la Enfermedad Renal Crónica: "No solo hay que pensarla, hay que saber buscarla"
Mildren del Sueldo

SEMINARIO DE *JACC*: CAMBIOS HISTÓRICOS Y CONCEPTUALES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA (1980–2020)

83 De la detección de la placa vulnerable al manejo del paciente vulnerable. Revisión de actualización de *JACC*
Armin Arbab-Zadeh y Valentín Fuster

■ COMENTARIO EDITORIAL Enfermedad coronaria estable: conceptos inestables para un curso vulnerable
José M Torres Viera y José M de la Torre Hernández

INFORME DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

100 Revisión sistemática de la Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018
Un informe del Grupo de Trabajo del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sobre guías de práctica clínica

■ COMENTARIO EDITORIAL Lipidología y Prevención Cardiovascular. "La era de las combinaciones llegó para quedarse"
Carlos Ignacio Ponte-Negretti y Livia T. Machado H.

■ www.onlinejacc.org

ELSEVIER
ISSN 0735-1097

ELSEVIER

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

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

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

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

JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF
Valentin Fuster, MD, PhD, New York, NY

EXECUTIVE EDITOR
Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

DEPUTY EDITOR
Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

GUEST EDITORS
Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Boston, MA
P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE PRESIDENT, PUBLISHING
Kimberly Murphy, Washington, DC

EDITORIAL DIRECTOR
Justine Varieur Turco, Washington, DC

INTERNATIONAL ADVISORS
Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom
Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil
Antonio Colombo, MD, Milan, Italy
Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany
Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China
Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France
José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil
Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

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

EDITOR ASOCIADO
Adrián Baranchuk MD FACC FRCPC FCCS
Professor of Medicine (Tenure)
Queen's University
Kingston, Ontario, Canada

COMITÉ EDITORIAL

Agatiello, Carla	Argentina	Fernández Gonzalez, Ricardo	Costa Rica	Múnera-Echeverri, Ana G.	Colombia
Aguinaga, Luis	Argentina	Fernández Lozano, Ignacio	España	Muñoz Guijosa, Christian	España
Alcocer Diaz Barreiro, Luis	México	Ferreira González, Ignacio	España	Murga, Nekane	España
Alday, Luis Eduardo	Argentina	Fiol-Sala, Miguel	España	Nava Townsend, Santiago	México
Alfonso, Fernando	España	Gallego, Pastora	España	Olmos, Carmen	España
Almendral, Jesús	España	García- Cosio, Francisco	España	Padró, Teresa	España
Alonso Pulpón, Luis	España	Garcia-Moll Marimon, Xavier	España	Pascual Figal, Domingo	España
Anchique, Claudia	Colombia	González Juanatey, J.Ramón	España	Pérez David, Esther	España
Anguita Sánchez, Manuel	España	Grancelli, Hugo	Argentina	Ponte Negrete, Carlos I	Venezuela
Ariza Solé, Albert	España	Guerra Ramos, José Mª	España	Prieto Domínguez, J.Carlos	Chile
Asín Cardiel, Enrique	España	Guzmán, Gabriela	España	Ramirez Marroquin, Samuel	México
Badimon Maestro, Lina	España	Hernández Antolín, Rosana	España	Restrepo, Gustavo	Colombia
Badimon Maestro, Juan José	U.S.A.	Ibáñez, Borja	España	Reyes Caorsi, Walter	Uruguay
Baranchuk, Adrián	Canadá	Íñiguez Romo, Andrés	España	Rivas Estany, Eduardo	Cuba
Bayés-Genís, Antoni	España	Iturralde, Pedro	México	Rodés-Cabau Josep	Canadá
Brugada, Pedro	Bélgica	Jaramillo, Claudia	Colombia	Roig, Eulalia	España
Brugada, Ramón	España	Kaski, Juan Carlos	Argentina	Roldán Rabadan, Inmaculada	España
Brugada, Josep	España	Keegan, Roberto	Argentina	Sambola, Antonia	España
Bryce Moncloa, Alfonso	Perú	Lacalzada Almeida, Juan	España	Sánchez, Ramiro	Argentina
Bueno, Héctor	España	Lacy Niebla, Mª del Carmen	México	Sánchez Delgado, Enrique	Nicaragua
Castro Conde, Almudena	España	Lanas, Fernando	Chile	Sionis, Alessandro	España
Cequier, Ángel	España	Lara Terán, Joffre	Ecuador	Sitges, Marta	España
Comín Colet, Josep	España	Lerman, Jorge	Argentina	Sosa Liprandi, Alvaro	Argentina
Cosín Sales, Juan	España	Lidon, Rosa Mª	España	Sosa Liprandi, María Inés	Argentina
Crespo, Marisa	España	López Santi, Ricardo	Argentina	Subirana, Maite	España
Cruz Fernández, José María	España	López Sendón, José Luis	España	Tajer, Carlos	Argentina
Delgado, Victoria	Holanda	Lupón Roses, Josep	España	Tamargo, Juan	España
De Pablo Zarzosa, Carmen	España	Macaya, Carlos	España	Tornos, Pilar	España
Díaz, Margarita	Uruguay	Mario Lombana, Bey	Pánama	Uribe, William	Colombia
Díez, Javier	España	Martínez Rios, Marco A	México	Valdez Tiburcio, Osiris	República Dominicana
Dubner, Sergio	Argentina	Martínez- Rubio, Antonio	España		
Elizari, Marcelo	Argentina	Martínez- Sellés, Manuel	España	Vázquez Antona, Clara	México
Elosua, Roberto	España	Mauri, Fina	España	Vilahur, Gemma	España
Enríquez, Andrés	Chile	Mazón, Pilar	España	Viñolas Prat, Xavier	España
Escobar, Edgardo	Chile	Melgarejo Rojas, Enrique	Colombia	Wyss, Fernando	Guatemala
Esteban Gómez, Juan	Colombia	Mendoza, Iván	Venezuela	Zamorano, José Luis	España
Faella, Horacio	Argentina	Mont Girbau, Lluís	España		
Fernández Avilés, Francisco	España	Moreno, Mar	España		

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

©2019 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. Not for distribution in the USA, France, or Japan. UC201810625ES 01/2019

Medtronic
Further, Together

Roberto Díaz del Castillo Nader

Dedicated to the memory of Dr Roberto Diaz del Castillo, a highly respected friend and colleague

Dedicado a la memoria del Dr Roberto Diaz del Castillo, respetado y querido colega y amigo

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 74, NO. 15, 2019
© 2019 LOS AUTORES. PUBLICADO POR ELSEVIER EN NOMBRE DE LA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. ESTE ES UN ARTÍCULO DE ACCESO ABIERTO (OPEN ACCESS) QUE SE PUBLICA BAJO LA LICENCIA CC BY-NC-ND (HTTP://CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY-NC-ND/4.0)

El tratamiento con dabigatrán a largo plazo retrasa la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el modelo de ratón TgCRND8

Marta Cortés-Canteli, PHD,[a,b] Anna Kruyer, PHD,[b] Irene Fernández-Nueda, RT,[a] Ana Marcos-Díaz, RT,[a] Carlos Cerón, MB,[a] Allison T. Richards, BA,[b] Odella C. Jno-Charles, MB,[b] Ignacio Rodríguez, PHD,[a,c] Sergio Callejas, PHD,[a] Erin H. Norris, PHD,[b] Javier Sánchez-González, PHD,[d] Jesús Ruíz-Cabello, PHD,[a,c,e,f,g] Borja Ibañez, MD, PHD,[a,h,i] Sidney Strickland, PHD,[b,*] Valentín Fuster, MD, PHD[a,j,*]

RESUMEN

ANTECEDENTES La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo multifactorial con importantes alteraciones vasculares y hemostásicas que deben tenerse en cuenta durante el diagnóstico y el tratamiento.

OBJETIVOS Este estudio evalúa si la anticoagulación con dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, de administración oral, autorizado para el uso clínico, con un riesgo bajo de hemorragia intracerebral, mejora la patogenia de la EA en un modelo de EA en ratón transgénico.

MÉTODOS Se trataron ratones con EA TgCRND8 y ratones de las mismas camadas de tipo natural (*wild*) durante 1 año con dabigatrán etexilato o con un placebo. Se evaluó la capacidad cognitiva con el empleo del laberinto de Barnes, y se examinó la perfusión cerebral con marcaje de espín arterial. A nivel molecular, se realizaron análisis de inmunoelectrotransferencia (*Western blot*) y análisis histoquímicos para analizar el contenido de fibrina, la carga de amiloide, la actividad neuroinflamatoria y la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

RESULTADOS La anticoagulación con dabigatrán previno la disminución de la memoria, la hipoperfusión cerebral y el depósito tóxico de fibrina en el cerebro de los ratones con EA. Además, el tratamiento con dabigatrán a largo plazo redujo significativamente la extensión de las placas de amiloide, los oligómeros, la microglía fagocitaria y los linfocitos T infiltrados en un 23,7%, 51,8%, 31,3% y 32,2%, respectivamente. La anticoagulación con dabigatrán previno también la astrogliosis y las alteraciones de los pericitos asociadas a la EA y mantuvo la expresión del canal de agua de acuaporina-4 en los podocitos perivasculares astrocitarios de la BHE.

CONCLUSIONES La anticoagulación a largo plazo con dabigatrán inhibió la trombina y la formación de trombos oclusivos en la EA; preservó la capacidad cognitiva, la perfusión cerebral y la función de la BHE; y redujo la neuroinflamación y el depósito de amiloide en ratones con EA. Nuestros resultados abren un campo para la futura investigación sobre la posibilidad de que el uso de anticoagulantes orales directos tenga valor terapéutico en la EA. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1910–23) © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la *American College of Cardiology Foundation*. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0).

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

Del [a]Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; [b]The Rockefeller University, Nueva York, Nueva York; [c]Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; [d]Philips Healthcare Iberia, Madrid, España; [e]CIC biomaGUNE, Donostia-San Sebastián, España; [f]IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, España; [g]Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España; [h]IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; [i]CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España; y la [j]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York. *Los Drs. Strickland y Fuster son ambos autores sénior. Este trabajo fue financiado por el Proof-of-Concept Award del Robertson Therapeutic Development Fund (Dra. Cortés-Canteli), The Rockefeller University; la subvención del NINDS/HNI

ISSN 0735-1097 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.081

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Aβ = amiloide β
EA = enfermedad de Alzheimer
AQP4 = acuaporina 4
ASL = marcaje de espín arterial
BHE = barrera hematoencefálica
AAC = angiopatía amiloide cerebral
FSC = flujo sanguíneo cerebral
AOD = anticoagulante oral directo
RM = resonancia magnética
PDGFRβ = receptor de factor de crecimiento de origen plaquetario β
WB = *Western blot* (inmunoelectrotransferencia)
WT = tipo natural (*wild type*)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y multifactorial caracterizado por las placas de amiloide β (Aβ), los ovillos tau, la neuroinflamación y la atrofia cerebral (1). La EA está estrechamente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular, y a menudo se acompaña de un componente vascular importante (2-4). La patología cerebrovascular presente en la EA incluye la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), disfunción de la unidad neurovascular, desacoplamiento neurovascular y alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (5-7). Además, en la EA hay una disregulación crónica de la hemostasia, con un aumento de la generación de trombina, presencia de plaquetas activadas y fuga de proteínas plasmáticas hacia el parénquima cerebral (8, 9), que favorecen la formación y la persistencia de coágulos de fibrina (10, 11).

Se observa un aumento temprano de la fibrina (fibrinógeno) en la EA (12), de forma intravascular y extravascular en áreas de disfunción sináptica y patología amiloide (10, 11), que causa una interacción con el Aβ (13, 14) e induce la formación de coágulos resistentes (10, 15). Dado que la reducción de las concentraciones de fibrina (fibrinógeno) en los ratones con EA retarda la progresión de la enfermedad (10, 11, 16), existe la posibilidad de que los tratamientos que normalizan el entorno protrombótico presente en la EA puedan ser útiles en combinación con otras estrategias (17). De hecho, se ha descrito que los anticoagulantes tradicionales aportan un beneficio en los pacientes con demencia (18, 19) y en los modelos de la EA en el ratón (20, 21). Sin embargo, para superar sus importantes limitaciones, como la necesidad de una supervisión estricta y el riesgo elevado de hemorragia, han surgido los anticoagulantes orales directos (AOD) como alternativa útil (22). De entre estos fármacos, el dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, de administración oral, que ha sido autorizado ya para varias indicaciones, como la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular y el tratamiento del tromboembolismo venoso (23). El dabigatrán muestra interacciones mínimas con otros fármacos (22), un riesgo bajo de hemorragia intracraneal (24, 25), un potente efecto antiinflamatorio (26) y dispone de un fármaco eficaz para revertir sus efectos (27).

Presentamos aquí una evidencia indicativa de que la anticoagulación a largo plazo con dabigatrán proporciona una mejora en múltiples características de la patogenia de la EA. El tratamiento con dabigatrán preservó la memoria y la perfusión cerebral en ratones transgénicos con EA, y ello se acompañó de una mejora de la integridad de la BHE, junto con unos niveles inferiores de fibrina, depósito de amiloide y actividad neuroinflamatoria en el cerebro con EA.

MÉTODOS

RATONES. Se dispuso de ratones con EA TgCRND8 y ratones de control de la misma camada, proporcionados por *The Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto,* Canadá (28). En este estudio se utilizaron tan solo hembras de ratón debido a la conducta agresiva de los machos TgCRND8 de las mismas camadas, y la no viabilidad de un alojamiento de los animales de forma individual para experimentos conductuales y de larga duración. Se obtuvieron 70 ratones hembras mediante fecundación *in vitro*: 37 ratones TgCRND8 y 33 ratones de tipo natural (*wild type*) (WT). Cinco ratones TgCRND8 murieron antes del destete y 8 murieron durante el tratamiento con placebo/dabigatrán, lo cual supone una pérdida de un 35% en los ratones TgCRND8, que es coherente con lo indicado en estudios anteriores (28). Tan solo murió 1 ratón WT, durante el tratamiento con placebo. El tratamiento con placebo/dabigatrán se realizó también en cohortes de 30 semanas de edad, de menor tamaño; y se extrajeron los cerebros de esos animales que se incluyeron en los análisis de *Western blot* (WB) (inmunoelectrotransferencia) e inmunohistoquímicos. El tamaño del grupo utilizado en todos los experimentos se indica en cada uno de los apartados. Los protocolos de experimentación en animales fueron aprobados por los correspondientes comités locales de cuidado y uso de los animales.

NIS106668 (Drs. Norris y Strickland); el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (FP7-PEOPLE-2013-IIF), el contrato de subvención nº PIIF-GA-2013-624811 (Drs. Cortés-Canteli y Fuster), CNIC, Madrid, España; el contrato de investigación de tipo I Miguel Servet (CP16/00174 y MS16/00174 [Dra. Cortés-Canteli]), el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CNIC; la Iniciativa de Empleo Juvenil (PEJ16/MED/TL-1231 [A. Marcos-Díaz] y PEJ-2018-AI/BMD- 11477 [C. Cerón]) de la Consejería de Educación, Juventud y Deporte de la Comunidad de Madrid; el Fondo de Desarrollo Regional Europeo (FEDER "Una manera de hacer Europa") y El Fondo Social Europeo (FSE "El FSE invierte en tu futuro"); y con el apoyo de la Marie Curie Alumni Association (Dra. Cortés-Canteli). El CNIC cuenta con el apoyo del ISCIII, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCNU) de España y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505). El CIC biomaGUNE es una Unidad de Excelencia María de Maeztu (MDM-2017-0720). El Dr. Sánchez-González es empleado de Philips Healthcare. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Mike Sharma, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo.

Original recibido el 21 de junio de 2019; original revisado recibido el 18 de julio de 2019, aceptado el 28 de julio de 2019.

TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN. Los ratones TgCRND8 hembras de dos meses de edad y los ratones WT no transgénicos de las mismas camadas (n = 13 a 18 ratones/grupo) fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron un alimento suplementado con 5 mg/g del profármaco dabigatrán etexilato (BIBR 1048) o de un placebo (ambos proporcionados por Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemania) y fueron tratados hasta la edad de 30 semanas (30sem) (n = 8 a 11 ratones/grupo) o hasta la edad de 60 semanas (60sem) (n = 5 a 7 ratones/grupo). Se realizaron análisis del tiempo de trombina diluida, con objeto de determinar la concentración del dabigatrán en plasma (23).

LABERINTO DE BARNES. Se utilizó el laberinto de Barnes para evaluar la memoria espacial en ratones TgCRND8 de 25 semanas de edad y ratones WT de las mismas camadas tratados con dabigatrán/placebo durante 17 semanas (ratones/grupo: n = 16 WT/placebo; n = 14 EA/placebo; n = 16 WT/dabigatrán; n = 12 EA/dabigatrán) tal como se describe en el apartado de Métodos *online*.

MARCAJE DE ESPÍN ARTERIAL. Se determinó el FSC con métodos no invasivos utilizando resonancia magnética (RM) con marcaje de espín arterial (ASL) en ratones TgCRND8 de 40 semanas de edad y ratones WT de las mismas camadas tratados con dabigatrán/placebo durante 32 semanas (ratones/grupo: n = 7 WT/placebo, n = 6 EA/placebo, n = 6 WT/dabigatrán, n = 5 EA/dabigatrán) tal como se describe en el apartado de Métodos *online*.

ANÁLISIS DE WB. Se extrajeron las fracciones de proteína soluble e insoluble (con contenido de fibrina) de la corteza y del hipocampo de los ratones en cada grupo experimental) (ratones/grupo: n = 8 WT/30sem/placebo, n = 9 EA/30sem/placebo, n = 10 WT/30sem/dabigatrán, n = 11 EA/30sem/dabigatrán, n = 6 WT/60sem/placebo, n = 6 EA/60sem/placebo, n = 6 WT/60sem/dabigatrán, n = 5 EA/60sem/dabigatrán) y se sometieron a un análisis de WB tal como se describe en el apartado de Métodos *online*.

TINCIÓN Y CUANTIFICACIÓN EN LOS CEREBROS DE LOS RATONES. Se realizaron análisis inmunohistoquímicos de diaminobenzidina y doble inmunofluorescencia en cortes de flotación libre, según un método descrito anteriormente (29). Todos los análisis se llevaron a cabo con un diseño de estudio ciego (enmascaramiento). El tamaño de cada grupo experimental fue el mismo que el descrito para la WB. Puede consultarse una información detallada en el apartado de Métodos *online*.

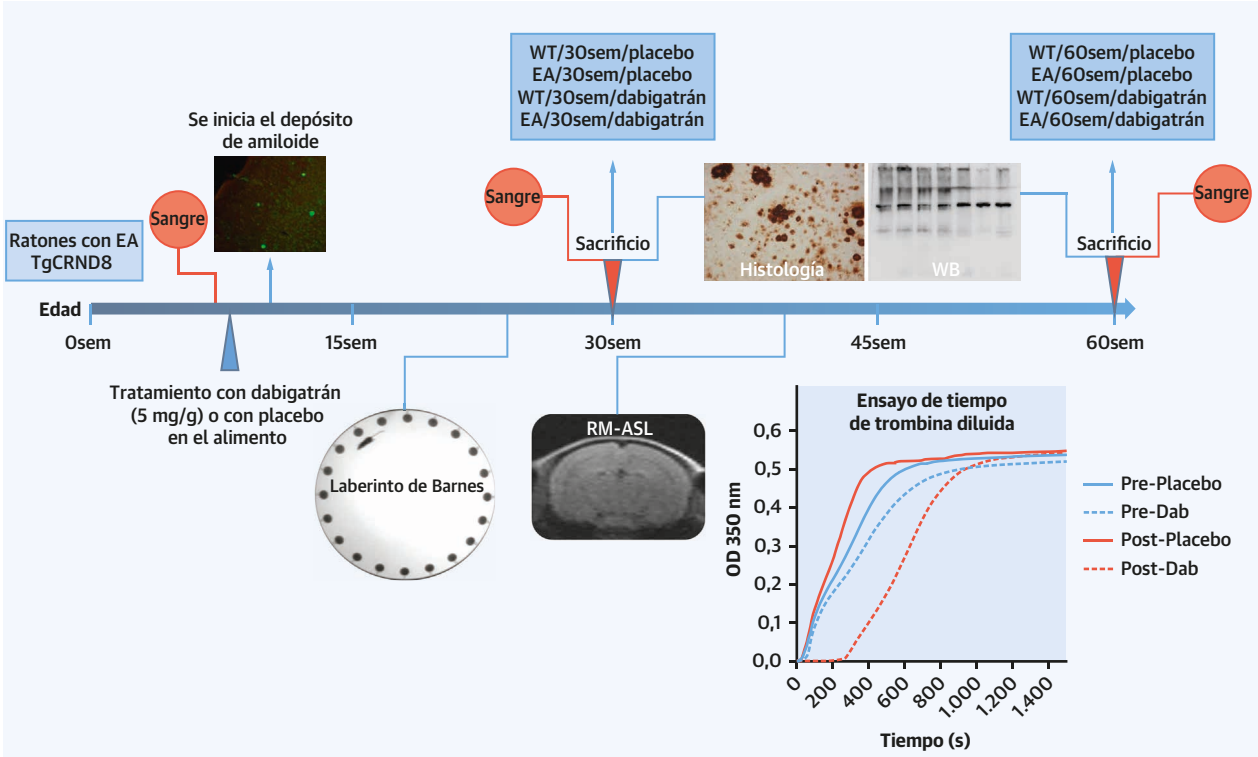
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Todos los valores numéricos se presentan en forma de media ± EEM. Los gráficos, los cálculos de valores atípicos y las estadísticas se generaron con el programa GraphPad Prism versión 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California, Estados Unidos). La comparación de los 2 grupos (que se indica mediante una línea horizontal en el gráfico correspondiente) se realizó con la prueba de t de Student. Para determinar si el efecto del genotipo, la edad o el tratamiento eran significativos, se llevaron a cabo análisis de la varianza de doble vía, aplicando el post-test de Tukey para las comparaciones múltiples. La significación se presenta de la siguiente forma: *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01 y ***p ≤ 0,001.

RESULTADOS

Los ratones hembra TgCRND8 con EA y los ratones no transgénicos de las mismas camadas recibieron el alimento con un suplemento de dabigatrán etexilato o placebo a las 8 semanas de edad, inmediatamente antes del inicio del depósito de amiloide (**figura 1**). Basándonos en los datos de consumo de alimento por ratón (~5 g), el peso de los animales a lo largo de todo el estudio (26,5 ± 4,0 g) y la baja biodisponibilidad del dabigatrán etexilato (6,5%) (30), estimamos que los ratones recibieron una media de dosis de ~60 mg/kg de dabigatrán etexilato a lo largo de 24 h. Los análisis del tiempo de trombina diluida indicaron un retraso en la formación del coágulo en el plasma de los ratones tratados con dabigatrán (**figura 1**), y la media de concentración de dabigatrán activo en plasma a lo largo de todo el tratamiento fue de 141,2 ± 72,5 ng/ml en el grupo de WT/dabigatrán y de 125,7 ± 64,5 ng/ml en el grupo de EA/dabigatrán. Durante el tratamiento con dabigatrán/placebo, se evaluó la memoria espacial y el FSC, con el empleo del laberinto de Barnes y de la RM-ASL, respectivamente (**figura 1**). Los ratones fueron sacrificados a las 30 o 60 semanas de edad, y se obtuvo tejido para los exámenes de histología y de WB (**figura 1**).

EL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN PREVIENE LA DISMINUCIÓN DE LA MEMORIA ESPACIAL EN LOS RATONES TGCRND8 CON EA. Los ratones TgCRND8 con EA de 25 semanas de edad y los ratones WT de las mismas camadas que fueron tratados con dabigatrán/placebo fueron evaluados con la tarea del laberinto de Barnes para determinar la memoria espacial. Durante el entrenamiento, todos los ratones mostraron disminuciones comparables de la latencia para la exploración del orificio de salida, lo cual indicaba una adquisición similar del aprendizaje espacial (**figura 2A**). Sin embargo, durante el ensayo de sondeo, cuando se obstruyó el orificio de salida y se les planteó el reto de recuerdo de la memoria espacial, los ratones TgCRND8 con EA tratados con placebo no recordaron en dónde estaba la caja de salida y pasaron un tiempo similar cerca de los orificios diana y no diana (**figura 2B**). Los ratones con EA tratados con

FIGURA 1 **Esquema del diseño experimental**



Se utilizaron ratones TgCRND8 con EA y ratones WT de las mismas camadas (n = 13 a 18 ratones hembra/grupo) en los que se inició un tratamiento con dabigatrán/placebo a las 8 semanas de edad, y se sacrificaron los animales al cabo de 22 semanas (a las 30 semanas de edad [30sem], n = 8 a 11 ratones/grupo) o de 52 semanas de tratamiento (a las 60 semanas de edad [60sem], n = 5 a 7 ratones/grupo). Se realizaron exámenes de histología y análisis de WB en los 8 grupos experimentales (WT/30sem/placebo, EA/30sem/placebo, WT/30sem/dabigatrán, EA/30sem/dabigatrán, WT/60sem/placebo, EA/60sem/placebo, WT/60sem/dabigatrán y EA/60sem/dabigatrán). Se extrajeron muestras de sangre antes y después del tratamiento, para determinar la concentración de dabigatrán mediante determinaciones del tiempo de trombina diluida (se muestra un gráfico representativo). Se utilizó el laberinto de Barnes para evaluar la memoria espacial 17 semanas después de iniciado el tratamiento (a las 25 semanas de edad, n = 12 a 16 ratones/grupo). Se determinó la perfusión cerebral de forma no invasiva mediante RM-ASL 32 semanas después de iniciado el tratamiento (a las 40 semanas de edad, n = 5 a 7 ratones/grupo). EA = enfermedad de Alzheimer; ASL = marcaje de espín arterial; DAB = dabigatrán; RM = resonancia magnética; WB = *Western blot*; WT = tipo natural (*wild*).

dabigatrán presentaron unos resultados similares a los de los ratones WT, puesto que pasaron un tiempo significativamente mayor en las zonas diana que en las no diana (**figura 2B**), lo cual demostraba que el tratamiento con dabigatrán en los ratones con EA tuvo un efecto beneficioso en cuanto al recuerdo de la memoria espacial.

EL FSC ESTÁ CONSERVADO EN LOS RATONES CON EA TRATADOS CON DABIGATRÁN. Los experimentos de RM-ASL se realizaron en ratones TgCRND8 y ratones WT de 40 semanas de edad tratados con dabigatrán/placebo para cuantificar el FSC (**figura 3A**). Detectamos una hipoperfusión cortical significativa en los ratones TgCRND8 con EA, con una disminución del FSC de un ~15% en comparación con los ratones WT de las mismas camadas (**figura 3B**) (100,0 ± 4,2% con WT/placebo frente a 85,8 ± 3,4% con EA/placebo). El tratamiento con dabigatrán previno esa hipoperfusión (**figura 3B**) (85,8 ± 3,4% con EA/placebo frente a 112,7 ± 9,6% con EA/dabigatrán).

EL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN PREVIENE EL DEPÓSITO DE FIBRINA EN EL CEREBRO CON EA. A continuación comparamos la cantidad de fibrina insoluble presente en la corteza y en el hipocampo de los ratones TgCRND8 y WT de 30 y de 60 semanas de edad, tratados con dabigatrán/placebo. Los análisis de WB pusieron de manifiesto que el depósito de fibrina en el cerebro aumentaba a medida que avanzaba la edad de los ratones y que progresaba la patología de EA (**figura 4**) (11). Sin embargo, después de una anticoagulación a largo plazo con dabigatrán, hubo una menor cantidad de fibrina en el cerebro con EA (**figura 4**), lo cual indicaba que la inhibición de la trombina previno la formación de coágulos de fibrina patológicos y su acumulación en el cerebro de los ratones durante el curso de la enfermedad.

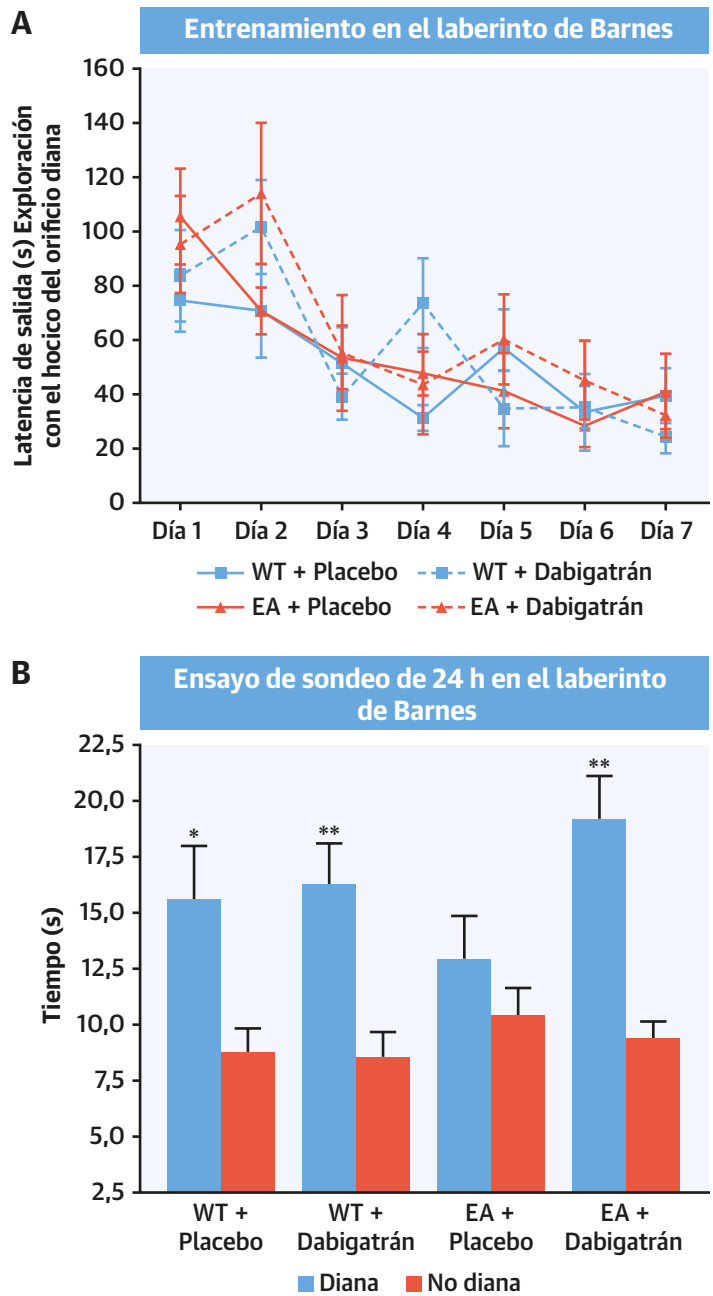
EL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN REDUCE LA CARGA DE AMILOIDE EN LOS RATONES CON EA. El grado de patología amiloide se midió con el empleo de

inmunohistoquímica, utilizando el anticuerpo para Aβ 6E10. La tinción de 6E10 mostró una patología de amiloide cerebral amplia en los ratones TgCRND8 de 30 semanas de edad, que aumentó a la edad de 60 semanas (**figura 5A**). Los ratones TgCRND8 con EA tratados con dabigatrán presentaron también una patología de Aβ a ambas edades (**figura 5A**), pero la cuantificación puso de manifiesto que la carga de amiloide cortical se reducía significativamente en un ~24% en el grupo de dabigatrán de 60 semanas en comparación con los ratones tratados con placebo (**figura 5B**) (3,2 ± 0,2% con EA/60sem/placebo frente a 2,5 ± 0,2% con EA/60sem/dabigatrán).

Analizamos también si los oligómeros, que son una de las especies moleculares de Aβ más tóxicas (31), se reducían también con el tratamiento con dabigatrán. La inmunotinción con el empleo del anticuerpo para oligómeros de Aβ NAB61 (32) reveló la presencia de un halo característico de tinción oligomérica alrededor de las placas de amiloide en los ratones con EA (**figura 5C**) (33). Tal como se preveía, la cantidad de oligómeros de Aβ aumentó con la edad en los ratones TgCRND8 tratados con placebo, pero este aumento se atenuó en un 51,8% en los ratones con EA tratados con dabigatrán (**figura 5D**) (2,1 ± 0,5% con EA/60sem/placebo frente a 1,0 ± 0,2% con EA/60sem/dabigatrán). Estos resultados aportan una evidencia indicativa de que el tratamiento a largo plazo con dabigatrán redujo de forma significativa la carga de amiloide y la patología de oligómeros de Aβ en los ratones con EA.

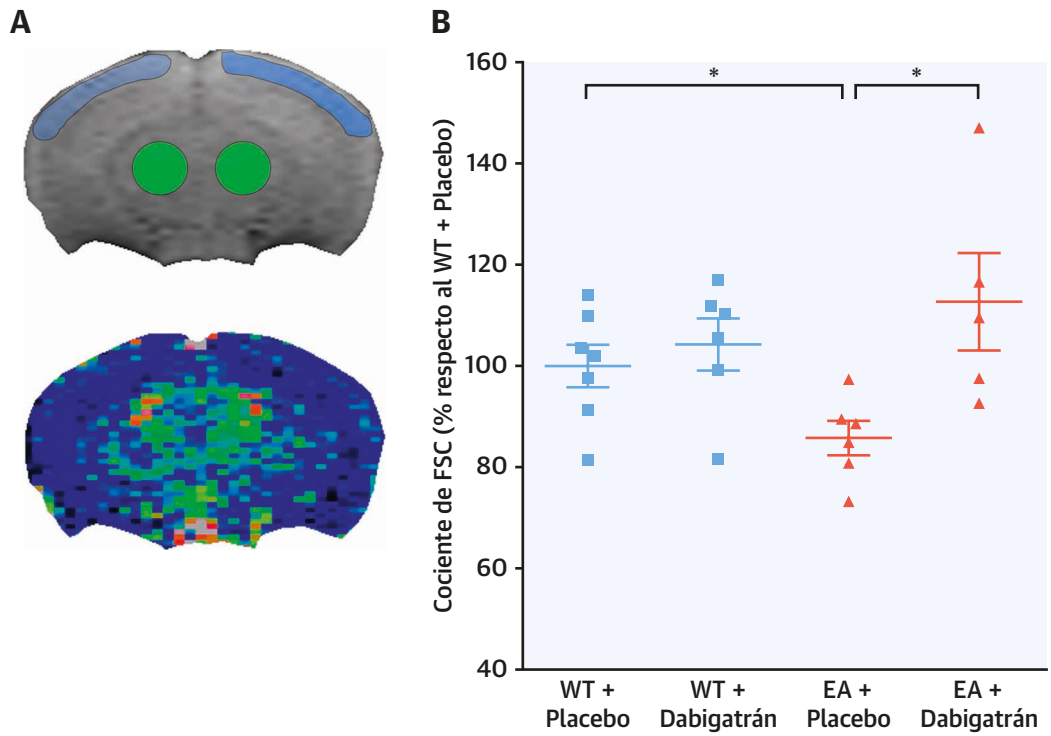
LA ANTICOAGULACIÓN A LARGO PLAZO CON DABIGATRÁN REDUCE LA NEUROINFLAMACIÓN. La EA tiene un claro componente inflamatorio, orquestado principalmente por la microglía y los astrocitos (34). La inmunohistoquímica de CD68 mostró acumulaciones de microglía fagocitaria en el cerebro de los ratones TgCRND8 que aumentaban con la edad y la progresión patológica (**figuras 6A** y **6B**) (0,5 ± 0,1% con EA/30sem/placebo frente a 1,3 ± 0,2% con EA/60sem/placebo). La anticoagulación redujo la actividad neuroinflamatoria ya que hubo una disminución del 31% en los niveles corticales de CD68 en los ratones con EA tratados con dabigatrán de 60 semanas de edad, en comparación con el placebo (**figuras 6A** y **6B**) (1,3 ± 0,2% con EA/60sem/placebo frente a 0,9 ± 0,1% con EA/60sem/dabigatrán). A continuación analizamos si la astrogliosis asociada a la EA se reducía también con la anticoagulación a largo plazo. Los análisis de WB mostraron que los niveles globales de 2 marcadores que están elevados en los astrocitos reactivos, la vimentina y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), se redujeron significativamente, en un 50% y un 32,3%, respectivamente, en los ratones TgCRND8 de 60 semanas de edad tratados con dabigatrán en comparación con los tratados con el placebo (**figuras 6C** y **6D**).

FIGURA 2 Los ratones con EA tratados con dabigatrán no mostraron un deterioro cognitivo



Se sometió a los ratones TgCRND8 con EA y a los controles WT tratados con dabigatrán/placebo a la tarea del laberinto de Barnes para evaluar la memoria espacial a las 25 semanas de edad. **(A)** Se entrenó a los ratones durante 7 días, y se determinó y representó gráficamente la latencia para explorar el orificio diana (tocarlo con el hocico). Todos los grupos aprendieron la posición de la caja de salida durante el entrenamiento. **(B)** Se determinó y representó gráficamente el tiempo pasado cerca de los orificios de salida y adyacentes (cuadrante diana) y el tiempo medio pasado cerca de otros orificios (cuadrantes distintos del cuadrante diana) durante el ensayo de sondeo. Los ratones EA tratados con placebo no mostraron una preferencia por el área diana, mientras que los ratones con EA tratados con dabigatrán exploraron la región diana de un modo significativamente mayor que las zonas distintas de la diana. Los gráficos muestran la media ± EEM. *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01 para el cuadrante diana frente a los cuadrantes no diana en cada grupo experimental. n = 12 a 16 ratones/grupo. Abreviaturas como en la **figura 1**.

FIGURA 3 La perfusión cerebral se mantuvo en los ratones con EA tratados con dabigatrán

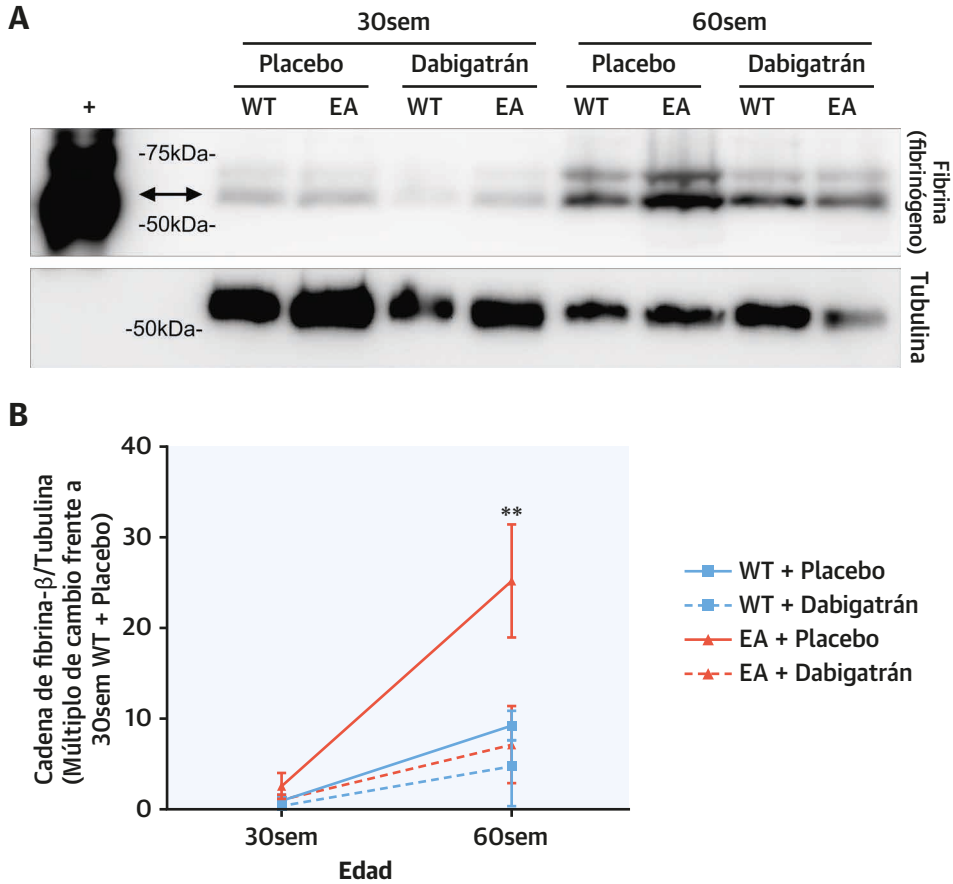


El FSC se determinó mediante RM-ASL en ratones TgCRND8 y ratones WT de 40 semanas de edad tratados con dabigatrán/placebo. **(A)** Se obtuvo una RM anatómica que se usó para delimitar las RdI **(arriba)** corticales **(azul)** y talámicas **(verde)** que se utilizaron para medir el FSC en el mapa de reperfusión **(abajo)**. **(B)** Los ratones con EA presentaron una disminución significativa del cociente de FSC (FSC cortical/FSC talámico) en comparación con los ratones WT, mientras que los ratones con EA tratados con dabigatrán presentaron unos niveles de perfusión cerebral similares a los de los ratones WT. El promedio del cociente de FSC en el grupo WT/placebo se tomó como 100%, y los ratones de los demás grupos se indicaron como porcentajes relativos. Cada **cuadrado o triángulo** representa un ratón individual. El gráfico muestra los valores de media ± EEM. *p ≤ 0,05, n = 5 a 7 ratones/grupo. FSC = flujo sanguíneo cerebral; RdI = región de interés; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

La neuroinflamación en la EA se caracteriza también por una infiltración de linfocitos T de sangre periférica en el cerebro (35). Detectamos un aumento de los linfocitos CD3-positivos dentro del cerebro de los ratones TgCRND8 en comparación con los controles no transgénicos, y su número aumentó durante la progresión patológica con la edad (**figuras 6E** y **6F**) (1,3 ± 0,3 linfocitos CD3+/mm^2 con EA/30sem/placebo frente a 8,2 ± 1,2 linfocitos CD3+/mm^2 con EA/60sem/placebo). La mayoría de los linfocitos CD3-positivos estaban extravasados en el parénquima cerebral (**figura 6G**), y este reclutamiento hacia el cerebro se redujo en un 30% en los ratones con EA de mayor edad tratados con dabigatrán (**figuras 6E** y **6F**) (8,2 ± 1,2 linfocitos CD3+/mm^2 con EA/60sem/placebo frente a 5,6 ± 0,7 linfocitos CD3+/mm^2 con EA/60sem/dabigatrán). Todos estos resultados ponen de manifiesto que la anticoagulación a largo plazo con dabigatrán redujo la neuroinflamación asociada a la EA.

EL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN PRESERVÓ LA INTEGRIDAD DE LA BHE EN LOS RATONES CON EA. A continuación analizamos la expresión y la localización de la acuaporina 4 (AQP4), un canal de agua que está presente de forma selectiva en los podocitos perivasculares astrocitarios y que es esencial para la eliminación del Aβ y el acoplamiento neurovascular (36). Se observó la presencia de AQP4 ubicada alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales en los ratones WT de 60 semanas de edad (**figuras 7A** y **7B**). Sin embargo, en los ratones con EA de la misma edad, se observó una despolarización astrocitaria con un desplazamiento de la expresión de AQP4 de los podocitos astrocitarios que circundaban los vasos sanguíneos a áreas del neuropilo próximas a las placas de amiloide (**figura 7A**). La cuantificación mostró que la AQP4 perivascular se redujo en un 30% en los ratones con EA en comparación con los controles WT de la misma edad (**figura 7C**) (100,0 ± 5,6% con WT/60sem/placebo frente a 67,4 ± 2,5% con EA/60sem/placebo). El trata-

FIGURA 4 El tratamiento con dabigatrán previno el depósito de fibrina en el cerebro con EA



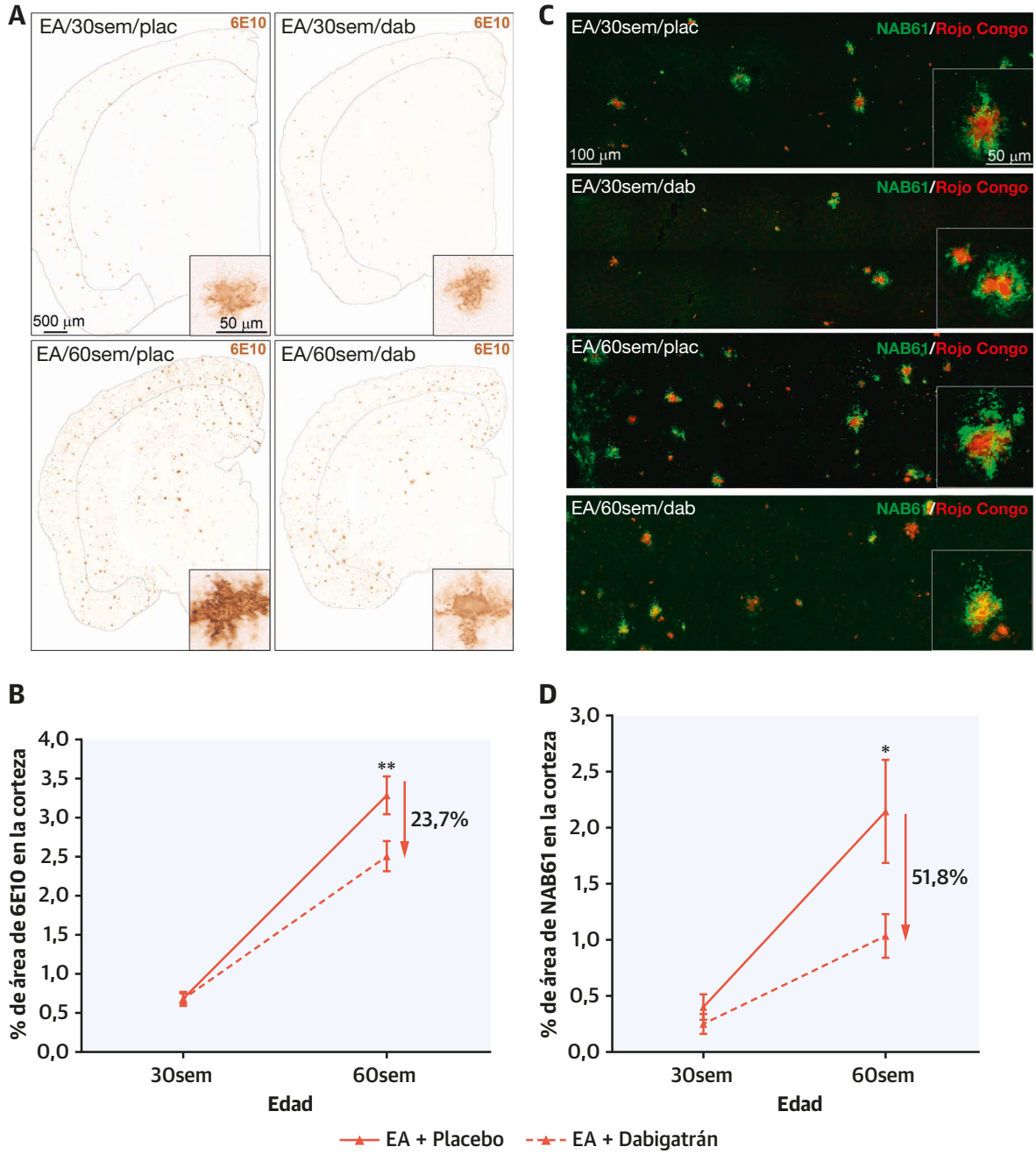
Se extrajo la fibrina de la corteza/hipocampo de ratones TgCRND8 con EA y ratones WT de 30 y de 60 semanas de edad, tratados con dabigatrán/placebo. **(A)** Se agregaron cantidades iguales de la fracción que contenía la fibrina y se analizaron mediante WB con el empleo de un anticuerpo específico para la fibrina (fibrinógeno) **(arriba)** y luego se volvieron a examinar con un anticuerpo para la tubulina como control de carga **(abajo)**. Se utilizó un coágulo de fibrina *in vitro* como control positivo (+). **(B)** Se cuantificó la cantidad de cadena β de fibrina **(doble flecha en A)** y la de tubulina en 8 análisis de WB diferentes, se calculó el promedio y luego se representó gráficamente. El contenido de fibrina en el cerebro aumentó con la edad y con la patología de EA, pero el tratamiento con dabigatrán previno el depósito de fibrina en el cerebro en los ratones con EA de 60 semanas de edad. El gráfico muestra los valores de media ± EEM. El efecto del tratamiento ($p < 0,0001$) y el de la edad ($p < 0,0001$) son significativos. **$p \leq 0,01$ para EA/60sem/placebo frente a EA/60sem/dabigatrán. n = 5 a 11 ratones/grupo. Abreviaturas como en la **figura 1**.

miento con dabigatrán previno en parte la redistribución de la expresión de AQP4 de los podocitos a las áreas no podocitarias en los ratones con EA (**figura 7C**) (67,4 ± 2,5% con EA/60sem/placebo frente a 88,0 ± 3,3% con EA/60sem/dabigatrán).

Dado que los pericitos son también parte integrante de la unidad neurovascular, llevamos a cabo un análisis inmunohistoquímico con el empleo del marcador pericítico receptor de factor de crecimiento de origen plaquetario β (PDGFRβ). Observamos que los pericitos de los ratones TgCRND8 con EA presentaban unas extensiones hipertróficas anormales alrededor de los capilares (**figuras 7D**), que eran similares a lo que se ha descrito en otras líneas de ratones transgénicos con EA (37). Estas extensiones alargadas aumentaban de forma significativa el área global positiva para PDGFRβ en la corteza de los ratones con EA de 60 semanas de edad, en comparación con los ratones WT de las mismas camadas (**figura 7E**) (0,11 ± 0,006% con WT/60sem/placebo frente a 0,18 ± 0,02% con EA/60sem/placebo). El tratamiento con dabigatrán atenuó estas alteraciones en la morfología de los pericitos y normalizó la tinción de PDGFRβ en los ratones TgCRND8 con EA (**figuras 7D** y **7E**) (0,18 ± 0,02% con EA/60sem/placebo frente a 0,08 ± 0,02% con EA/60sem/dabigatrán).

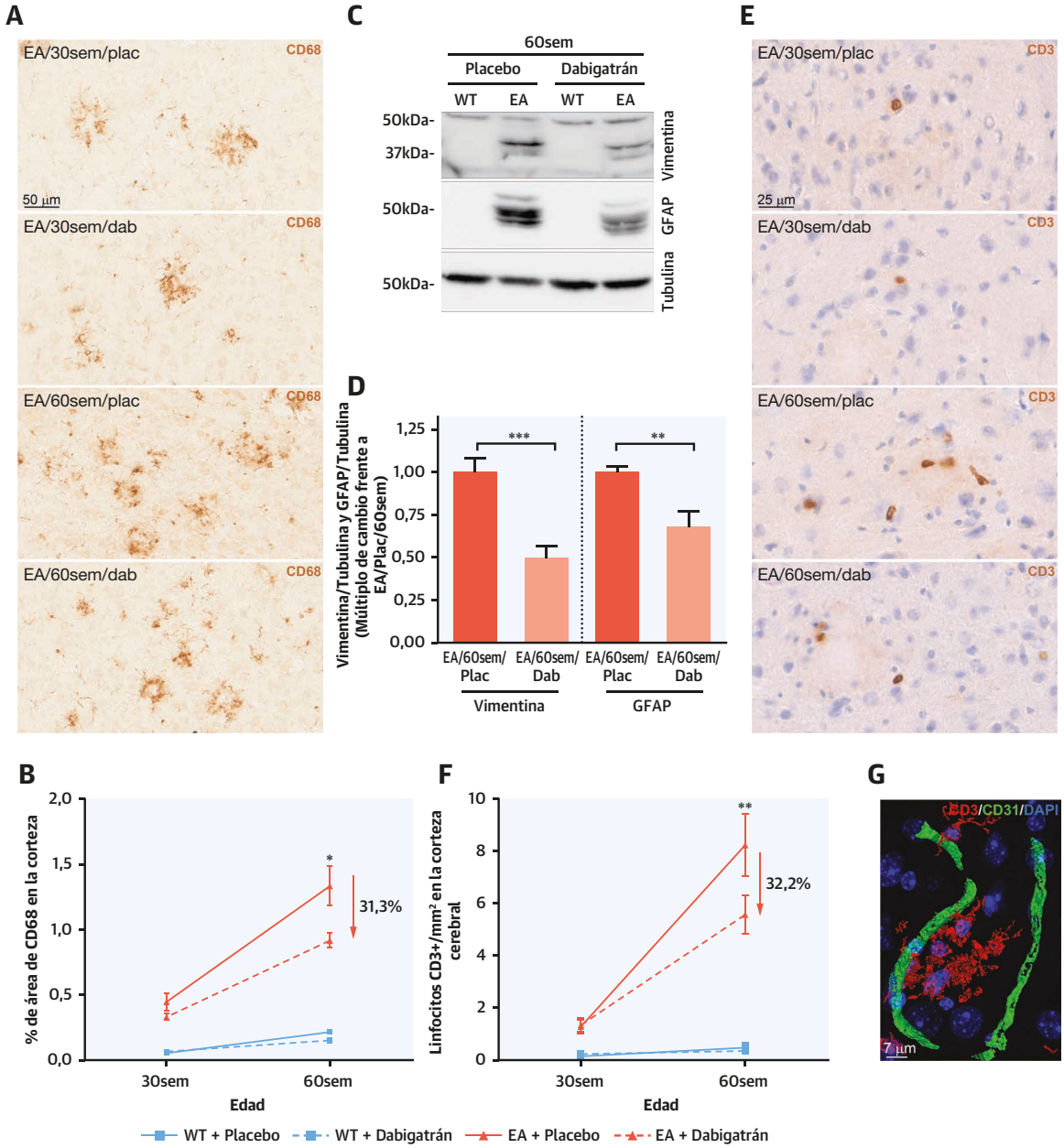
Considerados conjuntamente, nuestros resultados indican que los efectos beneficiosos observados tras la anticoagulación a largo plazo con dabigatrán podrían deberse en parte a una mejor preservación de la estructura y la integridad de la BHE.

FIGURA 5 **La anticoagulación a largo plazo con dabigatrán redujo la carga de amiloide en los ratones con EA**



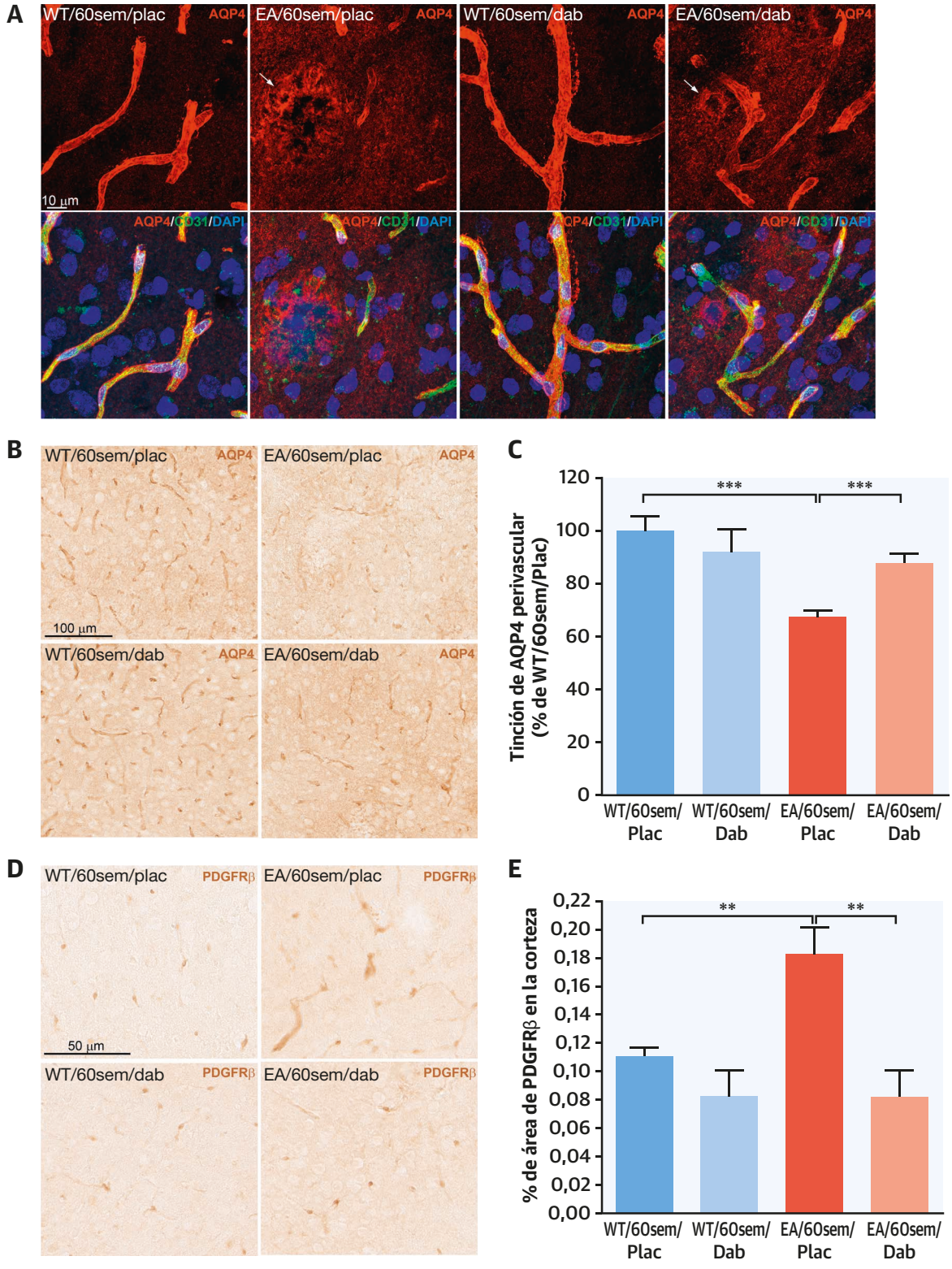
Se analizó la patología cerebral de Aβ en ratones TgCRND8 y en ratones WT tratados con dabigatrán (dab)/placebo (plac). **(A)** La inmunohistoquímica de Aβ (6E10) mostró una patología de amiloide extensa en todo el cerebro de los ratones TgCRND8 con EA de 30 y de 60 semanas de edad (en los **recuadros** se muestran a mayor aumento las placas de amiloide corticales). Para mayor claridad se presentan los cortes y las áreas corticales cuantificadas. **(B)** Las áreas corticales positivas para 6E10 se redujeron en un 23,7% en los ratones TgCRND8 tratados con dabigatrán de 60 semanas de edad en comparación con los tratados con placebo. **(C)** El análisis de inmunofluorescencia de oligómeros de Aβ (NAB61 **[verde]**) mostró una tinción alrededor de las placas de amiloide fibrilares (rojo Congo **[rojo]**) en el cerebro de los ratones TgCRND8 (véase a mayor aumento en los **recuadros**). Se obtuvieron imágenes de apilamiento de enfoque Z (*Z-stack*) para el examen de placas (*tile-scan*) confocal de la corteza parietal, y la cuantificación del área positiva para NAB61 mostró que el tratamiento con dabigatrán redujo en un 51,8% la cantidad de oligómeros de Aβ en la corteza cerebral de los ratones con EA de 60 semanas **(D)**. Los gráficos muestran la media ± EEM. El efecto del tratamiento ($p = 0,0089$ para el 6E10 y $p = 0,0083$ para el NAB61) y el de la edad ($p < 0,0001$ para ambos) son significativos. *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01 para EA/60sem/placebo frente a EA/60sem/dabigatrán. n = 5 a 11 ratones/grupo. Abreviaturas como en la **figura 1**.

FIGURA 6 El tratamiento con dabigatrán redujo la neuroinflamación en los ratones con EA



(A) El análisis inmunohistoquímico mostró acumulaciones de microglía positivas para CD68 en los ratones con EA de 30 semanas de edad y más numerosas en los de 60 semanas de edad. **(B)** La cuantificación del área cortical positiva para CD68 mostró un reducción del 31,3% en la cantidad de microglía fagocítica en los ratones con EA tratados con dabigatrán de 60 semanas de edad, en comparación con los tratados con placebo. **(C)** Se extrajeron las proteínas solubles de los ratones de 60 semanas de edad, se agruparon y se sometieron a WB con el empleo de un anticuerpo para la vimentina **(arriba)** y luego se volvieron a examinar con un anticuerpo para la GFAP **(centro)** y un anticuerpo para la tubulina (control de carga, **abajo**). Se cuantificaron seis WB diferentes, que se promediaron y presentaron gráficamente **(D)**. Los productos de degradación de los marcadores astrocitarios vimentina y GFAP aumentaron de forma drástica en los ratones con EA en comparación con los ratones WT (53) pero sus niveles se redujeron en los ratones con EA tratados con dabigatrán en un 50% y un 32,3%, respectivamente. **(E)** La tinción inmunohistoquímica mostró la presencia de linfocitos CD3-positivos dispersos en el cerebro de los ratones con EA de 30 semanas de edad, que aumentaban con la edad y con la patología. **(F)** La cuantificación de los linfocitos CD3-positivos en la corteza mostró que los linfocitos T infiltrantes se redujeron de forma significativa en un 32,2% en los ratones con EA tratados con dabigatrán en comparación con los tratados con placebo. **(G)** La doble inmunofluorescencia puso de manifiesto que los linfocitos CD3-positivos **(rojo)** no se encontraban en el interior de los vasos sanguíneos (CD31, **verde**) sino que se habían extravasado al parénquima cerebral. **(B y F)** El área cortical cuantificada fue similar a la mostrada en las imágenes de baja resolución en la **figura 5A**. Los gráficos muestran la media ± EEM. El efecto del tratamiento y el de la edad fueron significativos ($p < 0,0001$ en ambos casos). *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 para EA/60sem/placebo frente a EA/60sem/dabigatrán. n = 5 a 11 ratones/grupo **(A a F)** y n = 5 a 6 ratones/grupo **(C y D)**. GFAP = proteína ácida fibrilar glial; otras abreviaturas como en las **figuras 1 y 5**.

FIGURA 7 **El tratamiento con dabigatrán preservó la expresión de AQP4 y la morfología de los pericitos en la BHE**



Continúa en la página siguiente

DISCUSIÓN

Cada vez es mayor la evidencia que respalda la presencia de un estado procoagulante crónico en la EA, lo cual tiene importantes consecuencias por lo que respecta a la aparición y la progresión de la enfermedad. Presentamos aquí la evidencia conductual, fisiológica y molecular que indica que abordar el componente trombótico de este trastorno con un AOD produce una mejora en varias características distintivas patológicos de la EA en un modelo de la EA en el ratón (**ilustración central**). El tratamiento con dabigatrán preservó la perfusión cerebral y previno el deterioro de la memoria en los ratones TgCRND8 con EA. Estas mejoras funcionales se acompañaron a largo plazo de una inhibición de los depósitos de fibrina, una reducción de la carga de amiloide y de la actividad neuroinflamatoria y una mejora de la preservación de la BHE en el cerebro de los ratones con EA.

La acumulación patológica de fibrina cerebral en el parénquima del cerebro y en el interior de los vasos sanguíneos cerebrales desempeña un papel en la patogenia de la EA (10, 11, 38). El tratamiento con dabigatrán previno el depósito anormal de fibrina (**figura 4**), lo cual puede haber facilitado la circulación cerebral en el cerebro de los ratones con EA (**figura 3**). Este resultado es importante ya que las alteraciones del FSC preceden a la aparición de la demencia (39). Además, la anticoagulación a largo plazo redujo las placas de amiloide, y lo que es más importante, redujo a la mitad los niveles de oligómeros de Aβ (**figura 5**), que son las especies moleculares de Aβ tóxicas que se ha identificado que constituyen el principal factor que contribuye a producir la disfunción sináptica en la EA (31). Dado que el Aβ muestra una intensa interacción con la fibrina (15) y el fibrinógeno (13), y puesto que esta interacción induce la formación de coágulos de sangre que son resistentes a la degradación (10, 15), la reducción de la cantidad de fibrina mediante una anticoagulación a largo plazo puede haber prevenido la unión del Aβ y su posterior atrapamiento en los coágulos resistentes a la degradación.

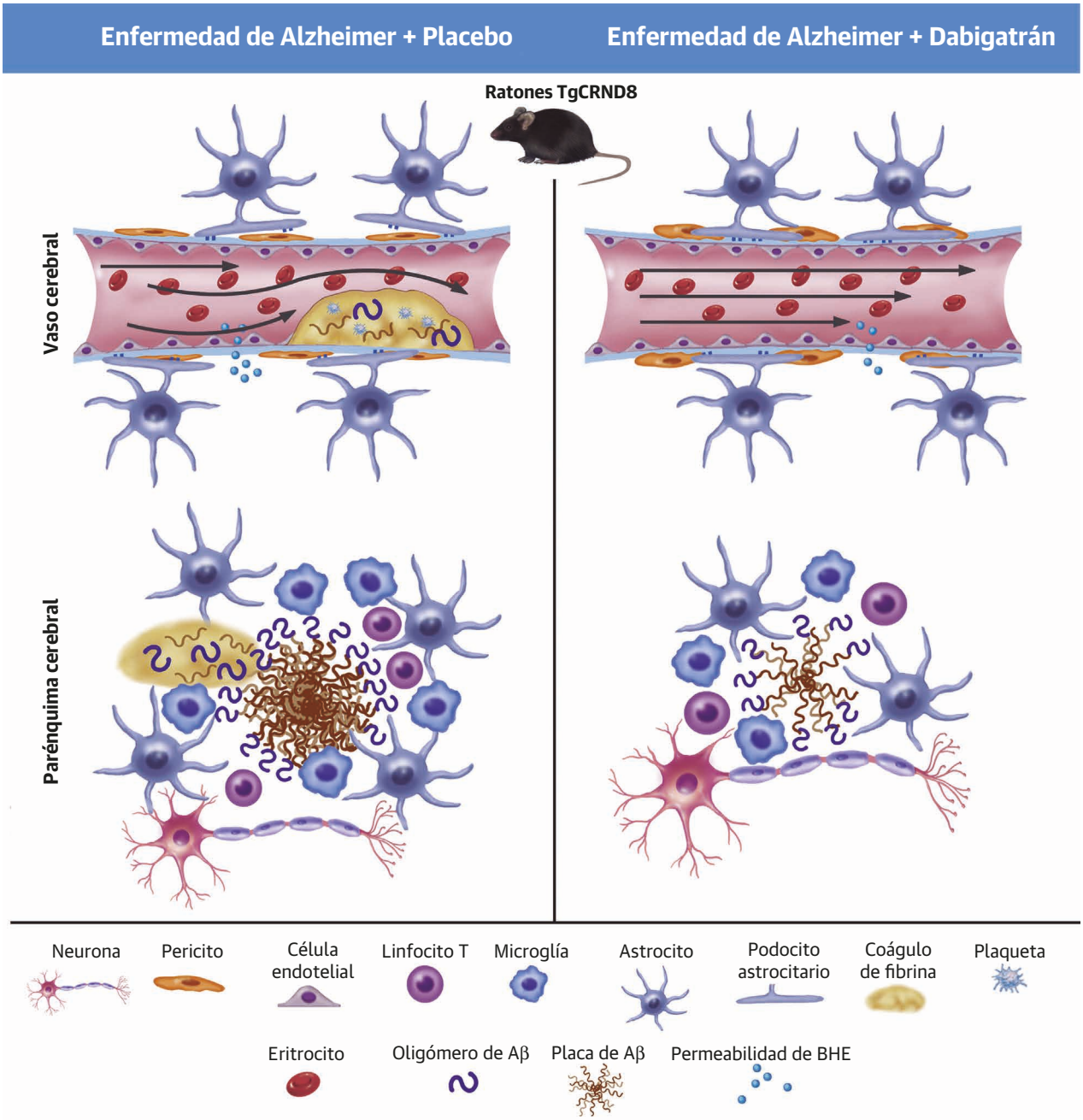
Es probable que hubiera mecanismos hemostásicos y no hemostásicos que intervinieran en la reducción de la neuroinflamación de la EA que produjo el dabigatrán (**figura 6**). La disminución en la formación de coágulos de fibrina, y la consiguiente mejora del FSC, pueden haber permitido un aporte adecuado de nutrientes y oxígeno al cerebro para respaldar la salud y la función neuronales. Además, el dabigatrán inhibe también el efecto de la trombina en la agregación plaquetaria (23), con lo que contribuye a reducir la hemostasia primaria y el reclutamiento de leucocitos hacia el cerebro con EA. Por otra parte, la trombina, la fibrina y el Aβ actúan como mediadores proinflamatorios en la EA (9, 34, 40, 41). Así pues, la inhibición de la trombina y el consiguiente descenso de la acumulación de fibrina y Aβ en los ratones con EA tratados con dabigatrán contribuyeron a reducir la neuroinflamación. Los estudios realizados con el empleo de otros modelos de la EA en el ratón han mostrado que la inhibición de la trombina reduce la respuesta neuroinflamatoria (40, 42), lo cual respalda también el papel de la trombina en la inflamación asociada a la EA.

La BHE está comprometida en la EA, y ello se traduce en un desacoplamiento neurovascular (6), junto con una fuga de componentes del plasma (por ejemplo, trombina y fibrina) hacia el parénquima cerebral, una falta de eliminación adecuada de los productos de desecho (por ejemplo, Aβ) y una infiltración de células inmunitarias de sangre periférica en el cerebro (5). La anticoagulación a largo plazo con dabigatrán redujo todas estas manifestaciones patológicas, posiblemente a través de la preservación de los pericitos y los podocitos astrocitarios, que son parte integrante de la unidad neurovascular (**figura 7**). El dabigatrán previno específicamente la redistribución de la AQP4 perivascular, que es uno de los factores clave que intervienen en la captación, eliminación y transporte activo del Aβ a través de la BHE (36), lo cual puede haber facilitado el drenaje del Aβ y haber contribuido a reducir con ello la carga de amiloide (**figura 5**). El tratamiento con dabigatrán previno también las alteraciones pericitarias en el cerebro de los ratones con EA. Teniendo en cuenta que, en la EA, la degeneración de los pericitos contribuye a producir la alteración de la BHE (43), la extravasación de la fibrina (44) y la despolarización de los podocitos astrocitarios (45), la preservación de la estructura y/o la

FIGURA 7 Continúa

Se realizó una inmunotinción en cortes de cerebro de ratones TgCRND8 con EA y ratones WT de 60 semanas de edad tratados con dabigatrán/placebo con objeto de detectar la expresión y la localización de la AQP4 y del PDGFRβ. **(A)** La doble inmunofluorescencia mostró que había una expresión de AQP4 **(rojo)** alrededor de los vasos sanguíneos (CD31 **[verde]**) en los podocitos astrocitarios de los ratones WT. Sin embargo, la tinción para la AQP4 se desplazaba de su ubicación perivascular a las áreas de neuropilo alrededor de las placas de amiloide en los ratones con EA **(flechas)**. **(B)** Se realizó un análisis inmunohistoquímico para segmentar y cuantificar la cantidad de AQP4 perivascular en todos los grupos experimentales **(C)**. Los ratones con EA tratados a largo plazo con dabigatrán presentaron una tinción de AQP4 perivascular significativamente superior a la de los ratones con EA tratados con un placebo. **(D)** La inmunohistoquímica de PDGFRβ puso de manifiesto la presencia de extensiones pericitarias hipertróficas que recubrían los capilares en los ratones TgCRND8 con EA. **(E)** La cuantificación mostró un aumento robusto del área positiva para PDGFRβ en la corteza cerebral de los ratones con EA de 60 semanas de edad, en comparación con los ratones WT. Esta tinción anormal de los pericitos se normalizó con el tratamiento de dabigatrán. Los gráficos muestran la media ± EEM. **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001. n = 5 a 6 ratones/grupo. AQP4 = acuaporina 4; PDGFRβ = receptor de factor de crecimiento de origen plaquetario β; otras abreviaturas como en las **figuras 1 y 5**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL **El tratamiento con dabigatrán proporciona una mejoría en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el modelo en ratones TgCRND8**



Cortes-Canteli, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1910-23.

El tratamiento a largo plazo con dabigatrán previene el depósito de fibrina en el cerebro con enfermedad de Alzheimer, reduciendo la patología amiloide y la neuroinflamación y preservando la integridad de la barrera hematoencefálica y del flujo sanguíneo central. Aβ = amiloide β; BHE = barrera hematoencefálica.

función de los pericitos aportada por el dabigatrán puede haber contribuido a producir la reducción observada del contenido de fibrina en el cerebro con EA (**figura 4**) y el mantenimiento de la AQP4 en los podocitos astrocitarios (**figura 7**). Se considera que el desequilibrio entre la producción y la eliminación del Aβ como consecuencia de una alteración de la BHE es uno de los principales procesos patológicos que subyace en la EA (1). Nuestros resultados aportan un nuevo respaldo a la hipótesis de que la fibrina y la alteración de la hemostasia pueden ser uno de los eslabones que faltan por establecer en la cadena que une la EA con la patología vascular (8, 17).

Se observó que la reducción de la neuroinflamación asociada a la EA, la carga de amiloide y la disfunción de la BHE era significativa tan solo tras una anticoagulación a largo plazo. Dado que el estado procoagulante existente en la EA es un proceso crónico y sostenido, y puesto que el depósito de fibrina se acumula en el cerebro a medida que avanza la patología con la edad (**figura 4** y Cortes-Canteli et al. [11]), el efecto del tratamiento con dabigatrán fue más robusto tras una administración prolongada. De hecho, algunos estudios epidemiológicos recientes han indicado una reducción de la incidencia de demencia en los pacientes con fibrilación auricular que han recibido una anticoagulación de larga duración (46). Tiene interés señalar que observamos también que el tratamiento con dabigatrán se acompañó de una preservación de la capacidad cognitiva (**figura 2**), lo cual es esencial para que una molécula pueda considerarse prometedora como abordaje terapéutico de la EA.

Nuestros resultados indican que la normalización del estado protrombótico existente en la EA con el empleo de dabigatrán produjo una mejora en la patogenia de la EA. Prevemos que otros AOD, como los inhibidores de factor Xa, pueden tener un efecto beneficioso similar en la EA. La reorientación del objetivo de un fármaco ya autorizado, como un AOD, para la indicación en una nueva enfermedad, como la EA, se traduce en una transición más rápida de la experimentación a la cabecera de los pacientes y en una mayor repercusión clínica.

La EA es una enfermedad multifactorial, y los esfuerzos para controlarla deben centrarse en el desarrollo de tratamientos personalizados con múltiples fármacos dirigidos a los diferentes mecanismos que contribuyen a producir la patología de cada individuo, en vez de en un enfoque de "1 diana, 1 tratamiento", que no ha dado buenos resultados hasta el momento. Nuestros estudios indican que un mecanismo patológico que merece la pena abordar en la EA es el estado procoagulante, aunque también hay otros factores contribuyentes que deben tratarse en consecuencia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Una de las limitaciones de la anticoagulación en la EA es el aumento de la incidencia de hemorragias intracerebrales en los pacientes con EA debido a la presencia de microhemorragias cerebrales (47) y al depósito de Aβ en los vasos, como en la angiopatía amiloide cerebral (AAC) (48). La incidencia de estas dos vasculopatías está relacionada también con una peor función cognitiva y se está debatiendo el uso apropiado de fármacos antitrombóticos en esta población (49). El dabigatrán presenta un riesgo bajo de hemorragia intracraneal (24, 25) y no fomenta la formación de microhemorragias cerebrales en los ratones con EA (50). Además, no observamos hemorragias ni incidentes de hemorragia intracerebral en ninguno de nuestros animales (datos no presentados). No obstante, el uso de dabigatrán u otros fármacos antitrombóticos en pacientes con EA y una AAC amplia y microhemorragias cerebrales requerirá una evaluación cuidadosa por parte de un equipo de expertos en corazón-cerebro para asegurarse de que su uso aporta un beneficio superior al riesgo hemorrágico causado (49). Sin embargo, si el dabigatrán se utiliza en una fase temprana del curso de la enfermedad, es posible que el Aβ se elimine de manera más eficiente a través de la BHE, y que con ello se reduzca su depósito en los vasos corticales y leptomeníngeos que forma la AAC. Además, dado que el aumento de formación de coágulos en la EA es un proceso crónico, es posible que un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de dabigatrán sea suficiente para producir un efecto terapéutico en la EA. La dosis empleada en este estudio es inferior a la que se ha utilizado en otros estudios realizados en animales (26, 42, 51). Dado que la semivida del dabigatrán etexilato en los ratones es breve (~15 min) y puesto que el dabigatrán es 2 veces menos eficaz en la inhibición de la trombina en el ratón que en la humana (23), en los ratones es necesaria una dosis supraterapéutica para alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las del fármaco en el ser humano. Aunque serán necesarios más estudios para extrapolar cuidadosamente la anticoagulación a largo plazo alcanzada en nuestros ratones con EA al ser humano, la dosis que nosotros utilizamos produjo unas concentraciones del dabigatrán en plasma similares a las que se han descrito en pacientes tratados con anticoagulación a largo plazo (52). Además, a pesar de que el dabigatrán presenta un perfil farmacocinético predecible (22), la anticoagulación a largo plazo en la población con EA frágil, envejecida y con comorbilidades puede obtener un beneficio con un programa de medicación individualizado.

CONCLUSIONES

La anticoagulación a largo plazo con dabigatrán inhibe la trombina y el depósito anormal de fibrina en el cerebro con EA, con lo que preserva el flujo sanguíneo y facilita el aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro. A su vez, este

fármaco ejerce un efecto beneficioso en el control de la neuroinflamación, manteniendo la integridad y la funcionalidad de la BHE y facilitando la eliminación del Aβ (**ilustración central**). Así pues, los tratamientos destinados a normalizar el entorno protrombótico existente en la EA, en combinación con otros compuestos modificadores de la enfermedad, podrían proporcionar una mejora en la patogenia de la EA.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias al Centre for Research in Neurodegenerative Diseases de la University of Toronto (Toronto, Ontario, Canadá) y al Center for Neurodegenerative Disease Research de la University of Pennsylvania (Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos) por haberles proporcionado amablemente los ratones TgCRND8 y el anticuerpo NAB61, respectivamente. El escáner de RM de 7-T utilizado forma parte del ReDiB de Infraestructuras Científico-Técnico Singulares (ICTS). Los autores dan las gracias también al Dr. Jay L. Degen por haberles proporcionado el anticuerpo para la fibrina (fibrinógeno), a los Drs. Ashley Goss y Joanne Van Ryn de Boehringer Ingelheim Pharma por haberles proporcionado el alimento de los animales e información sobre el mecanismo de acción del dabigatrán, a Marina Saiz por su ayuda durante el proyecto de verano CICERONE, a Carlos Galán-Arriola por su inestimable ayuda en la realización de la **ilustración central** y a las Unidades de Histopatología y de Microscopía del CNIC por su apoyo en la tinción del tejido cerebral.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Marta Cortes-Canteli, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029, Madrid, España. Correo electrónico: mcortes@cnic.es. Twitter: @mcortescanteli.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO: La EA tiene una etiología multifactorial y la trombosis es uno de los mecanismos que intervienen en ella. En un modelo de la EA en ratones transgénicos, la anticoagulación a largo plazo con dabigatrán redujo el depósito de fibrina, la neuroinflamación, el depósito de amiloide y el deterioro cognitivo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los resultados concordantes de otros estudios realizados en modelos animales respaldarían la realización de ensayos clínicos del tratamiento antitrombótico en la prevención o la mejora de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2018;25:59-70.

2. Iadecola C, Gottesman R. Cerebrovascular alterations in Alzheimer disease: incidental or pathogenic? Circ Res 2018;123:406-8.

3. Picano E, Bruno RM, Ferrari GF, Bonuccelli U. Cognitive impairment and cardiovascular disease: so near, so far. Int J Cardiol 2014;175:21-9.

4. de la Torre JC. Alzheimer's Turning Point. A Vascular Approach to Clinical Prevention. 1st edition. New York, NY: Springer International Publishing, 2016.

5. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurol 2018;14:133-50.

6. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci 2017;18:419-34.

7. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron 2013;80:844-66.

8. Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, Strickland S, Norris EH. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012;32:599-608.

9. Zamolodchikov D, Strickland S. A possible new role for Abeta in vascular and inflammatory dysfunction in Alzheimer's disease. Thromb Res 2016;141 Suppl 2:S59-61.

10. Cortes-Canteli M, Paul J, Norris EH, et al. Fibrinogen and beta-amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease. Neuron 2010;66:695-709.

11. Cortes-Canteli M, Mattei L, Richards AT, Norris EH, Strickland S. Fibrin deposited in the Alzheimer's disease brain promotes neuronal degeneration. Neurobiol Aging 2015;36:608-17.

12. Kitamura Y, Usami R, Ichihara S, et al. Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. Neurol Res 2017;39:231-8.

13. Ahn HJ, Zamolodchikov D, Cortes-Canteli M, Norris EH, Glickman JF, Strickland S. Alzheimer's disease peptide {beta}-amyloid interacts with fibrinogen and induces its oligomerization. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:21812-7.

14. Zamolodchikov D, Berk-Rauch HE, Oren DA, et al. Biochemical and structural analysis of the interaction between β-amyloid and fibrinogen. Blood 2016;128:1144-51.

15. Zamolodchikov D, Strickland S. Abeta delays fibrin clot lysis by altering fibrin structure and attenuating plasminogen binding to fibrin. Blood 2012;119:3342-51.

16. Paul J, Strickland S, Melchor JP. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. J Exp Med 2007;204: 1999-2008.

17. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. J Clin Invest 2018;128:556-63.

18. Walsh AC, Walsh BH, Melaney C. Senile-presenile dementia: follow-up data on an effective psychotherapy-anticoagulant regimen. J Am Geriatr Soc 1978;26:467-70.

19. Ratner J, Rosenberg G, Kral VA, Engelsmann F. Anticoagulant therapy for senile dementia. J Am Geriatr Soc 1972;20:556-9.

20. Bergamaschini L, Rossi E, Storini C, et al. Peripheral treatment with enoxaparin, a low molecular weight heparin, reduces plaques and beta-amyloid accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2004;24:4181-6.

21. Timmer NM, van Dijk L, van der Zee CE, Kiliaan A, de Waal RM, Verbeek MM. Enoxaparin treatment administered at both early and late stages of amyloid beta deposition improves cognition of APPswe/PS1dE9 mice with differential effects on brain Abeta levels. Neurobiol Dis 2010;40:340-7.

22. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:103-14.

23. van Ryn J, Goss A, Hauel N, et al. The discovery of dabigatran etexilate. Front Pharmacol 2013;4:12.

24. Garnock-Jones KP. Dabigatran etexilate: a review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiovasc Drugs 2011;11:57-72.

25. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke 2012;43:1511–7.

26. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Nietert PJ, Akter T, van Ryn J, Silver RM. Antiinflammatory and antifibrotic effects of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in a murine model of interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011;63: 1416–25.

27. 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.

28. Chishti MA, Yang DS, Janus C, et al. Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. J Biol Chem 2001;276:21562–70.

29. Cortes-Canteli M, Luna-Medina R, Sanz- Sancristobal M, Alvarez-Barrientos A, Santos A, Perez-Castillo A. CCAAT/enhancer binding protein beta deficiency provides cerebral protection following excitotoxic injury. J Cell Sci 2008;121: 1224–34.

30. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost 2009;15 Suppl 1:9S–16S.

31. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:101–12.

32. Lee EB, Leng LZ, Zhang B, et al. Targeting amyloid-beta peptide (Abeta) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice. J Biol Chem 2006;281:4292–9.

33. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:4012–7.

34. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2015;14:388–405.

35. Jimenez S, Baglietto-Vargas D, Caballero C, et al. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. J Neurosci 2008;28:11650–61.

36. Yang C, Huang X, Huang X, et al. Aquaporin-4 and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2016;52: 391–402.

37. Park L, Zhou J, Zhou P, et al. Innate immunity receptor CD36 promotes cerebral amyloid angiopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110: 3089–94.

38. Canobbio I, Visconte C, Oliviero B, et al. Increased platelet adhesion and thrombus formation in a mouse model of Alzheimer's disease. Cell Signal 2016;28:1863–71.

39. Wierenga CE, Hays CC, Zlatar ZZ. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI as a preclinical marker of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014;42 Suppl 4:S411–9.

40. Tripathy D, Sanchez A, Yin X, Luo J, Martinez J, Grammas P. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia. Front Aging Neurosci 2013;5:19.

41. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. Nat Rev Neurosci 2018;19: 283–301.

42. Marangoni MN, Braun D, Situ A, et al. Differential effects on glial activation by a direct versus an indirect thrombin inhibitor. J Neuroimmunol 2016;297:159–68.

43. Winkler EA, Sagare AP, Zlokovic BV. The pericyte: a forgotten cell type with important implications for Alzheimer's disease? Brain Pathol 2014; 24:371–86.

44. Sengillo JD, Winkler EA, Walker CT, Sullivan JS, Johnson M, Zlokovic BV. Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. Brain Pathol 2013;23:303–10.

45. Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. Nature 2010; 468:557.

46. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39:453–60.

47. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. Alzheimers Res Ther 2014;6:33.

48. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88: 982–94.

49. DeSimone CV, Graff-Radford J, El- Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR Jr. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis, clinical implications, and management strategies in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017;70: 1173–82.

50. Marinescu M, Sun L, Fatar M, et al. Cerebral microbleeds in murine amyloid angiopathy: natural course and anticoagulant effects. Stroke 2017;48: 2248–54.

51. Kadoglou NP, Moustardas P, Katsimpoulas M, et al. The beneficial effects of a direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, on the development and stability of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice: dabigatran etexilate and atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther 2012;26:367–74.

52. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014;63:321–8.

53. Porchet R, Probst A, Bouras C, Draberova E, Draber P, Riederer BM. Analysis of glial acidic fibrillary protein in the human entorhinal cortex during aging and in Alzheimer's disease. Proteomics 2003;3:1476–85.

PALABRAS CLAVE **modelos animales de enfermedad humana, deterioro cognitivo, neuroinflamación, anticoagulación oral, trombina, trombosis**

APÉNDICE **Consúltese el apartado de Métodos ampliado en la versión *online* de este artículo.**

COMENTARIO EDITORIAL

Gemma Vilahur

Un rayo de esperanza en la prevención del Alzheimer

Gemma Vilahur[a,b] PHD y Pablo Sutelman[a] MD

La **enfermedad de Alzheimer** (EA) es una compleja patología neurodegenerativa que se manifiesta clínicamente por deterioro cognitivo progresivo y demencia cortical, para la cual no existe en la actualidad tratamiento curativo. Constituye la principal causa de demencia y se estima su incidencia en 50 millones de personas en todo el mundo, previendo ese número se triplique en los próximos 30 años (1). Histopatológicamente, se manifiesta por la presencia de placas neuríticas o seniles y ovillos neurofibrilares (2,3). Las placas seniles se forman en los espacios interneuronales debido a la acumulación de proteína beta-amiloide. El agregado beta-amiloide activa a su vez el sistema inmune, en especial las células microgliales, lo que acentúa la lesión neuronal por inflamación y liberación de radicales libres. Los ovillos neurofibrilares son marañas intraneuronales formadas por la hiper-fosforilación de proteínas tau que reflejan la disfunción y posterior muerte neuronal.

La EA se ha asociado con niveles elevados de estrés oxidativo, principalmente debidos a la activación microglial y disfunción mitocondrial (4), exacerbados a su vez por fenómenos de hipoperfusión cerebral, lo cual resulta crítico al considerar que el cerebro humano requiere del 20% del gasto cardíaco total y no posee reserva energética para contrarrestar los efectos inducidos por la hipoxia celular (5). Por consiguiente, las neuronas se encuentran acopladas en estrecha asociación con la barrera hematoencefálica en unidades neurovasculares que permiten adaptar el flujo sanguíneo cerebral según las necesidades metabólicas (6,7). Una alteración tanto estructural como funcional en dichas unidades conlleva un evento esencial en la patogenia de la EA, que se observa en particular al desarrollo de aterosclerosis, impidiendo un correcto aporte de nutrientes y oxígeno. *Hofman y colaboradores* detectaron una probabilidad tres veces mayor de padecer EA en pacientes con aterosclerosis, y autopsias cerebrales de pacientes con EA han demostrado una buena correlación entre la extensión de la enfermedad vascular y el nivel de deterioro cognitivo (8,9). Asimismo, múltiples estudios han documentado una relación entre EA y factores de riesgo cardiovascular modificables como la obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, e hipertensión arterial (9-12), incrementando éstos el riesgo de padecer demencia y agravando la progresión de la enfermedad, provocando un inicio precoz de síntomas (13). Contrariamente, la modulación de estos factores de riesgo ha demostrado preservar la función cognitiva en pacientes seniles de alto riesgo (14). Estas evidencias refuerzan la idea de que la promoción de estilos de vida saludables pueden proteger al corazón y al cerebro (15). En cuanto a factores de riesgo genéticos, la apolipoproteína E, concretamente el alelo epsilon4, se ha relacionado tanto con el desarrollo de aterosclerosis así como al riesgo de sufrir EA al presumiblemente estar involucrado en la eliminación de la proteína beta-amiloide (16).

Por otro lado, el componente vascular de la EA también se encuentra condicionado por la presencia de alteraciones en la hemostasia con el consiguiente incremento de trombina y la aparición de eventos trombóticos, los cuales potencian el grado de afectación neuronal. La trombina es un factor efector clave en el sistema de coagulación que ha demostrado, además, ser un potente neurotóxico y mediador pro-inflamatorio dentro del sistema nervioso central, ejerciendo sus efectos deletéreos a través de la activación de células endoteliales y la

[a]Programa Cardiovascular- ICCC, Institut de Recerca-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain;
[b]Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV) Instituto de Salud Carlos III

microglía (17). De hecho, la inhibición de trombina en ratones con EA ha demostrado reducir, a nivel cerebral, la inflamación vascular y prevenir los efectos secundarios a la hipoxia celular (18). Cabe mencionar también que las células endoteliales cerebrales de pacientes con EA han evidenciado sintetizar trombina, y que su expresión también se ha detectado en placas beta-amiloide (19). En consonancia, niveles elevados de fibrinógeno en líquido cefalorraquídeo o en placas beta-amiloide se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar demencia (8,20). En este contexto, el uso de anticoagulantes ha demostrado ejercer efectos beneficiosos en pacientes con demencia. Un estudio retrospectivo en Suecia evaluó la aparición de nuevos episodios de demencia en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular comparando el empleo o no de tratamiento anticoagulante coadyuvante. En un total de 444.106 pacientes, la anticoagulación demostró una reducción del 48% en el riesgo de desarrollar demencia durante el seguimiento (21).

Es sobre estos antecedentes de la EA que el trabajo realizado por M. Cortés-Canteli y colaboradores (22) es de especial relevancia al demostrar la efectividad del tratamiento crónico con dabigatrán, un inhibidor directo y reversible de la trombina, para reducir los mecanismos fisiopatológicos de la EA en ratones transgénicos TgCRND8. Con ese propósito, ratones hembras de 8 semanas TgCRND8 y silvestres fueron randomizados a recibir alimentación suplementada con dabigatrán etexilato (con una dosis promedio equivalente a 60 mg/kg en 24 h) o placebo durante 30 o 60 semanas. Los ratones TgCRND8 constituyen un modelo animal de EA al sobre-expresar el precursor de la proteína amiloide humana y desarrollar los procesos neurodegenerativos característicos de esta enfermedad a los 12 semanas. El período de inicio de la dieta fue a las 8 semanas, previo a la aparición de los depósitos amiloides. Las variables analizadas fueron principalmente la memoria espacial, a través del laberinto de Barnes, y el flujo sanguíneo cerebral mediante resonancia magnética de perfusión por marcado arterial de spin (no requiere agente de contraste), conjuntamente al análisis histo-patológico. Los autores demuestran que el tratamiento con dabigatrán derivó en un beneficio en torno a la retención de memoria espacial y una atenuación en la hipoperfusión cortical en ratones TgCRND8 en comparación a los que recibieron placebo. Asimismo, se objetivó una reducción en la actividad neuro-inflamatoria mediante una disminución del 30% en los niveles corticales de CD68 (marcador de activación microglial) y de infiltración de linfocitos T. Por otro lado, la terapia crónica con dabigatrán redujo los depósitos de fibrina e indujo un descenso del 24% y 51% en los niveles de placas amiloides y de oligómeros de beta-amiloide respectivamente, siendo éstos últimos moléculas altamente neurotóxicas y pro-inflamatorias. A su vez, dabigatrán demostró prevenir la redistribución perivascular de aquaporina 4 en astrocitos así como las alteraciones morfológicas de los pericitos, fenómenos que sugieren el mantenimiento de la integridad e histo-arquitectura de la barrera hemato-encefálica y, por consiguiente, una mejor eliminación de los oligómeros de beta-amiloide y una prevención para el depósito intracerebral de fibrina. Cabe resaltar que la terapia con dabigatrán mostró ser significativa tras la administración prolongada del fármaco, fenómeno que podría implicar un beneficio adicional para aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante en forma crónica. En este contexto, al ser una droga previamente aprobada con esta indicación, su traslación clínica como modulador en la EA podría ser facilitada.

Distintas clases de fármacos anticoagulantes han demostrado su efectividad en el tratamiento del componente vascular de la EA. Tanto la heparina no fraccionada así como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) inhiben la trombina de forma no selectiva mediante la formación indirecta de complejos de heparina-trombina (23). Dentro de las HBPM, la enoxaparina ha exhibido una reducción en la acumulación y consiguiente citotoxicidad de las placas de beta-amiloide en el sistema nervioso central de ratones con EA, así como una mejoría en la retención de memoria espacial (24). Sin embargo, el empleo de dabigatrán implica una unión directa y selectiva con la trombina sin requerir de cofactores lo cual conllevaría un efecto anticoagulante más predecible que no requiere monitorización, así como la ausencia de inducción de trombocitopenia inmune (23). En cuanto a la warfarina, su mecanismo de acción se encuentra relacionado a la inhibición de la gamma-carboxilación de proteínas precursoras mediadas por vitamina K, lo que impide subsecuentemente la producción hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X (25). En ratones adultos sanos el tratamiento con warfarina ha evidenciado incrementar la activación microglial posiblemente como consecuencia de la depleción en los niveles de vitamina K mientras que el uso dabigatrán ha demostrado reducir el grado de inflamación neuronal (26). Es más, estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular y EA han señalado que el tratamiento con anticoagulantes directos orales (ADO), de los que forma parte el dabigatrán, han evidenciado mejorar tanto la expectativa como la calidad de vida de estos pacientes al promover una reducción en los episodios de accidentes cerebro-vasculares y manifestar un menor riesgo de sangrado en comparación a warfarina (27).

La principal limitación que puede derivar de este estudio constituye el hecho que la utilización de dabigatrán en pacientes afectados por EA se realiza en una población habitualmente de edad avanzada y con mayor grado de fragilidad y comorbilidades asociadas, lo que podría corresponderse a un incremento en la incidencia de efectos

adversos propios de este fármaco, en particular hemorragia digestiva y sangrado intracraneal. A favor resulta la evidencia que el dabigatrán es uno de los nuevos anticoagulantes con menor riesgo de hemorragia cerebral, y que en este trabajo no se haya objetivado un aumento en eventos de sangrado en ratones. En consonancia con lo anterior, la dosis utilizada en este estudio ha sido menor que aquella empleada en trabajos previos, por lo que teniendo en cuenta que se requeriría un tratamiento a largo plazo con este fármaco para observar sus efectos beneficiosos, podría considerarse adoptar dosis reducidas bajo esta indicación específica. De esta manera, el cambio en la clásica concepción de la EA como un proceso neurodegenerativo aislado a un enfoque multifactorial puede dar lugar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas diseñadas con el objetivo de reducir los procesos concurrentes de afectación neuronal y vascular, aportando un rayo de esperanza en la prevención del Alzheimer.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gemma Vilahur, Programa Cardiovascular ICCC, Institut de Recerca - HSCSP, IIB Sant Pau, Avda. S. Antoni María Claret 167; 08025 Barcelona. Teléfono: 00 34 93 5537100. Correo electrónico: gvilahur@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. World Alzheimer Report 2019. Alzheimer's Disease International. London, 2019. https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf.

2. Polanco JC, Li C, Bodea LG, Martinez-Marmol R, Meunier FA, Gotz J. Amyloid-beta and tau complexity - towards improved biomarkers and targeted therapies. Nature reviews Neurology 2018;14:22-39.

3. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. Nature reviews Neurology 2016;12:15-27.

4. Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. Oxidative medicine and cellular longevity 2015;2015:504678.

5. Shabir O, Berwick J, Francis SE. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. BMC neuroscience 2018;19:62.

6. Maki T, Hayakawa K, Pham LD, Xing C, Lo EH, Arai K. Biphasic mechanisms of neurovascular unit injury and protection in CNS diseases. CNS & neurological disorders drug targets 2013;12:302-15.

7. Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the Neurovascular Unit: Blood-Brain Barrier-microglia Interactions After Central Nervous System Disorders. Neuroscience 2019;405:55-67.

8. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. The Journal of clinical investigation 2018;128:556-563.

9. Hofman A, Ott A, Breteler MM et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 1997;349:151-4.

10. Fiolaki A, Tsamis KI, Milionis HJ, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S. Atherosclerosis, biomarkers of atherosclerosis and Alzheimer's disease. The International journal of neuroscience 2014;124:1-11.

11. Kovacic JC, Fuster V. Atherosclerotic risk factors, vascular cognitive impairment, and Alzheimer disease. The Mount Sinai journal of medicine, New York 2012;79:664-73.

12. Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. Circulation 2014;129:1560-7.

13. Weiner MF, Cullum CM, Rosenberg RN, Honig LS. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. The Gerontologist 1998;38:5-6.

14. 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.

15. Fuster V. The Vulnerable Patient: Providing a Lens Into the Interconnected Diseases of the Heart and Brain. Journal of the American College of Cardiology 2015;66:1077-8.

16. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 1993;261:921-3.

17. Grammas P, Martinez JM. Targeting thrombin: an inflammatory neurotoxin in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2014;42 Suppl 4:S537-44.

18. Tripathy D, Sanchez A, Yin X, Luo J, Martinez J, Grammas P. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia. Frontiers in aging neuroscience 2013;5:19.

19. Akiyama H, Ikeda K, Kondo H, McGeer PL. Thrombin accumulation in brains of patients with Alzheimer's disease. Neuroscience letters 1992;146:152-4.

20. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. Nature reviews Neuroscience 2018;19:283-301.

21. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. European heart journal 2018;39:453-460.

22. Cortes-Canteli M, Kruyer A, Fernandez-Nueda I et al. Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. Journal of the American College of Cardiology 2019;74:1910-1923.

23. Rami BK. Direct thrombin inhibitors' potential efficacy in Alzheimer's disease. American journal of Alzheimer's disease and other dementias 2012;27:564-7.

24. Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, Strickland S, Norris EH. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012;32:599-608.

25. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998;114:445S-469S.

26. Marangoni MN, Braun D, Situ A et al. Differential effects on glial activation by a direct versus an indirect thrombin inhibitor. Journal of neuroimmunology 2016;297:159-68.

27. Ruiz Vargas E, Sposato LA, Lee SAW, Hachinski V, Cipriano LE. Anticoagulation Therapy for Atrial Fibrillation in Patients With Alzheimer's Disease. Stroke 2018;49:2844-2850.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
VOL. 74, NO. 11, 2019
© 2019 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Nueva prótesis válvular mitral percutánea en pacientes con calcificación grave del anillo mitral

Paul Sorajja, MD,[a] Mario Gössl, MD,[a] Vasilis Babaliaros, MD,[b] David Rizik, MD,[c] Lenard Conradi, MD,[d] Richard Bae, MD,[a] Robert F. Burke, MD,[c] Ulrich Schäfer, MD,[d] John C. Lisko, MD,[b] Robert D. Riley, MD,[c] Robert Guyton, MD,[b] Nicolas Dumonteil, MD,[e] Pierre Berthoumieu, MD,[e] Didier Tchetche, MD,[e] Philipp Blanke, MD,[f] João L. Cavalcante, MD,[a] Benjamin Sun, MD[a]

RESUMEN

ANTECEDENTES El tratamiento de la insuficiencia mitral (IM) en el contexto de una calcificación del anillo mitral (CAM) grave resulta difícil debido al alto riesgo de que se produzca una ruptura del surco auriculoventricular de consecuencias mortales o una fuga paravalvular significativa.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial del reemplazo percutáneo de la válvula mitral en pacientes con una CAM grave con el empleo de una prótesis mitral diseñada anatómicamente.

MÉTODOS Nueve pacientes (de 77 ± 6 años de edad; 5 varones) fueron tratados con la válvula, utilizando una vía transapical bajo anestesia general y con guía de ecocardiografía transesofágica y fluoroscopia.

RESULTADOS El implante del dispositivo logró aliviar la IM en los 9 pacientes. No se produjo ninguna muerte durante la intervención. En 1 paciente, hubo una obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo a causa de una malrotación de la prótesis, y se realizó con éxito una ablación septal con alcohol. Durante una mediana de seguimiento de 12 meses (rango, 1 a 28 meses), hubo 1 muerte cardiaca, 1 muerte de causa no cardíaca y ninguna disfunción de la prótesis; y se mantuvo la ausencia de IM en todos los pacientes tratados. Fue necesaria una rehospitalización por insuficiencia cardiaca en 2 pacientes que no fallecieron a consecuencia de ello. Se observó una mejoría clínica, con síntomas leves o inexistentes en todos los pacientes que continuaban con vida al final del seguimiento.

CONCLUSIONES El reemplazo percutáneo de la válvula mitral en la calcificación grave del anillo mitral con el empleo de una prótesis específicamente diseñada para ello es viable y puede aportar un alivio de la IM con mejoría sintomática. Está justificada una evaluación más detallada de este enfoque de tratamiento para estos pacientes de alto riesgo. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1431–40) © 2019 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

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

De la [a]Valve Science Center, Minneapolis Heart Institute Foundation at Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.; [b]Emory Structural Heart and Valve Center, Atlanta, Georgia, EE.UU.; [c]HonorHealth, Phoenix, Arizona, EE.UU.; [d]University Heart Center, Hamburgo, Alemania; [e]Clinique Pasteur, Toulouse, Francia; and the [f]Department of Radiology, St. Paul's Hospital and University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá. El Dr. Sorajja ha sido consultor y ha formado parte de paneles de conferenciantes de Abbott Vascular, Medtronic, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Admedus y Gore; y ha recibido apoyo para investigación de Abbott Vascular, Medtronic, Boston Scientific y Edwards Lifesciences. El Dr. Gössl ha sido consultor y ha formado parte de paneles de conferenciantes y de un comité de elegibilidad de sujetos de Abbott Vascular. El Dr. Babaliaros ha sido consultor de Edwards Lifesciences y Abbott Vascular; y posee acciones de Transmural Systems. El Dr. Rizik ha formado parte de consejos asesores de Abbott Vascular, Cordis/Cardinal, Biotronik y Boston Scientific; ha recibido subvenciones o apoyo para investigación de Abbott Vascular y Boston Scientific; y ha recibido pagos por licencias de Boston Scientific. El Dr. Conradi ha sido consultor de Edwards Lifesciences, Boston Scientific y Abbott

ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.069

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEO = área efectiva del orificio valvular

TSVI = tracto de salida ventricular izquierdo

CAM = calcificación del anillo mitral

IM = insuficiencia mitral

NYHA = *New York Heart Association*

TMVR = reemplazo percutáneo de la válvula mitral

La calcificación del anillo mitral (CAM) es un trastorno clínico problemático en el que se produce una degeneración crónica de la estructura fibrosa que da lugar a una insuficiencia mitral (IM), una estenosis mitral o una combinación de ambas lesiones valvulares. En muchos pacientes, la CAM puede ser sustancial e invadir el miocardio, lo cual plantea dificultades para realizar una corrección con cirugía abierta. Entre estas dificultades se encuentra la regurgitación paravalvular, así como la posible ruptura del surco auriculoventricular, una complicación quirúrgica que es casi siempre mortal (1, 2). Además, la CAM se acompaña con frecuencia de morbilidades graves que aumentan de forma significativa el riesgo quirúrgico, como la aterosclerosis coronaria, los trastornos inflamatorios y la insuficiencia renal. Así pues, el empleo de la cirugía valvular mitral abierta para el tratamiento de la CAM se reserva tan solo para casos seleccionados.

Se han desarrollado técnicas percutáneas para el tratamiento de la CAM que evitan la necesidad de una corrección con cirugía abierta. Estos métodos han consistido principalmente en el uso fuera de las indicaciones aprobadas de prótesis expandibles con balón (por ejemplo, válvulas Sapien, Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos), colocadas a través de un acceso transapical o transvascular, o mediante cirugía abierta con un abordaje auricular directo (3-6). Aunque este tratamiento que está fuera de las indicaciones aprobadas ha dado resultado en la mayoría de los pacientes, continúa existiendo un riesgo elevado de obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI), insuficiencia residual, embolización del dispositivo y muerte (mortalidad a 30 días de un 25%) (4).

Nuestra hipótesis fue que podría ser posible un tratamiento percutáneo de la CAM grave con el empleo de una prótesis diseñada específicamente para ello. La prótesis Tendyne (Abbott Structural, Santa Clara, California, Estados Unidos) tiene una forma anatómica, con un manguito de sellado externo, y se ancla a través de una almohadilla epicárdica, y dispone de la capacidad de ser retirada y reposicionada por completo (7). En ese estudio, examinamos los resultados obtenidos en los primeros 9 pacientes en los que se utilizó un reemplazo percutáneo de la válvula mitral (TMVR) con la prótesis para el tratamiento de una valvulopatía mitral debida a una CAM grave.

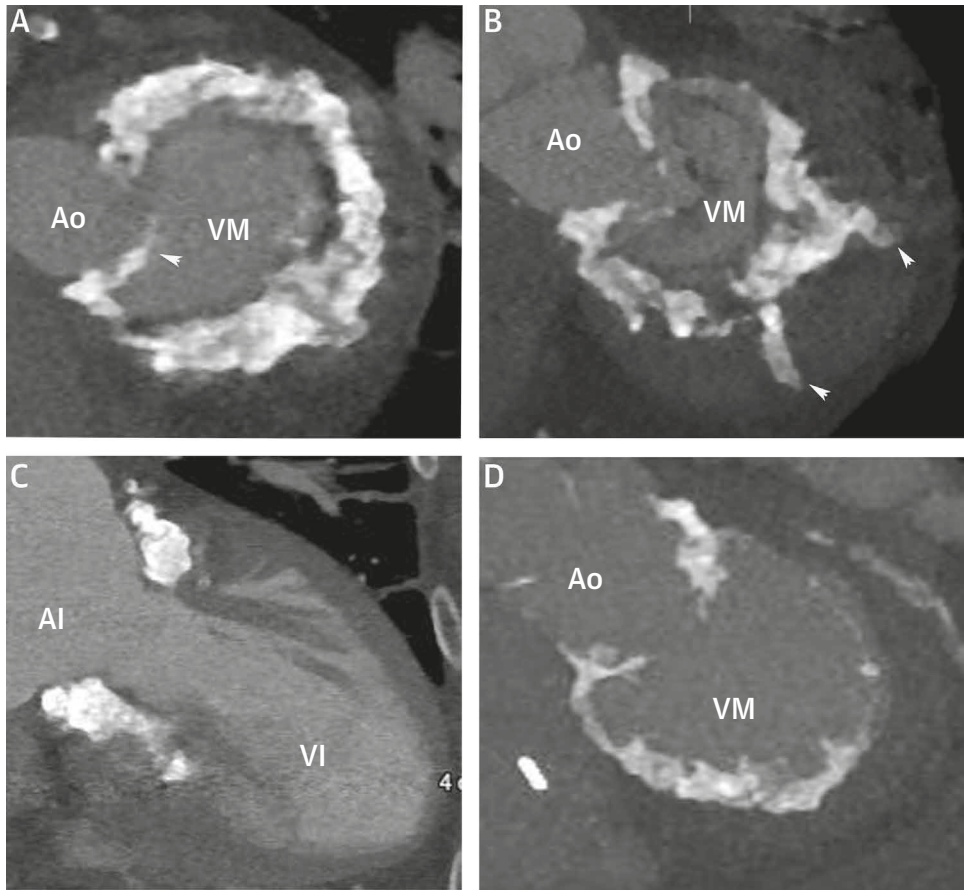
MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. Los pacientes fueron reclutados en 5 hospitales (Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; Emory University, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; HonorHealth, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; University Heart Center, Hamburgo, Alemania; y Clinique Pasteur, Hopitaux de Toulouse, Toulouse, Francia). Cada paciente fue evaluado por un equipo cardiaco completo formado por cardiólogos, intervencionistas y cirujanos cardíacos, así como con exploraciones de imagen de ecocardiografía transtorácica, ecocardiografía transesofágica y tomografía computarizada cardíaca con contraste y sincronizada (8). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) síntomas de insuficiencia cardiaca (es decir, clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] ≥ II); 2) IM grave; 3) presencia de CAM grave; y 4) riesgo quirúrgico alto o prohibitivo según lo determinado mediante la evaluación del equipo cardiaco local. Se excluyó a los pacientes con una disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección < 30% o diámetro telediastólico ≥ 70 mm), insuficiencia tricuspídea grave, disfunción ventricular derecha o hipertensión pulmonar (presión sistólica ≥ 70 mm Hg). La IM grave se definió según los criterios estándares de la *American Society of Echocardiography*. Se consideró que había una CAM grave cuando la anatomía del anillo mitral comportaba un riesgo alto o prohibitivo para la corrección con cirugía abierta, y se definió como la presencia de invasión del miocardio o una afectación grave amplia con un volumen total de ≥ 750 mm^3 medido en las exploraciones de tomografía computarizada cardíaca (**figura 1**).

Vascular; ha formado parte de paneles de conferenciantes de Edwards Lifesciences, Boston Scientific, Abbott Vascular, Neovasc Medical y Medtronic; y ha sido mentor de Neovasc Medical. El Dr. Bae ha formado parte de un panel de conferenciantes de Abbott Vascular. El Dr. Burke ha sido mentor de Abbott Vascular. El Dr. Schäfer ha sido consultor y ha formado parte de paneles de conferenciantes de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Medtronic, Gore y New Valve Technology; y ha recibido apoyo para investigación de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y New Valve Technology. El Dr. Guyton ha sido consultor no remunerado de Edwards Lifesciences. El Dr. Dumonteil ha sido consultor de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Tchetche ha sido consultor de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Blanke ha sido consultor de Tendyne/Abbott Vascular, Edwards Lifesciences, Neovasc, Gore y Circle Cardiovascular Imaging; y su centro ha prestado servicios de laboratorio central de tomografía computarizada a Tendyne/Abbott Vascular, Edwards Lifesciences, Medtronic y Neovasc. El Dr. Cavalcante ha recibido subvenciones de investigación y apoyo de Abbott Vascular, Siemens, Medtronic y Circle Cardiovascular Imaging; y ha sido consultor y ha formado parte de paneles de conferenciantes de Siemens y Medtronic. El Dr. Sun ha sido consultor de Abbott Vascular. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de marzo de 2019; original revisado recibido el 11 de junio de 2019, aceptado el 2 de julio de 2019.

FIGURA 1 **Patrones representativos de la CAM grave en pacientes con una IM sintomática**

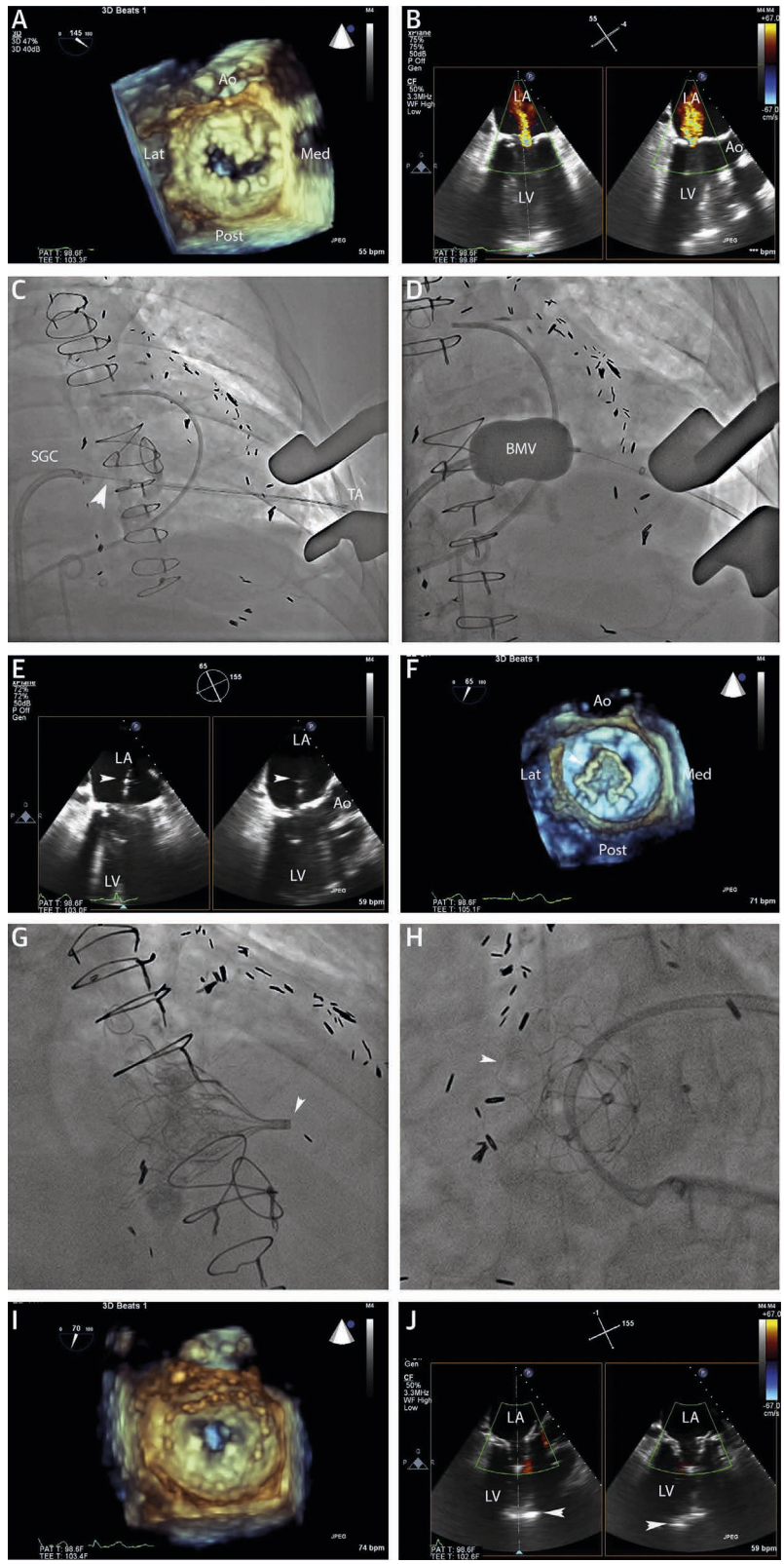


Se muestran imágenes de tomografía computarizada cardíaca con contraste sincronizada. **(A, B, D)** corresponden a pacientes distintos, mientras que **(A)** y **(C)** corresponden al mismo paciente. Algunos pacientes presentaban espículas grandes originadas en el asta anterior del anillo mitral **(A, punta de flecha)** o que invadían el miocardio **(B, puntas de flecha)**. Ao = aorta; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo; CAM = calcificación del anillo mitral; IM = insuficiencia mitral; VM = válvula mitral.

Ocho de los 9 pacientes fueron tratados según criterios de uso compasivo para el que se obtuvo la autorización de los organismos reguladores nacionales (*Food and Drug Administration* en los Estados Unidos, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices* en Alemania o *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* en Francia). Otro paciente fue tratado en el marco del estudio *Tendyne Global Feasibility Study*, cumplía los criterios de cualificación clínicos y de anatomía de CAM y fue incluido en la presente investigación (7). Anteriormente se ha publicado una descripción de la intervención junto con los resultados a 30 días del primer paciente tratado en un uso compasivo, que se ha incluido en esta presentación (9). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio, que fue aprobado por los comités de ética de investigación locales de los centros.

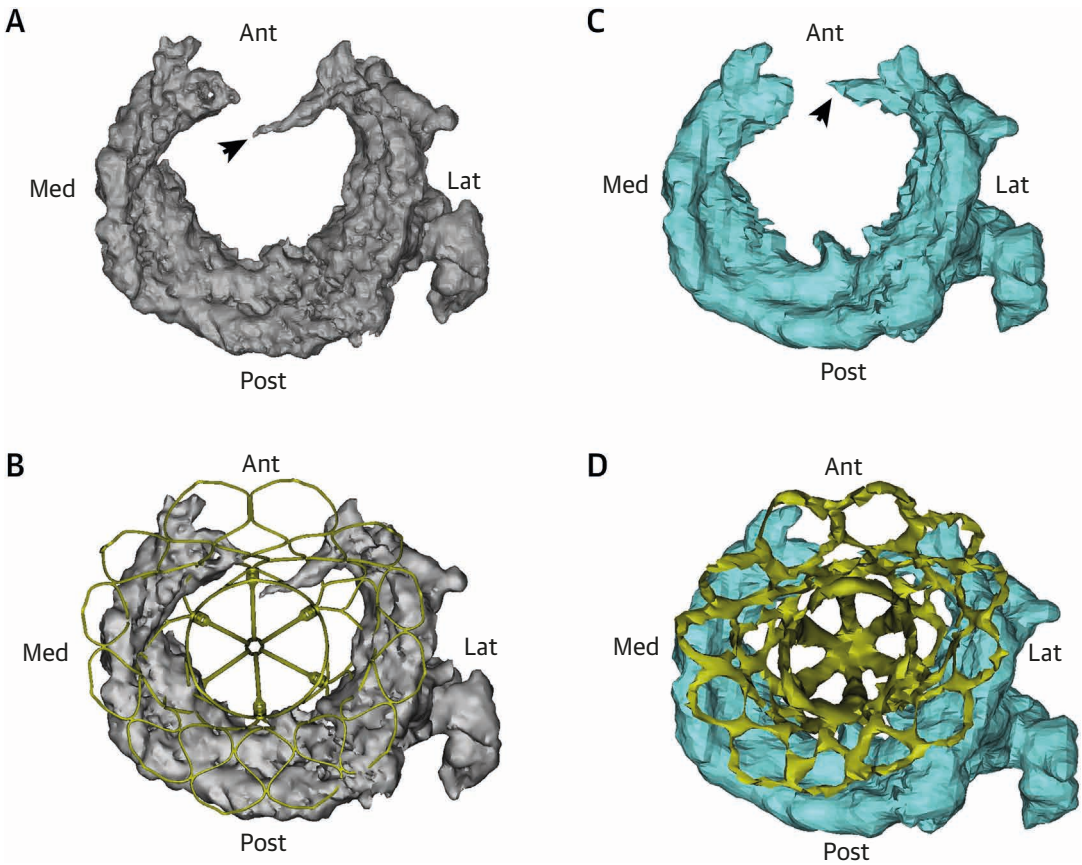
REEMPLAZO PERCUTÁNEO DE LA VÁLVULA MITRAL. La prótesis Tendyne consta de 2 marcos de nitinol autoexpandibles que alojan una válvula de pericardio porcino de tres valvas. Es importante señalar que el marco externo tiene un perfil que permite su ajuste al anillo mitral, lo cual facilita el sellado hermético y previene la regurgitación sin necesidad de emplear un exceso de tamaño de la prótesis ni una expansión del anillo mitral nativo. La prótesis se asegura con una fijación de polietileno trenzado que se ancla en una almohadilla epicárdica. Hay 2 configuraciones posibles de la prótesis: perfil estándar (área efectiva del orificio valvular [AEO] 3,2 cm^2) y perfil bajo (AEO 2,2 cm^2). Tras la planificación previa a la intervención con tomografía computarizada cardíaca, se realiza el despliegue transventricular de la prótesis a través de una toracotomía lateral izquierda, y sin necesidad de bypass cardiopulmonar, ritmo ventricular rápido o apoyo hemodinámico (**figura 2**). Para la colocación de la prótesis en la CAM grave, se utilizó una predilatación del aparato valvular mitral con un catéter de valvuloplastia con balón en

FIGURA 2 **TMVR con éxito en un paciente con CAM grave**



Continúa en la página siguiente

FIGURA 3 **Implante predicho y observado de las prótesis percutáneas de válvula mitral en pacientes con una CAM grave**



(A) La imagen previa a la intervención de la CAM grave muestra una espícula anterior grande **(punta de flecha)**. **(B)** La superposición de la prótesis antes de la intervención muestra que es posible que la prótesis **(amarillo)** no se expanda por completo sin una movilización de la espícula anterior grande. Se practica al paciente una valvuloplastia mitral con balón y se implanta la prótesis. **(C)** La imagen con sustracción de la prótesis, después de la intervención, muestra que la espícula anterior grande se ha movilizado satisfactoriamente durante la intervención **(punta de flecha)**. **(D)** La imagen posterior a la intervención muestra la prótesis con una expansión completa **(amarillo)**. Ant = anterior; Lat = lateral; Med = medial; Post = posterior; CAM = calcificación del anillo mitral.

algunos de los pacientes, en función de la preferencia del equipo cardiaco local, habitualmente cuando preocupaba optimizar la expansión de la prótesis debido a la presencia de espículas calcificadas (**figura 3**). Después de la intervención se utilizó anticoagulación con warfarina durante ≥ 6 meses en todos los pacientes y luego se suspendió a menos que hubiera otras indicaciones para aplicar este tratamiento (por ejemplo, prevención del ictus por una fibrilación auricular).

EVALUACIÓN CLÍNICA. La necesidad clínica de una corrección de la IM, el posible papel del TMVR y el riesgo quirúrgico se determinaron mediante evaluaciones del equipo cardiaco multidisciplinario. Se realizó una tomo-

FIGURA 2 **Continuación**

(A) La ecocardiografía tridimensional en la situación inicial muestra una CAM grave. **(B)** Había una insuficiencia mitral grave y una estenosis moderada. **(C)** En algunos pacientes, se creó un raíl con el empleo de un asa endovascular colocada en la aurícula izquierda a través del vértice del ventrículo derecho. **(D)** Se realizó una valvuloplastia mitral con balón con el empleo del raíl. **(E)** Extrusión de la prótesis Tendyne **(puntas de flecha)** en la aurícula izquierda bajo guía de ecocardiografía transesofágica en plano X. **(F)** En la ecocardiografía tridimensional, la prótesis se orienta para que se ajuste a la anatomía de la válvula mitral. **(G)** Proyección de eje largo de la prótesis desplegada **(punta de flecha)**. **(H)** Proyección de eje corto de la prótesis desplegada **(punta de flecha)**. **(I)** Ecocardiografía transesofágica después del despliegue. **(J)** Con la prótesis ya en su lugar, no hay insuficiencia mitral residual. Se aprecia la almohadilla apical en la ecocardiografía **(puntas de flecha)**. VMB = valvuloplastia mitral con balón; Lat = lateral; Med = medial; Post = posterior; CGD = catéter guía dirigible; TMVR = reemplazo percutáneo de la válvula mitral; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

grafía computarizada cardíaca con contraste sincronizada en todos los pacientes, con objeto de evaluar su idoneidad para el empleo del TMVR así como para determinar las dimensiones del anillo mitral, y los datos fueron confirmados en un laboratorio central (*St. Paul's Hospital, Vancouver*, Columbia Británica, Canadá) según lo descrito con anterioridad (8). Como parte de la determinación del riesgo, se calculó la puntuación *Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) para el reemplazo de la válvula mitral con el empleo de la herramienta *online* (10). Se llevó a cabo un seguimiento clínico a los 30 días y luego como parte de la asistencia habitual posterior, con ecocardiografías seriadas. El éxito del dispositivo y de la intervención se definió según los criterios estándares. Se evaluó en todos los pacientes la aparición de eventos clínicos adversos (muerte, ictus, accidente isquémico transitorio, hemorragia, infarto de miocardio, endocarditis, hemólisis), la necesidad de reintervención (percutánea o quirúrgica) y la rehospitalización. Los signos de IM, disfunción del dispositivo (estenosis, degeneración, fractura), mala posición (embolización o migración) u obstrucción del TSVI se determinaron mediante ecocardiografía bidimensional y Doppler. Para definir los resultados se aplicaron los criterios del *Mitral Valve Academic Research Consortium* si procedía (11).

RESULTADOS

PACIENTES DEL ESTUDIO. Los pacientes del estudio fueron de edad avanzada (media de edad de 77 ± 6 años; 5 varones) y tenían síntomas graves y comorbilidades frecuentes (STS-PROM 7,4 ± 3,6%) (**tabla 1**). En todos los pacientes había una función ventricular izquierda conservada (56 ± 8%) y una IM grave. En la tomografía computarizada cardíaca, el volumen medio de CAM fue de 3.953 ± 5.527 mm^3, y la localización más frecuente fue la parte posterior del anillo (**tabla 2**). Se identificó una invasión del miocardio por la CAM en 7 de los 9 pacientes.

RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN Y A 30 DÍAS. Se consiguió implantar el dispositivo con un alivio completo de la IM en todos los pacientes (**tabla 3**, **ilustración central**). Se utilizó una valvuloplastia con balón en 7 casos. Se utilizó la prótesis de perfil estándar en 4 pacientes; en los otros 5 se usó la prótesis de perfil bajo. En los 9 pacientes no se observó ningún caso de embolización del dispositivo, estenosis mitral significativa o necesidad de bypass cardiopulmonar o apoyo hemodinámico (por ejemplo, balón de contrapulsación intraaórtico o dispositivo de asistencia ventricular percutáneo).

Se obtuvo un éxito técnico en 8 de los 9 pacientes. En el paciente en el que no hubo un éxito técnico se produjo una obstrucción del TSVI (gradiente máximo = 60 mm Hg) a causa de una rotación inadvertida de una prótesis de perfil estándar y una protrusión del segmento de la comisura de la prótesis, que se había desplazado hacia delante por la calcificación existente en la parte posterior del anillo. Aunque en este paciente no hubo una IM residual, la obstrucción del TSVI tan solo se detectó después del cierre quirúrgico y se practicó con éxito una ablación septal con alcohol (gradiente máximo final del TSVI de 10 mm Hg). En el posoperatorio, el paciente presentó un paro cardiaco complicado con una insuficiencia renal y hepática, y finalmente recibió cuidados paliativos terminales. En el conjunto de todos los pacientes, incluido el que fue tratado con una ablación septal, la media del gradiente máximo del TSVI tras el implante fue de 5,2 ± 2,9 mm Hg. Otro paciente presentó un hemotórax que requirió drenaje quirúrgico. Cuatro pacientes fueron dados de alta para ser trasladados a centros de rehabilitación o de enfermería especializada, mientras que 5 se trasladaron directamente a su domicilio.

TABLA 1 Características de los pacientes en la situación inicial (N = 9)

Edad, años	77 ± 6
Varones	5 (56)
Clase funcional III o IV de la NYHA	6 (66)
Diabetes mellitus	6 (66)
Enfermedad coronaria	6 (66)
Infarto de miocardio previo	1 (11)
Enfermedad arterial periférica	0 (0)
Cirugía de bypass arterial coronario previa	5 (56)
Intervención/cirugía valvular previa	4 (44)
Hospitalización por insuficiencia cardiaca en los 6 meses previos	4 (44)
Filtración glomerular < 60 ml/min	7 (78)
Hipertensión	9 (100)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0 (0)
Tabaquismo actual o previo	2 (22)
Ictus o accidente isquémico transitorio previos	0 (0)
Índice de masa corporal, kg/m^2	29,3 ± 4,3
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	56 ± 8
Volumen telediastólico ventricular izquierdo, ml	147 ± 37
Volumen telesistólico ventricular izquierdo, ml	58 ± 22
Diámetro auricular izquierdo, cm	5,2 ± 0,6
Gravedad de la IM de grado III o IV	8 (88)
Media de gradiente mitral	6,3 ± 3,8
STS-PROM, %	7,4 ± 3,6
Medicaciones	
Inhibidor de la ECA, ARA, o vasodilatador	6 (66)
Betabloqueante	6 (66)
Diurético	7 (77)
Digoxina	0 (0)
Anticoagulante	5 (55)
Ácido acetilsalicílico o antiagregante plaquetario	7 (77)

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

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; IM = insuficiencia mitral; NYHA = *New York Heart Association*; STS-PROM = *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*.

TABLA 2 Datos de tomografía computarizada cardiaca con contraste sincronizada.

Volumen de calcificación del anillo mitral, ml	3.953 ± 5.527
Ubicación de la calcificación del anillo mitral	
A1	8 (89)
A2	3 (33)
A3	7 (78)
P1	7 (78)
P2	9 (100)
P3	8 (89)
Invasión del miocardio por la calcificación del anillo mitral	7 (78)
Dimensiones de la válvula mitral	
Diámetro septal-lateral, mm	28,8 ± 4,0
Diámetro intercomisural, mm	36,7 ± 3,7
Perímetro, mm	111,5 ± 11,7
Área, cm^2	9,08 ± 2,01
Neo-TSVI predicho, mm^2	417 ± 140
Ángulo aortomitral telesistólico, °	55,8 ± 9,5
Ángulo aortomitral telediastólico, °	53,7 ± 9,5

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).
TSVI = tracto de salida ventricular izquierdo.

TABLA 3 Resultados de la intervención e intrahospitalarios (N = 9).

Tiempo de intervención, min	130 ± 44
Perímetro de prótesis mitral, mm	128 ± 12
Tiempo de dispositivo, min	23 ± 7,9
Duración de la fluoroscopia, min	24,7 ± 10,0
Dosis de fluoroscopia, mGy	4.338 ± 7.800
Volumen de contraste, ml	37 ± 48
Tasa de implante	9 (100)
Bypass cardiopulmonar o ECMO	0 (0)
Colocación de balón de contrapulsación intraaórtico	0 (0)
Eventos adversos específicos del dispositivo en la intervención	
Disfunción de la válvula protésica	0 (0)
Embolización	0 (0)
Malposición	1 (11)
Retirada del dispositivo	0 (0)
Éxito técnico	8 (89)
Alta con IM de grado 0	9 (100)
Media de gradiente mitral posoperatorio, mm Hg	3,4 ± 1,8
Reintervención relacionada con la VM	1 (11)
Hemorragia BARC 2, 3 o 5	1 (11)
Hemotórax	1 (11)
Taponamiento cardiaco	0 (0)
Complicaciones vasculares mayores	0 (0)
Ictus o accidente isquémico transitorio	0 (0)
Paro cardiaco posoperatorio	1 (11)
Fibrilación auricular de nueva aparición	1 (11)
Lesión renal aguda	2 (22)
Infarto de miocardio	0 (0)
Duración de la hospitalización, días	9 ± 8

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).
BARC = *Bleeding Academic Research Consortium*, ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; IM = insuficiencia mitral; VM = válvula mitral.

Después de la intervención, se realizó una tomografía computarizada cardíaca con contraste sincronizada en 4 pacientes para una evaluación ordinaria, sin que existieran motivos de preocupación clínica (**figuras 3 y 4**). En cada uno de los pacientes examinados, el marco externo se ajustaba al contorno del anillo mitral y había una expansión simétrica evidente del marco interno. En los pacientes que tenían protrusiones de espículas en las pruebas de imagen previas a la intervención, se observó una movilización evidente de esas áreas calcificadas tras el TMVR con esta prótesis específicamente diseñada (**figura 3**).

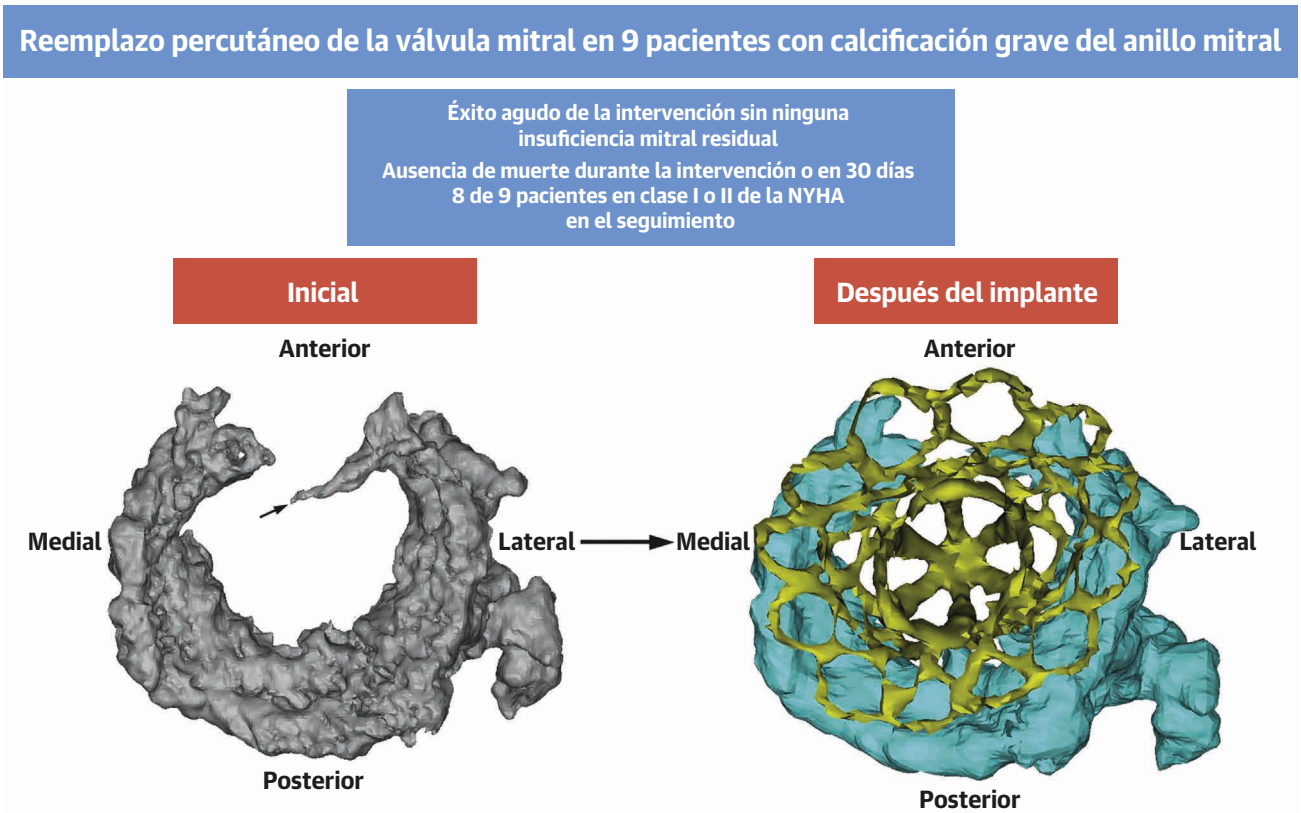
SEGUIMIENTO CLÍNICO. La mediana de seguimiento del estudio fue de 12,0 meses (rango 1 a 28 meses). Como se ha descrito en el texto precedente, 1 paciente falleció con cuidados paliativos terminales en el día 41 del posoperatorio. Un paciente, al que se practicó un TMVR sin complicaciones, y que presentó una función normal de la prótesis, sin reaparición de la IM y sin síntomas cardiacos, se suicidó 8 meses después de la intervención. Todos los demás pacientes sobrevivieron hasta el final del seguimiento. Continuó sin haber IM (es decir, grado 0) en todos los pacientes tratados. En el último seguimiento realizado, 8 pacientes tenían capacidad de deambulación y presentaban una mejoría sintomática (es decir, clase funcional I o II de la NYHA). Dos pacientes fueron hospitalizados por una recaída de la insuficiencia cardiaca. No se observaron signos de disfunción de la prótesis, y no hubo estenosis mitral significativa (gradiente medio de 3,8 ± 1,9 mm Hg), hemólisis, trombosis, ni ningún evento adverso clínico mayor durante el seguimiento (**tabla 4**).

DISCUSIÓN

La presente investigación examinó el potencial de un nuevo método de tratamiento de la IM en los pacientes con una CAM grave. Nuestro estudio pone de manifiesto que es posible un tratamiento seguro en esta población con el empleo de una prótesis de TMVR específicamente diseñada para ello, sin mortalidad en la intervención y con una mejora duradera de la IM en todos los pacientes y un alivio de los síntomas en la mayoría de ellos. Estos resultados tienen consecuencias en el campo del TMVR, y concretamente por lo que respecta al subgrupo de pacientes con una CAM grave que plantean dificultades anatómicas y en los que la corrección quirúrgica resultaba a menudo prohibitiva.

La CAM grave ha sido un límite importante para el tratamiento de los pacientes con IM, tanto por vía percutánea como por medios quirúrgicos. Para los métodos percutáneos, los elementos clave para obtener un resultado beneficioso con una prótesis para el TMVR son un sellado hermético suficiente del anillo mitral que tiene una forma irregular para prevenir la regurgitación

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Reemplazo percutáneo de la válvula mitral en la calcificación grave del anillo mitral**

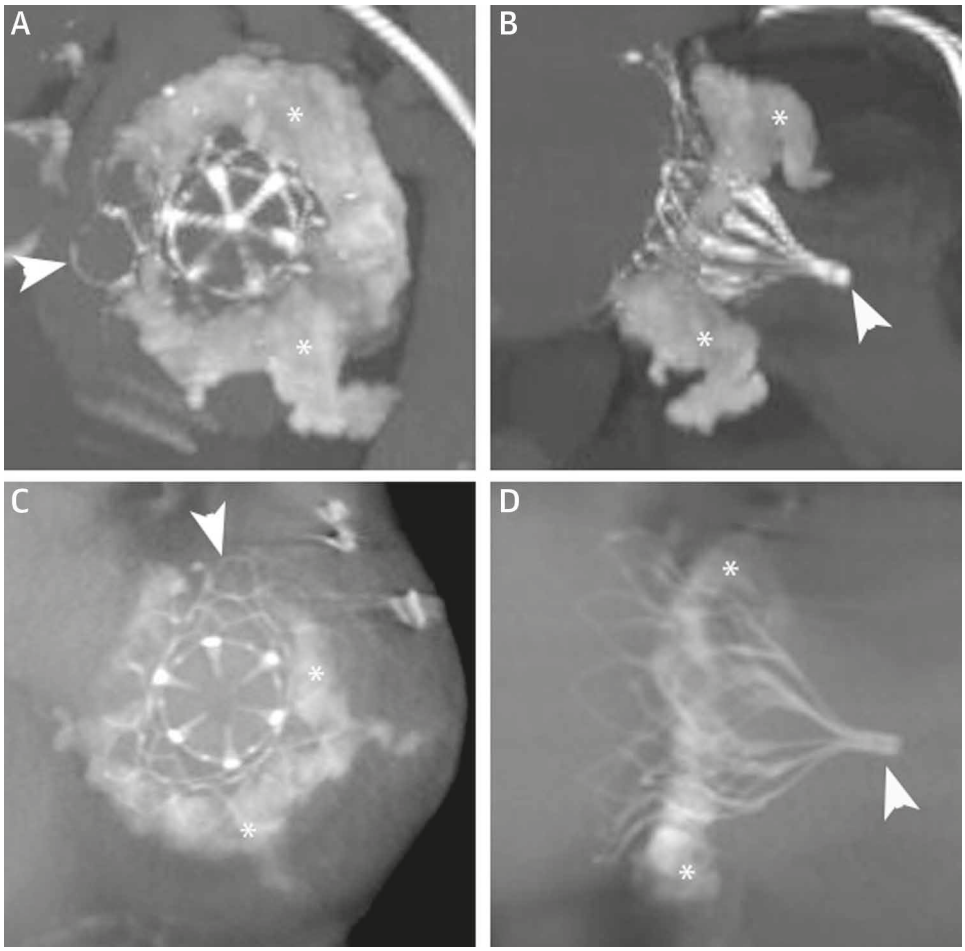


(Izquierda) La calcificación grave del anillo mitral se evaluó con el empleo de tomografía computarizada cardíaca con contraste sincronizada. **(Derecha)** Las imágenes obtenidas después del implante muestran una prótesis bien asentada **(amarillo)** con un alivio satisfactorio de la insuficiencia mitral en todos los pacientes. NYHA = *New York Heart Association*.

paravalvular, el mantenimiento de un flujo anterógrado para el llenado ventricular y la estabilidad de la prótesis que impida su migración o embolización. La presencia de una CAM grave en el aparato valvular mitral intensifica estas exigencias técnicas, con una reducción impredecible de la elasticidad de la válvula, unos bordes irregulares del anillo, restricción de la movilidad de las valvas y, en algunos casos, la protrusión de espículas calcificadas inmóviles (**figura 1**). Aunque ha habido trabajos pioneros con el uso de prótesis expandibles con balón, fuera de las indicaciones aprobadas, en estos pacientes, los métodos empleados hasta ahora han continuado comportando un riesgo elevado (4, 12). Se ha realizado con éxito un implante directo de estas prótesis, aunque estos métodos requieren el empleo de un bypass cardiopulmonar similar al de la cirugía cardiaca. El reemplazo mitral mediante cirugía abierta para la CAM grave, aunque ha dado resultado según algunos estudios, puede resultar también difícil debido al riesgo de rotura del surco auriculoventricular, lesión de la arteria coronaria circunfleja y regurgitación paravalvular residual (13, 14).

En este estudio observamos un éxito fiable de la intervención para el tratamiento de la CAM grave, con un alivio agudo de la IM en todos los pacientes y sin mortalidad en la intervención. Este buen resultado se debió, al menos en parte, a la configuración anatómica de la prótesis mitral (es decir, la válvula Tendyne), que era apropiada para un borde irregular del anillo. Es importante señalar que se utiliza una almohadilla epicárdica como mecanismo de anclaje, lo cual evita la necesidad de emplear un exceso de tamaño agresivo de la prótesis respecto al tamaño del anillo. Esta característica reduce al mínimo la preocupación respecto a la necesidad de circundar el anillo mitral calcificado, cuya elasticidad no puede predecirse de manera fiable. En nuestro estudio, la media del diámetro intercomisural fue de 37 mm, lo cual es superior al de las prótesis comercializadas actualmente existentes. No obstante, el uso de prótesis con una forma anatómica requiere prestar especial atención a la rotación apropiada del dispositivo, ya que una colocación incorrecta causó una obstrucción del TSVI con complicaciones potencialmente mortales en 1 de nuestros pacientes.

FIGURA 4 **Imágenes obtenidas después del implante en pacientes con una CAM grave que fueron tratados con un TMVR.**



Se presentan las imágenes que se obtuvieron mediante tomografía computarizada cardíaca con contraste sincronizada en 3 pacientes representativos 30 días después del implante. **(A y B)** corresponden al mismo paciente, mientras que **(C y D)** son de pacientes distintos. El **asterisco** indica la calcificación grave del anillo mitral. Las **puntas de flecha** indican la prótesis. Abreviaturas como en la **figura 1**.

Nuestros resultados en cuanto a la capacidad de tratar con éxito la IM en los pacientes con una CAM grave constituye un hito importante en el uso del TMVR, que continúa estando en investigación como alternativa a la cirugía, en especial en los pacientes de alto riesgo. Dados los complejos retos que plantea, la presencia de una CAM grave ha sido un criterio de exclusión en casi todos los estudios iniciales de viabilidad y los estudios en curso con fines de registro del TMVR. Al tratarse de un campo relativamente poco estudiado, es de lamentar esta falta de una perspectiva adecuada respecto al posible tratamiento percutáneo teniendo en cuenta la prevalencia de la CAM (15% a 30% de los pacientes de edad >70 años) y la importancia que tiene el que la cirugía abierta tradicional pueda no ser aplicable en algunos pacientes (15). Nosotros observamos que el empleo de un TMVR con una prótesis específicamente diseñada para ello puede obviar la necesidad de un desbridamiento quirúrgico de la CAM para el reemplazo de la válvula, al tiempo que se utiliza un manguito de sellado grande para prevenir la regurgitación paravalvular, con un AEO grande que permite mantener unos gradientes transmitrales bajos.

Es importante señalar que el presente estudio se realizó en una población de pacientes seleccionada, con un examen de selección cuidadoso respecto a la posible obstrucción del TSVI. Aunque no se ha definido bien un valor de corte fiable para el área del neo-TSVI, en nuestro estudio no aplicamos el tratamiento a pacientes con valores de < 250 mm^2 detectados en la tomografía computarizada cardíaca (8, 16). El riesgo de obstrucción del TSVI no es específico de los pacientes con CAM, pero se ha descrito con más frecuencia para el TMVR en presencia de esa patología (4). Sí observamos 1 caso de obstrucción del TSVI debida a una malrotación de la prótesis que podría haberse

TABLA 4 Eventos clínicos en el seguimiento

Población tratada (N = 9)	30 días	Último seguimiento
Cualquier mortalidad	0	1
Mortalidad cardiovascular	0	0
Ictus o AIT	0	0
Infarto de miocardio	0	0
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	0	2
Reintervención sobre la VM	0	0
Hemorragia BARC 2, 3 o 5	1	1
Eventos adversos específicos del dispositivo		
Disfunción de la válvula protésica	0	0
Hemólisis	0	0
Embolización	0	0
Trombosis	0	0
Erosión, migración, malposición	0	0
Fractura	0	0
Endocarditis	0	0
Fibrilación auricular de nueva aparición	0	0
Nuevo marcapasos permanente	0	0

Los valores corresponden a n.
AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la **tabla 3**.

abordado retirando y reposicionando el dispositivo. Además, en general la valvuloplastia con balón no es una intervención de uso ordinario en la práctica clínica para una anatomía mitral compleja como la de la CAM grave, y se realizó para asegurar una expansión completa de la prótesis en varios casos. Es de destacar la ausencia de eventos adversos con la valvuloplastia con balón, pero es importante señalar que estos casos se realizaron en un contexto facilitador, con una guía de ecocardiografía transesofágica cuidadosa en pacientes no quirúrgicos que presentaban síntomas graves. Además, la patología mitral de nuestra cohorte de pacientes tratados fue la insuficiencia, y no la estenosis, que continúa siendo un área en la que es necesaria una mayor investigación sobre la utilidad del TMVR.

En términos generales, la mejoría clínica con un alivio duradero de la IM se alcanzó en todos los pacientes, con pocos eventos adversos en el seguimiento de 1 año. No hubo ningún caso de malposición tardía, embolización ni necesidad de una reintervención quirúrgica. Ciertamente, nuestro estudio es una serie de casos que requiere validación en una población más amplia y con examen también de otras prótesis diseñadas específicamente para el implante en pacientes con una valvulopatía mitral debida a una CAM grave. No obstante, al tratarse de la primera descripción de un nuevo tratamiento en la CAM grave, nuestros resultados sugieren que está justificado ampliar el estudio del TMVR a los pacientes de alto riesgo con una anatomía difícil.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La presente investigación constituye la experiencia con el uso del TMVR en la CAM grave en una serie de pacientes y serán necesarios nuevos estudios para determinar la posibilidad de generalización de este tratamiento para esa población. En esta investigación se describen 9 casos tratados que fueron incluidos en el estudio de entre 30 casos sometidos a consideración. Las razones del rechazo fueron una dimensión pequeña del anillo (n = 8), la predicción de un neo-TSVI pequeño (n = 7), la retirada del consentimiento (n = 3) y la preocupación respecto al acceso ventricular izquierdo (n = 3). Casi todos los pacientes recibieron tratamiento tras la aprobación de un uso compasivo, por lo que la mayor parte de los datos sobre eventos clínicos fueron descritos por el centro de tratamiento.

CONCLUSIONES

El TMVR en la CAM grave con el empleo de una prótesis específicamente diseñada para ello es viable y puede proporcionar un alivio de la IM y una mejoría sintomática. Está justificada una evaluación más detallada de este enfoque de tratamiento para estos pacientes de alto riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Paul Sorajja, Valve Science Center, Minneapolis Heart Institute Foundation, Abbott Northwestern Hospital, 920 East 28th Street, Suite 200, Minneapolis, Minneapolis 55407, Estados Unidos. Correo electrónico: paul.sorajja@allina.com. Twitter: @psorajja.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La corrección percutánea de la insuficiencia mitral en pacientes con una calcificación grave del anillo mitral es viable con la prótesis Tendyne.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos clínicos grandes para definir el papel del reemplazo percutáneo de la válvula mitral en los pacientes con una calcificación grave del anillo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Okada Y. Surgical management of mitral annular calcification. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:619–25.

2. Carpentier AF, Pelletin M, Fuzellier JF, et al. Extensive calcification of the mitral valve annulus: pathology and surgical management. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:718–29.

3. Guerrero M, Dvir D, Himbert D, et al. Transcatheter mitral replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification. Results from the first multicenter global registry. J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1361–71.

4. Guerrero M, Urena M, Himbert D, et al. One-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. J Am Coll Cardiol 2018;71:1841–53.

5. Nissen AP, Lamelas J, George I, Umana- Pizano J, Nguyen TC. Minimally invasive transatrial mitral valve replacement in mitral annular calcification. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:827–9.

6. Russell HM, Guerrero ME, Salinger MH, et al. Open atrial transcatheter mitral valve replacement in patients with mitral annular calcification. J Am Coll Cardiol 2018;72:1437–48.

7. Muller DW, Farivar RS, Jansz P, et al. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. J Am Coll Cardiol 2017;69:381–91.

8. Blanke P, Dvir D, Cheung A, et al. Mitral annular evaluation with CT in the context of transcatheter mitral valve replacement. J Am Coll Cardiol Img 2015;8:612–5.

9. Sorajja P, Gossl M, Bae R, et al. Severe mitral annular calcification. First experience with transcatheter therapy using a dedicated mitral prosthesis. J Am Coll Cardiol Intv 2017;10:1178–9.

10. Society of Thoracic Surgeons. Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator. Available at: http:// riskcalc.sts.org/STSWeb. Accessed January 8, 2019.

11. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement. Part 2: endpoint definitions: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. J Am Coll Cardiol 2015:308–21.

12. Babaliaros VC, Greenbaum AB, Khan JM, et al. Intentional percutaneous laceration of the anterior mitral leaflet to prevent outflow obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in human experience. J Am Coll Cardiol Intv 2017;10:798–809.

13. Saran N, Greason KL, Schaff HV, et al. Does mitral valve calcium in patients undergoing mitral valve replacement portend worse survival? Ann Thorac Surg 2019;107:444–52.

14. Gillinov AM, Desai MY, Mick S. Mitral annular calcification: the search for safer options. J Am Coll Cardiol 2018;72:1449–51.

15. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2010;213:558–62.

16. Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation. Concept of the neo-LVOT. J Am Coll Cardiol Img 2017;10:482–5.

Palabras clave **calcificación del anillo mitral, reemplazo de la válvula mitral, percutáneo**

COMENTARIO EDITORIAL

Ángel Cequier

Valvulopatía mitral con calcificación anular severa

Un nuevo reto para la terapia transcatéter

Gerard Roura[a], Joan Antoni Gómez-Hospital[a] y Ángel Cequier[a]

La insuficiencia mitral (IM) es una de las patologías valvulares más prevalentes desde el punto de vista epidemiológico (1,2) y, tras la estenosis valvular aórtica, se está convirtiendo en el nuevo reto de la terapia transcatéter en cardiología. Dentro de esta patología, y por su difícil tratamiento, destacan los grupos de pacientes con IM que tienen asociada una calcificación severa del anillo valvular mitral (CAM). Esta población puede obtener un hipotético gran beneficio de la terapia transcatéter ya que los resultados de la cirugía son muy limitados (3,4) y además están condicionados por la avanzada edad y las severas comorbilidades que coexisten con mucha frecuencia en estos pacientes. Este hecho determina que a menudo sean desestimados para el tratamiento quirúrgico, lo que les confiere por tanto un pronóstico clínico marcadamente desfavorable (5).

Ante esta situación, y como soluciones terapéuticas alternativas, en los pacientes con IM y CAM se han aplicado diferentes técnicas de implantación valvular transcatéter. Se han publicado series limitadas de la utilización *'off-label'* de válvulas aórticas balón-expandibles implantadas en posición mitral en pacientes con CAM y extremado riesgo quirúrgico. Dichos estudios han confirmado la factibilidad de la técnica pero con una elevada mortalidad inicial y a medio plazo (6). Además, se han descrito tasas significativas de insuficiencia mitral residual, embolización de las prótesis, necesidad de la implantación de una segunda válvula, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y conversión urgente a cirugía cardiaca abierta (6). Ello ha determinado el diseño de modelos de válvulas mitrales transcatéter (VMT) específicamente dedicados para el tratamiento de la enfermedad valvular mitral. Sin embargo en la experiencia inicial con estas nuevas prótesis, los pacientes con CAM severas habían sido excluidos (7).

La válvula Tendyne (Abbott Structural, Santa Clara, California) es una VMT autoexpandible y completamente reposicionable que se implanta por acceso transapical con un introductor de 34F. La válvula presenta dos capas de stent con una válvula de tres velos de pericardio porcino y se ancla en el ápex. La prótesis tiene forma de D y está disponible en varios tamaños. Los resultados de un primer estudio de factibilidad que incluyó 100 pacientes con IM principalmente de origen secundario y elevado riesgo quirúrgico documentaron una elevada tasa de éxito técnico en la implantación (97%), con una mortalidad a los 30 días de solo el 6% (8).

En este número, Soraija P, et al (9) nos presentan una serie multicéntrica de 9 pacientes con IM por CAM con riesgo quirúrgico muy elevado o prohibitivo que fueron tratados con la VMT Tendyne. A pesar de incluir un número muy limitado de pacientes, es el primer estudio realizado en una población con CAM severa. De 30 pacientes inicialmente evaluados solo 9 fueron finalmente tratados. Se consideraron como criterios de exclusión la presencia de disfunción ventricular severa (fracción de eyección del <30%), insuficiencia tricuspídea severa, hipertensión pulmonar y el riesgo de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo post-procedimiento (neo tracto por tomografía computarizada < 250mm^2). Los resultados que presenta el estudio son realmente muy interesantes, consiguiéndose un éxito en la implantación de la prótesis en el 100% de los pacientes con una tasa muy baja de complicaciones peri-procedimiento (1 obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo por rotación de la prótesis) y sin mortalidad a los

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

30 días de seguimiento. Al año de la implantación el funcionamiento de la prótesis era muy óptimo, sin IM residual.

Sin embargo, es importante comentar una serie de aspectos del estudio de Sorija et al (9). Un primer punto destacable es la selección de pacientes. La inclusión de pacientes de menor riesgo favoreció unos excelentes resultados en comparación a los publicados en series con pacientes menos seleccionados tratados con prótesis balón-expandibles. Este hecho es una constante que se aprecia en la mayoría de estudios con terapia transcatéter y que también ha sido documentado recientemente en 2 estudios aleatorizados de reparación percutánea de la válvula mitral con MitraClip (10,11). En segundo lugar, el uso de una válvula dedicada ofrece una serie de ventajas indiscutibles. Experiencias previas en estos pacientes con válvulas no específicas requerían que el anclaje de las mismas se realizara mediante la expansión radial de la prótesis sobre el anillo mitral calcificado. En consecuencia y considerando la no circularidad del anillo, el grado de IM residual era significativo o importante. En esta serie la utilización de una válvula dedicada, en forma de D y con una fijación no dependiente del anillo, condicionó una ausencia total de regurgitación mitral post-procedimiento y a largo plazo.

Por tanto, con una adecuada selección de pacientes, con un buen análisis anatómico previo y con la utilización de una VMT dedicada, pueden obtenerse unos resultados muy prometedores en esta población. Sin embargo, el tratamiento con la válvula mitral Tendyne presenta algunas limitaciones que es necesario remarcar. En primer lugar, requiere una exquisita selección de candidatos con lo que se excluye a un numeroso grupo de pacientes que van a seguir quedando sin tratamiento. Por tanto, aparte de una aproximación multidisciplinar para escoger los candidatos más idóneos, se hace evidente la necesidad de disponer de nuevas estrategias terapéuticas para poder extender el beneficio de estas técnicas a más grupos de pacientes. Técnicas de laceración del velo anterior mitral (12) o válvulas con un diseño supra-anular (13), al no interaccionar con el aparato valvular nativo, pueden cumplir este objetivo. En segundo lugar, el modelo actual de la válvula Tendyne requiere del acceso transapical. A pesar de que los autores no reportan complicaciones significativas debido al mismo (8), es evidente que un acceso transfemoral es mucho menos iatrogénico que el transapical, sin las complicaciones asociadas a la toracotomía, con un menor riesgo de sangrado y sin daño en el miocardio apical (14). Es por estos motivos que el desarrollo de una tecnología que permita un tratamiento por vía anterógrada de la IM por CAM puede ofrecer indiscutibles ventajas.

En conclusión, los grupos de pacientes con IM que tienen asociada una calcificación severa del anillo valvular mitral (CAM) representan un nuevo reto en la terapia transcatéter en cardiología. Aunque son necesarios series más extensas y mejoras en el diseño de las VMT, el presente estudio (9) abre un escenario muy prometedor para el tratamiento transcatéter de este complejo y difícil grupo de pacientes.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Ángel Cequier. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. c/ Feixa Llarga s/n L'Hospitalet de Llobregat 08907. Barcelona. España. Teléfono: +34 93 260 75 39. Correo electrónico: acequier@bellvitgehospital.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. Heart 2016;102: 75-85.

2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population based study. Lancet 2006; 368:1005-11.

3. Okada Y. Surgical management of mitral annular calcification. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61: 619-25.

4. Gillinov AM, Desai MY, Mick S. Mitral annular calcification: the search for safer options. J Am Coll Cardiol 2018;72:1449-51.

5. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. J Am Coll Cardiol 2014;63:185-6.

6. Guerrero M, Urena M, Himber D, et al. One-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral anular calcification. J Am Coll Cardiol 2018;71:1841-53.

7. Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter mitral valve replacement: insights from early clinical experience and future challenges. J Am Coll Cardiol 2017;69:2175-92.

8. Muller DW, Farivar RS, Jansz P, et al. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. J Am Coll Cardiol 2017;69:381-91.

9. Sorajja P, Gössl M, Babalarios V, et al. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. J Am Coll Cardiol 2019;74:1431-40.

10. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al, Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24): 2307-2318.

11. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24): 2297-2306

12. Khan JM, Lederman RJ, Devireddy CM, et al. LAMPOON to facilitate Tendyne transcatheter mitral valve replacement. J Am Coll Cardiol Intv 2018;11:2014-7.

13. Nunes Ferreira-Neto A, Dagenais F, Bernier M, et al. Transcatheter mitral valve replacement with a new supra-annular valve: first-in-human experience with the AltaValve System. J Am Coll Cardiol Intv 2019;12:208-9.

14. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz- García AJ, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. J Am Coll Cardiol 2015;66:2075-88.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2019 PUBLICADO POR ELSEVIER EN NOMBRE
DE LA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

VOL. 74, NO. 9, 2019

Anticoagulación tras el reemplazo quirúrgico o percutáneo de la válvula aórtica con una bioprótesis

Tarun Chakravarty, MD,[a] Akshar Patel, MD,[a] Samir Kapadia, MD,[b] Matthias Raschpichler, MD,[a] Richard W. Smalling, MD,[c] Wilson Y. Szeto, MD,[d] Yigal Abramowitz, MD,[a] Wen Cheng, MD,[a] Pamela S. Douglas, MD,[e] Rebecca T. Hahn, MD,[f] Howard C. Herrmann, MD,[d] Dean Kereiakes, MD,[g] Lars Svensson, MD, PHD,[b] Sung-Han Yoon, MD,[a] Vasilis C. Babaliaros, MD,[h] Susheel Kodali, MD,[f] Vinod H. Thourani, MD,[i] Maria C. Alu, MS,[f] Yangbo Liu, PHD,[j] Thomas McAndrew, PHD,[j] Michael Mack, MD,[k] Martin B. Leon, MD,[f,j] Raj R. Makkar, MD[a]

RESUMEN

ANTECEDENTES Son escasas las evidencias existentes respecto a las repercusiones de los anticoagulantes (AC) tras el reemplazo de la válvula aórtica (AVR) por una bioprótesis en la hemodinámica de la válvula y en los resultados clínicos.

OBJETIVOS El estudio tuvo como objetivo evaluar las repercusiones de los AC tras un AVR con bioprótesis sobre la hemodinámica valvular y los resultados clínicos.

MÉTODOS Se recopilaron los datos sobre el tratamiento antiagregante plaquetario y antitrombótico. Se realizaron ecocardiografías a los 30 días y a 1 año del AVR. Se utilizó un modelo de regresión lineal y un modelo proporcional de Cox con ajuste por puntuación de propensión para evaluar la repercusión de los AC en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos, respectivamente.

RESULTADOS Se estudió a un total de 4.832 pacientes tratados con un AVR con una válvula bioprotésica (reemplazo percutáneo de la válvula aórtica [TAVR], n = 3.889 y AVR quirúrgico [SAVR], n = 943) de la cohorte agrupada de los ensayos aleatorizados PARTNER 2 (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) y de registros no aleatorizados. Tras aplicar un ajuste respecto al tamaño valvular, el diámetro del anillo, la fibrilación auricular y la fracción de eyección en el momento de la evaluación de la hemodinámica, no se observó una diferencia significativa en los valores medios de los gradientes valvulares o las áreas del orificio valvular aórtico entre los pacientes dados de alta con AC y los dados de alta sin AC, en la cohorte de TAVR ni tampoco en la cohorte de SAVR. Hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio > 10 mm Hg en el período comprendido entre 30 días y 1 año, en comparación con lo observado en los dados de alta con AC (2,3% frente a 1,1%, p = 0,03). No hubo una asociación independiente entre los AC después del TAVR y los resultados adversos (muerte, p = 0,15; rehospitalización, p = 0,16), mientras que los AC después del SAVR se asociaron a una frecuencia significativamente inferior de los ictus (*hazard ratio* [HR]: 0,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,05-0,60; p = 0,006).

CONCLUSIONES A corto plazo, la administración temprana de AC tras un AVR con una bioprótesis no produjo eventos clínicos adversos, no influyó de manera significativa en la hemodinámica de la válvula aórtica (gradientes o área de la válvula aórtica) y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). Queda por determinar si el uso temprano de AC tras un AVR con una bioprótesis tiene o no alguna repercusión en los resultados a largo plazo. (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valves* [PARTNER II A]; NCT01314313) (J Am Coll Cardiol 2019;74:1190-200) © 2019 Publicado por Elsevier en nombre de la 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

Del [a]Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; [b]Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; [c]University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas; [d]University of Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania; [e]Duke University Medical Center/Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; [f]Columbia University Irving Medical Center/NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York; [g]The Christ Hospital, Cincinnati, Ohio; [h]Emory University, Atlanta, Georgia; [i]Medstar Heart & Vascular Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC; [j]Cardiovascular Research

ISSN 0735-1097 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.058

El reemplazo percutáneo de la válvula aórtica (TAVR) es el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica (EA) sintomática grave de riesgo intermedio a alto (1-8). Los ensayos clínicos aleatorizados que están en marcha actualmente están evaluando también el uso del TAVR en los pacientes con EA sintomática grave de riesgo bajo; en los pacientes con EA asintomática; y en los pacientes con EA moderada e insuficiencia cardiaca. Ha habido también una tendencia a pasar de las válvulas aórticas mecánicas a las bioprotésicas en el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) debido al envejecimiento de la población con EA grave y su perfil de mayor riesgo quirúrgico; el riesgo hemorrágico asociado a la anticoagulación a lo largo de la vida; y la disponibilidad del tratamiento *valve-in-valve* percutáneo como opción terapéutica ante la degeneración de las bioprótesis quirúrgicas (9). Con la ampliación de las indicaciones para el TAVR, el uso creciente de válvulas quirúrgicas bioprotésicas y los informes recientes de trombosis subclínica en las valvas tanto en las válvulas bioprótesicas percutáneas como en las quirúrgicas (10-15), existe un considerable interés por la farmacoterapia adyuvante con fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (AC) después de un AVR, para la prevención de la trombosis de las bioprótesis y para optimizar en mayor medida la hemodinámica y la durabilidad de las válvulas y los resultados clínicos.

La estrategia antitrombótica y antiagregante plaquetaria óptima después de una AVR con una bioprótesis no está clara. La farmacoterapia adyuvante después de un TAVR consistió inicialmente en el empleo de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, ya que esta fue la pauta de medicación utilizada en los ensayos PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) y *CoreValve IDE* (1-5,7,8). Pero hay diferencias importantes en el tipo y duración de la farmacoterapia utilizada tras el TAVR (16) y el SAVR. La guía de 2014 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* para el tratamiento de las valvulopatías recomendó el uso de un TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 6 meses después del TAVR y la anticoagulación durante 3 meses después del SAVR (17). En la reciente actualización de la guía, sin disponer de evidencias que lo respalden, se ha recomendado el empleo de 3 meses de anticoagulación no solo tras el SAVR sino también tras el TAVR en los pacientes con un riesgo bajo de hemorragia (18). Aunque la trombosis de la válvula protésica tiene una prevalencia inferior en los pacientes tratados con anticoagulantes (10, 11), no se sabe cuál es la repercusión de un uso sistemático de anticoagulación tras el AVR con bioprótesis en la hemodinámica de la válvula y en los resultados clínicos. Además, las complicaciones hemorrágicas después de un TAVR se asocian a una morbilidad y mortalidad significativas (19, 20). Recientemente, el ensayo controlado y aleatorizado GALILEO (*Global Study Comparing a rivaroxaban-based Antithrombotic Strategy to an anti-platelet-based Strategy After Transcatheter aortIc vaLve rEplacement to Optimize Clinical Outcomes* [NCT02556203]) (21) se ha interrumpido de forma prematura debido a un aumento del riesgo de eventos adversos con la anticoagulación en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. En el presente subestudio de los ensayos PARTNER 2 y de los registros no aleatorizados, evaluamos las repercusiones del empleo de AC después de un AVR con bioprótesis comparando la hemodinámica valvular y los resultados clínicos en los pacientes que fueron dados de alta con AC con lo observado en los pacientes dados de alta sin AC.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

EA = estenosis aórtica

AVR = reemplazo de la válvula aórtica

TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble

SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica

TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica

AIT = accidente isquémico transitorio

Foundation, New York, New York; and [k]Baylor Scott & White Health, Plano, Texas. El ensayo PARTNER 2 fue financiado por Edwards Lifesciences. El Dr. Chakravarty ha sido mentor y consultor de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Szeto ha recibido subvenciones de Edwards Lifesciences y Medtronic; y ha sido consultor de MicroInterventional Devices. La Dra. Douglas tiene contratos de laboratorio central con Edwards Lifesciences. La Dra. Hahn tiene contratos de laboratorio central con Edwards Lifesciences. El Dr. Hermann ha recibido apoyo de subvenciones de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y Medtronic; y ha sido consultor de Edwards Lifesciences. El Dr. Kereiakes ha sido consultor de Boston Scientific, Abbott Vascular y REVA Medical Inc. El Dr. Svensson ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences); posee acciones de Cardiosolutions y ValvXchange; y tiene derechos de propiedad intelectual en Posthorax. El Dr. Babaliaros ha sido consultor de Edwards Lifesciences y Abbott Vascular. El Dr. Kodali ha sido consultor de Abbott Vascular, Merrill Lifesciences y Claret Medical; y ha formado parte del consejo asesor científico de Thubrikar Aortic Valve, Inc., Dura Biotech y Biotrace Medical. El Dr. Thourani ha formado parte de consejos asesores de Abbott Vascular, Gore Vascular, Bard Medical, JenaValve y Boston Scientific. El Dr. Mack ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences). El Dr. Leon ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences); El Dr. Makkar ha recibido subvenciones de Edwards Lifesciences y St. Jude Medical; y ha sido consultor de Abbott Vascular, Cordis y Medtronic. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de agosto de 2018; original revisado recibido el 16 de junio de 2019, aceptado el 18 de junio de 2019.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE PACIENTES. El análisis que se presenta en este manuscrito incluye la cohorte agrupada de todos los pacientes tratados con un AVR con bioprótesis en los ensayos aleatorizados PARTNER 2 y en los registros no aleatorizados. El ensayo PARTNER2 fue un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyó a pacientes con EA sintomática grave. La cohorte agrupada incluyó las de los ensayos aleatorizados PARTNER 2A (pacientes de riesgo intermedio) (8) y PARTNER 2B (pacientes inoperables) (22) así como las de los registros no aleatorizados de la válvula Sapien-XT para el tratamiento *valve-in-valve* (23) y el acceso alternativo; y de la válvula Sapien 3 en pacientes de riesgo intermedio (7) y de riesgo alto (24). El diseño de los ensayos aleatorizados PARTNER 2A y 2B así como el de los registros no aleatorizados de las válvulas Sapien-XT y Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos) se han publicado ya con anterioridad (7, 8, 22-24). En el ensayo PARTNER 2A se incluyó a pacientes con EA sintomática grave, de riesgo intermedio, a los que se asignó aleatoriamente un TAVR con la válvula Sapien-XT o un SAVR. En el ensayo PARTNER 2B se incluyó a pacientes con EA sintomática grave, inoperables, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con las válvulas Sapien-XT o Edwards-Sapien. Los pacientes incluidos presentaban una EA sintomática grave de una válvula aórtica nativa de tres valvas (área de la válvula aórtica de <0,8 cm^2 con un gradiente valvular aórtico medio de ≥ 40 mm Hg o una velocidad máxima del chorro aórtico de ≥ 4,0 m/s) o una degeneración sintomática de bioprótesis valvulares aórticas implantadas quirúrgicamente. El equipo cardiaco clasificó a los pacientes en los grupos de riesgo intermedio, riesgo alto o inoperables, basándose en la puntuación de la *Society of Thoracic Surgery* (STS) y/o en la presencia de trastornos coexistentes.

Para los análisis se utilizó la población de pacientes tratados que sobrevivieron hasta el alta tras un TAVR o un SAVR. Se recopilaron los datos relativos a eventos clínicos, tratamiento antiagregante plaquetario y tratamiento antitrombótico en formularios de recogida de datos en el momento del alta y en cada visita de seguimiento en la consulta exigida por el protocolo. Se excluyeron del análisis los eventos clínicos aparecidos hasta el momento del alta, así como los que estaban relacionados principalmente con la intervención inicial. El protocolo del ensayo PARTNER 2 no exigía la administración de AC después de un AVR con bioprótesis, tanto si se trataba de un TAVR como si era un SAVR. La administración de AC al dar de alta al paciente se basó en las indicaciones clínicas que determinaron los médicos encargados del tratamiento. Después de un TAVR, se recomendó un tratamiento durante 6 meses con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Se realizaron ecocardiografías seriadas a los 30 días y 1 año después del AVR, que fueron analizadas de manera independiente por un laboratorio central de ecocardiografía. Todos los eventos clínicos fueron validados por el comité de eventos clínicos, y el comité de vigilancia de datos y seguridad examinó todos los acontecimientos adversos.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. El objetivo principal del estudio fue evaluar las repercusiones de los AC después de un AVR con bioprótesis sobre la hemodinámica valvular y sobre los resultados clínicos. Se evaluaron los resultados por separado para los pacientes tratados con un TAVR y los tratados con un SAVR. Se utilizaron los valores medios de gradiente transvalvular y de áreas de la válvula aórtica para evaluar la hemodinámica valvular. Se incluyeron en el análisis los siguientes criterios clínicos de valoración: muerte, infarto de miocardio, rehospitalización, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragia, reintervención sobre la válvula aórtica y disfunción de la válvula protésica (estenosis o insuficiencia). Todos los parámetros de valoración clínica se definieron según los criterios del VARC2 (25).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se expresan en forma de media ± DE y se compararon con pruebas bilaterales de t de Student o pruebas de suma de rango de Wilcoxon, según procediera. Las variables cualitativas se expresan en forma de número (%) y se compararon con la prueba de X^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las tasas de eventos se expresan en forma de estimaciones de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). La repercusión de los AC en la hemodinámica de la válvula se evaluó a los 30 días y a 1 año en los pacientes tratados con un TAVR y en los tratados con un SAVR, por separado. Se utilizó un modelo de regresión lineal para realizar una comparación ajustada de los pacientes que fueron dados de alta con AC con los que fueron dados de alta sin AC. Se utilizaron los valores iniciales del diámetro medio del anillo, el tamaño valvular, la fibrilación auricular en la situación inicial, y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en el momento de valoración para aplicar un ajuste tanto en los pacientes tratados con TAVR como en los tratados con SAVR. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad añadiendo al modelo de regresión el resultado observado en el momento del alta. Estimamos que había una correlación del 53,8% y del 38,0% entre el diámetro medio del anillo en la situación inicial y el tamaño de la válvula en los pacientes tratados con TAVR y con SAVR evaluados por separado mediante el coeficiente de correlación de Pearson; en consecuencia se consideró apropiado la inclusión de ambos en el mismo modelo.

TABLA 1 Parámetros demográficos y características clínicas en la situación inicial

	TAVR			SAVR		
	AC (n = 1.137)	No AC (n = 2.752)	Valor de p	AC (n = 342)	No AC (n = 601)	Valor de p
Edad, años	82,6 ± 7,1	81,8 ± 8,0	0,005	82,2 ± 6,1	81,2 ± 7,1	0,03
Varones	696 (61,2)	1551 (56,4)	0,005	208 (60,8)	311 (51,7)	0,007
Hipertensión	1.053 (92,6)	2.550 (92,7)	0,96	326 (95,3)	568 (94,5)	0,59
Dislipidemia	887 (78,0)	2.251 (81,8)	0,007	275 (80,4)	497 (82,7)	0,38
Diabetes mellitus	389 (34,2)	994 (36,1)	0,09	108 (31,6)	220 (36,6)	0,12
Tabaquismo previo/actual	600 (52,8)	1.380 (50,1)	0,14	162 (47,4)	300 (49,9)	0,45
Índice de masa corporal, kg/m^2	28,9 ± 6,6	28,3 ± 6,5	0,12	28,4 ± 6,0	28,4 ± 6,3	0,98
EPOC	402 (35,4)	875 (31,8)	0,03	103 (30,3)	180 (30,2)	0,96
Enfermedad renal crónica	102 (9,0)	242 (8,8)	0,86	17 (5,0)	34 (5,7)	0,65
Anemia	240 (21,1)	575 (20,9)	0,88	60 (17,5)	128 (21,3)	0,17
Trombocitopenia	61 (5,4)	137 (5,0)	0,69	14 (4,1)	18 (3,0)	0,37
Coagulopatía	39 (3,4)	37 (1,3)	< 0,0001	7 (2,0)	8 (1,3)	0,40
Hemorragia previa/actual	80 (10,2)	203 (11,0)	0,59	38 (11,1)	66 (11,1)	0,99
Puntuación STS	7,9 ± 4,3	7,3 ± 4,0	< 0,0001	5,8 ± 1,9	5,8 ± 1,8	0,88
Insuficiencia cardiaca congestiva	996 (87,6)	2.359 (85,7)	0,12	293 (85,7)	500 (83,2)	0,32
Enfermedad coronaria	784 (69,0)	1.953 (71,0)	0,21	235 (68,7)	392 (65,2)	0,28
Miocardiopatía	155 (13,6)	317 (11,5)	0,07	37 (10,8)	65 (10,8)	1,00
Enfermedad arterial periférica	349 (30,7)	846 (30,7)	0,98	101 (29,5)	203 (33,8)	0,18
Enfermedad carotídea	227 (20,0)	570 (20,7)	0,60	64 (18,7)	122 (20,3)	0,56
Infarto de miocardio previo	209 (18,4)	490 (17,8)	0,67	55 (16,1)	112 (18,6)	0,32
Fracción de eyección, %	54,3 ± 13,4	55,4 ± 13,1	0,02	54,5 ± 11,4	54,1 ± 12,1	0,60
Ictus/AIT previo	234 (20,6)	487 (17,7)	0,04	67 (19,6)	90 (15,0)	0,07
Ictus	137 (12,0)	277 (10,1)	0,07	42 (12,3)	55 (9,2)	0,13
AIT	109 (9,6)	245 (8,9)	0,50	32 (9,4)	37 (6,2)	0,11
Fibrilación/flúter auricular	872 (76,7)	636 (23,1)	< 0,0001	208 (60,8)	125 (20,8)	< 0,0001
Fibrilación auricular	848 (74,6)	604 (21,9)	< 0,0001	207 (60,5)	121 (20,1)	< 0,0001
Flúter auricular	104 (9,1%	82 (3,0)	< 0,0001	22 (6,4)	18 (3,0)	0,01

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

AC = anticoagulación; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; STS = *Society of Thoracic Surgery;* TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica; AIT = accidente isquémico transitorio.

La repercusión de los AC en los resultados clínicos observados tras el alta hasta al cabo de 1 año, en los pacientes tratados con un TAVR y los tratados con un SAVR por separado, se evaluó con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste mediante puntuación de propensión. Se calculó una puntuación de propensión mediante regresión logística con el uso de AC al alta como parámetro binario. Se incluyeron en el modelo todas las covariables enumeradas en la **tabla 1** más la FEVI (%) en la situación inicial, el riesgo alto frente al riesgo intermedio y la vía de acceso transfemoral frente a otras vías alternativas. Dado que algunas de las complicaciones de la intervención tienen también repercusiones en la elección de la pauta de medicación antitrombótica así como en los resultados clínicos a medio plazo, se incluyó también la aparición de alguna complicación intrahospitalaria (incluidas las de ictus/AIT, infarto de miocardio, complicación vascular mayor, hemorragia mayor/con peligro para la vida, lesión renal aguda en estadio 3 y oclusión coronaria) como covariable adicional en el modelo proporcional de Cox. Se llevó a cabo un análisis de la curva de características operativas del receptor para confirmar la validez del modelo de propensión (figura 1 *online*). En los modelos proporcionales de Cox en los pacientes tratados con un TAVR se introdujo también un ajuste respecto al uso de post-dilatación. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

El estudio se resume esquemáticamente en la **figura 1**. Se incluyó en el análisis a un total de 4.832 pacientes que sobrevivieron hasta el alta del hospital. De ellos, 3.889 fueron tratados con un TAVR, y 943 con un SAVR. De los 3.889 pacientes tratados con un TAVR, 993 de riesgo intermedio y 1.240 pacientes inoperables fueron tratados con implantes de válvulas Sapien-XT, mientras que 583 pacientes de riesgo alto/inoperables y 1.073 de riesgo intermedio fueron tratados con implantes de válvulas Sapien 3. La media de seguimiento fue de 1,7 ± 0,8 años en la cohorte de TAVR y de 2,1 ± 0,9 años en la cohorte de SAVR. De los 3.889 pacientes a los que se practicó un

FIGURA 1 **Diagrama de flujo de la formación de la cohorte**

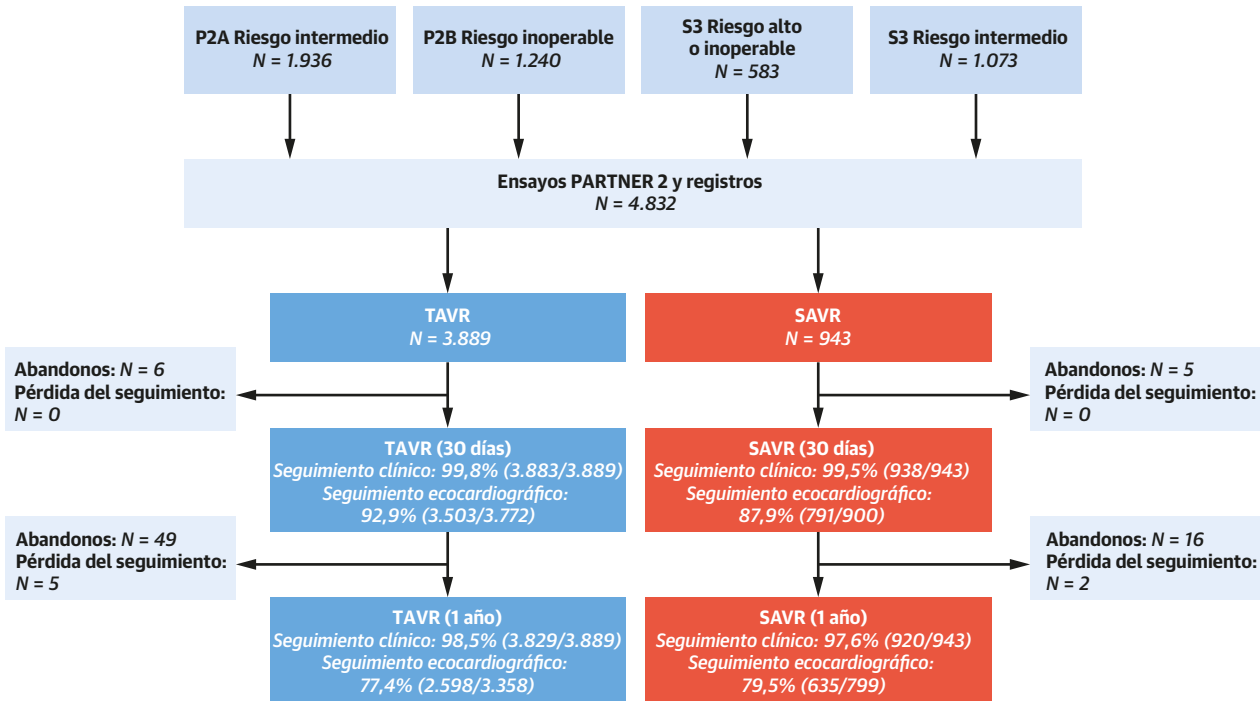
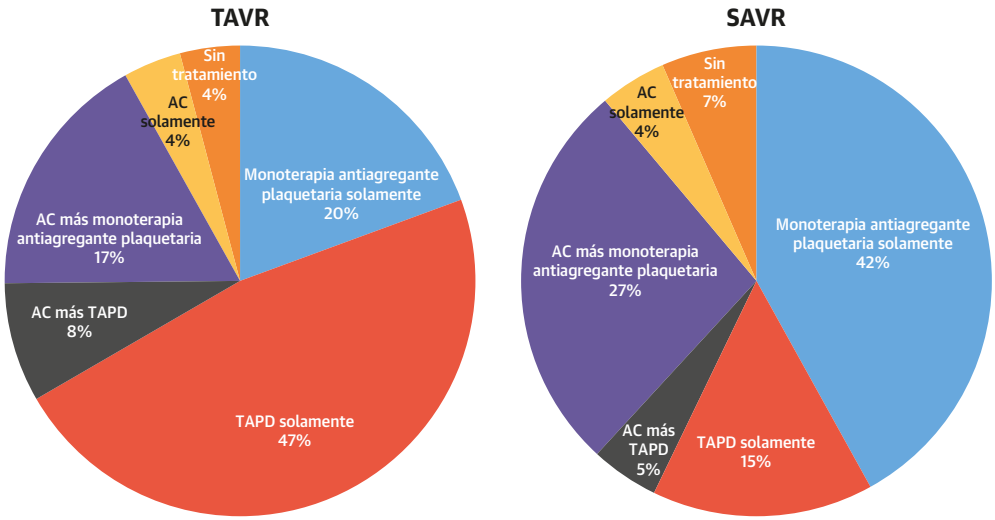


Diagrama de flujo del número total de pacientes tratados en los ensayos controlados y aleatorizados PARTNER 2 y los registros no aleatorizados. Se clasificó a los pacientes según el empleo de un reemplazo de la válvula aórtica percutáneo o quirúrgico, con objeto de evaluar la repercusión de la anticoagulación prescrita al alta en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos a 30 días y a 1 año.

TAVR y que sobrevivieron hasta el alta, en 3.523 (90,6%) se realizó un TAVR para una EA de una válvula nativa, mientras que se practicó una intervención aórtica *valve-in-valve* por una degeneración de una válvula aórtica bioprotésica implantada quirúrgicamente en 366 (9,4%) pacientes. Las características clínicas y ecocardiográficas en la situación inicial se resumen en la **tabla 1**. Los pacientes que fueron dados de alta con AC después de un TAVR presentaban una comorbilidad significativamente mayor, con puntuaciones STS más altas y una mayor incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ictus/AIT previos y fibrilación/flúter (aleteo) auricular. De igual modo, en los pacientes quirúrgicos dados de alta con anticoagulación hubo una mayor incidencia de ictus/AIT previos y de fibrilación/flúter auricular. Se utilizó con más frecuencia el tamaño mayor de la válvula bioprotésica en los pacientes dados de alta con anticoagulación, en comparación con los que fueron dados de alta sin anticoagulantes, tanto en los tratados con un TAVR (20/23 mm: 35,1% frente a 43,5%, p < 0,0001; y 26/29 mm: 64,9% frente a 56,5%, p < 0,0001) como en los pacientes quirúrgicos (17/19/21 mm: 27,5% frente a 48,0%, p = 0,002; 23/25 mm: 55,7% frente a 49,7%, p = 0,08 y 27/29 mm: 6,7% frente a 2,4%, p = 0,001). Los pacientes dados de alta con anticoagulación después de un TAVR tenían un diámetro medio del anillo aórtico superior al de los pacientes dados de alta sin anticoagulación (25,0 ± 2,5 mm frente a 24,2 ± 2,2 mm, p < 0,001).

DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DESPUÉS DEL AVR CON BIOPRÓTESIS. La distribución del uso de AC y de antiagregantes plaquetarios se presenta en la **figura 2**. Hubo un mayor porcentaje de pacientes dados de alta con AC en los tratados con un SAVR que en los tratados con un TAVR (36,3% frente a 29,2%, p < 0,0001). Se observaron tendencias similares a los 30 días (35,5% frente a 28,0%, p < 0,0001) y a 1 año (30,8% frente a 27,3%, p = 0,049). La prescripción de una monoterapia antiagregante plaquetaria, sin AC, fue más probable al alta después de un SAVR (42,0% frente a 19,4%, p < 0,0001), mientras que en los pacientes tratados con un TAVR fue más probable el alta con un TAPD solamente (47,2% frente a 15,2%, p < 0,0001). En los pacientes tratados con un TAVR, hubo una proporción similar de pacientes de riesgo alto y de riesgo intermedio en tratamiento con AC en el momento del alta (29,7% frente a 28,8%, p = 0,52), a los 30 días (29,3% frente a 27,0%, p = 0,11) y a 1 año (27,3% frente a 27,3%, p = 0,98).

FIGURA 2 **Distribución del tratamiento anticoagulante y el tratamiento antiagregante plaquetario al alta**



Las pautas de tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante se clasificaron como: anticoagulación solamente, monoterapia antiagregante plaquetaria o tratamiento antiagregante plaquetario doble solamente, anticoagulación más monoterapia antiagregante plaquetaria o tratamiento antiagregante plaquetario doble, o ausencia de anticoagulación o tratamiento antiagregante plaquetario.

ANTICOAGULACIÓN Y HEMODINÁMICA VALVULAR. La hemodinámica valvular se resume en la **tabla 2**. Los pacientes dados de alta con AC después de un TAVR presentaron unos gradientes medios de la válvula aórtica significativamente inferiores a los 30 días (10,6 ± 5,0 mm Hg frente a 11,4 ± 5,4 mm Hg, p < 0,0001) y a 1 año (11,1 ± 5,1 mm Hg frente a 12,0 ± 5,7 mm Hg, p = 0,0001), en comparación con los dados de alta sin AC. El empleo de AC al alta después de un TAVR se asoció también a un valor superior del área de la válvula aórtica a los 30 días (1,64 ± 0,46 cm^2 frente a 1,60 ± 0,44 cm^2, p = 0,004) y a 1 año (1,61 ± 0,45 cm^2 frente a 1,56 ± 0,43 cm^2, p = 0,03), en comparación con la falta de uso de AC. Se observaron valores inferiores de los gradientes medios de la válvula aórtica a los 30 días (10,4 ± 4,5 mm Hg frente a 11,2 ± 4,3 mm Hg, p = 0,009) y a 1 año (11,1 ± 4,4 mm Hg frente a 11,8 ± 4,4 mm Hg, p = 0,05) en los pacientes quirúrgicos que fueron dados de alta con AC en comparación con los que fueron dados de alta sin AC. El área de la válvula aórtica no mostró diferencias significativas en la cohorte quirúrgica entre los pacientes dados de alta con AC y los dados de alta sin AC. Dado que la hemodinámica valvular se ve influida por el tamaño de la válvula, las dimensiones del anillo aórtico y la fibrilación auricular y la FEVI en el momento de evaluar la hemodinámica, examinamos la hemodinámica tras aplicar un ajuste para esas covariables. Las diferencias existentes en los gradientes valvulares aórticos o en las áreas de la válvula aórtica en las cohortes de tratamiento percutáneo o quirúrgico dejaron de ser significativas tras el ajuste respecto a esas covariables. Hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio de > 10 mm Hg entre los 30 días y 1 año, en comparación con lo observado en los dados de alta con AC (2,3% [IC del 95%: 1,71% a 3,01%] frente a 1,1% [IC del 95%: 0,005% a 2,00%], p = 0,03) (**figura 3**).

ANTICOAGULACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS. Resultados clínicos sin ajustar. Los resultados clínicos sin ajustar se presentan en las tablas 1 y 2 *online*. No hubo diferencias en la incidencia de la reintervención sobre la válvula aórtica ni de la disfunción de la válvula protésica (insuficiencia o estenosis) en los pacientes dados de alta con AC en comparación con los dados de alta sin AC, ni en la población tratada por vía percutánea ni en la tratada quirúrgicamente. Los pacientes que fueron dados de alta con AC después de un TAVR presentaron un aumento de la incidencia de muerte (p = 0,002), rehospitalización (p < 0,0001) y hemorragia (p = 0,002), sin que se apreciaran diferencias en la incidencia de ictus/AIT (4,9% frente a 4,1%, p = 0,24). El empleo de AC al alta después de un SAVR se asoció a una disminución significativa de las tasas de ictus (1,7% frente a 5,5%, p = 0,01), sin que hubiera diferencias en las tasas de muerte o de rehospitalización.

RESULTADOS CLÍNICOS AJUSTADOS. Se utilizó un modelo proporcional de Cox ajustado con puntuación de propensión para determinar la posible existencia de una asociación independiente entre el empleo de AC después de un TAVR/SAVR y los resultados clínicos (**tabla 3**, **ilustración central**). En la tabla 3 *online* se resume la comparación

TABLA 2 Comparación de la hemodinámica valvular en los pacientes dados de alta con anticoagulación y los dados de alta sin anticoagulación después de un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis

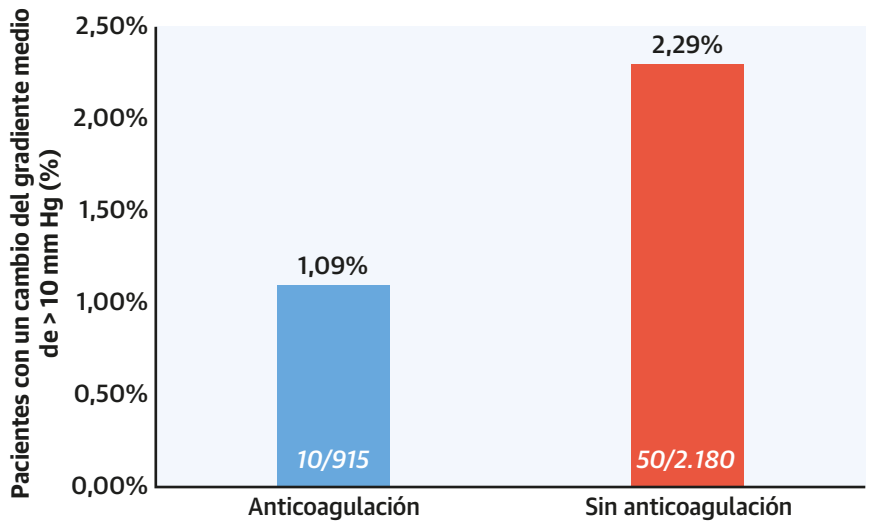
	AC		No AC		Valor de p sin ajustar	Valor de p ajustado *	Análisis de sensibilidad†
Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica: gradientes medios							
30 días	1.018	10,6 ± 5,0	2.484	11,4 ± 5,4	< 0,0001	0,83	0,55
1 año	732	11,1 ± 5,1	1.865	12,0 ± 5,7	0,0001	0,85	0,82
Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica: área de la válvula aórtica							
30 días	971	1,64 ± 0,46	2.344	1,60 ± 0,44	0,004	0,049	0,02
1 año	681	1,61 ± 0,45	1.735	1,56 ± 0,43	0,03	0,10	0,22
Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica: gradientes medios							
30 días	285	10,4 ± 4,5	506	11,2 ± 4,3	0,009	0,89	0,98
1 año	231	11,1 ± 4,4	401	11,8 ± 4,4	0,05	0,56	0,89
Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica: área de la válvula aórtica							
30 días	264	1,50 ± 0,44	466	1,46 ± 0,43	0,23	0,30	0,25
1 año	221	1,42 ± 0,41	371	1,42 ± 0,41	0,88	0,43	0,68

Los valores corresponden a n o a media ± DE. *Valores de p ajustados respecto al diámetro medio del anillo en la situación inicial, el tamaño de la válvula, la fibrilación auricular en la situación inicial, la fracción de eyección ventricular izquierda en el momento de la valoración. † Valores de p ajustados respecto al diámetro medio del anillo en la situación inicial, el tamaño de la válvula, la fibrilación auricular en la situación inicial, la fracción de eyección ventricular izquierda en el momento de la valoración y lo observado al alta.

AC = anticoagulación.

equilibrada de las variables iniciales tras el ajuste por puntuación de propensión. Después de introducir un ajuste respecto a las covariables, no se observó una asociación independiente entre los AC después del TAVR y los resultados adversos (muerte, p = 0,15; rehospitalización, p = 0,16), excepto por un aumento significativo de las tasas de hemorragia menor (HR: 1,72; IC del 95%: 1,13 a 2,61, p = 0,01). A pesar del ajuste respecto a las diferencias en las características iniciales, la AC después de un SAVR continuó mostrando una asociación significativa con unas tasas inferiores de ictus, en comparación con la ausencia de uso de AC (HR: 0,17; IC del 95%: 0,05 a 0,60, p = 0,006).

FIGURA 3 Proporción de pacientes con un cambio del gradiente medio de > 10 mm Hg



La proporción de pacientes con un cambio del gradiente medio de > 10 mm Hg durante el seguimiento tras un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis fue mayor en los pacientes que no fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante que en los que sí fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio son los siguientes: los AC después del alta no influyeron de manera significativa en la hemodinámica de la válvula aórtica; como mínimo a corto plazo, los AC no se asociaron a diferencias en las tasas de reintervención sobre la válvula aórtica o de degeneración estructural de la válvula; los AC utilizados después de un AVR con bioprótesis no influyeron en los resultados clínicos, excepto por un menor número de ictus en los pacientes quirúrgicos dados de alta con AC.

El uso de AC después de un reemplazo de la válvula aórtica con bioprótesis (TAVR o SAVR) no se asoció de manera independiente a una mejora global de los gradientes valvulares o el área de la válvula aórtica. Los gradientes medios de la válvula aórtica fueron inferiores en el grupo de AC después de un TAVR a los 30 días; sin embargo, es probable que estos resultados se debieran a los gradientes valvulares inferiores en el momento del alta en la cohorte tratada con AC, como sugiere el análisis de sensibilidad realizado con la inclusión de los gradientes medios al alta en el modelo de ajuste. El estudio demostró una durabilidad excelente tanto de las bioprótesis percutáneas como de las quirúrgicas durante un periodo de hasta 1 año. No se observó un aumento notable de los gradientes que sugiriera una trombosis o estenosis valvulares en ningún paciente. Tan solo un 2% de los pacientes presentó un aumento de los gradientes de > 10 mm Hg al cabo de 1 año. Hubo una proporción significativamente superior de pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio > 10 mm Hg entre los 30 días y 1 año, en comparación con los dados de alta con AC. Estos resultados son coherentes con los de otros estudios publicados anteriormente en los que se ha descrito una asociación entre la ausencia de tratamiento con AC y un aumento de los gradientes medios transvalvulares durante el seguimiento (26-28). Los informes de trombosis de válvulas aórticas bioprotésicas han motivado un notable interés por el estudio de la asociación entre los AC y la hemodinámica valvular aórtica después de un AVR. La trombosis de la válvula bioprotésica incluye todo un espectro que va de la presencia de un engrosamiento valvar hipoatenuado (HALT, del inglés *hypo-attenuated leaflet thickening*) (con movilidad normal de la valva) a la trombosis valvar subclínica (asociada con HALT y una reducción del movimiento valvar) y a la trombosis valvar clínicamente significativa (con aumento de los gradientes o síntomas). Aunque en múltiples estudios grandes se ha descrito un aumento de los gradientes transvalvulares en los pacientes con una trombosis de una válvula bioprotésica (11, 12, 15), unos pocos estudios con una potencia estadística insuficiente por su pequeño tamaño muestral no observaron una influencia de la trombosis valvar subclínica en los gradientes valvulares (14, 29). Los AC, pero no en cambio el TAPD, son eficaces para la prevención y también para el tratamiento de la trombosis de una válvula bioprotésica (10, 11). La diferencia existente en los gradientes valvulares aórticos entre los pacientes con o sin una trombosis valvar subclínica, aun siendo estadísticamente significativa, es pequeña (11). Los resultados de nuestro estudio no respaldan la hipótesis de que la reducción de la incidencia de la trombosis valvar subclínica de las válvulas cardiacas percutáneas observada en los pacientes tratados con AC se traduzca en una reducción de los gradientes valvulares aórticos o una mejora de las áreas de la válvula aórtica, como mínimo a corto plazo.

Los AC no afectaron a la incidencia de reintervenciones sobre la válvula aórtica o de disfunción de la válvula protésica (estenosis o insuficiencia). Nosotros utilizamos la definición del VARC2 de la disfunción de la válvula protésica en nuestro estudio, ya que estos resultados fueron validados por el comité de eventos clínicos con un diseño ciego. Recientemente, Dvir *et al.* (30) han propuesto una nueva clasificación de la degeneración estructural de la válvula que se basa en estadios que reflejan el proceso de degeneración de la bioprótesis. Es posible que esta clasi-

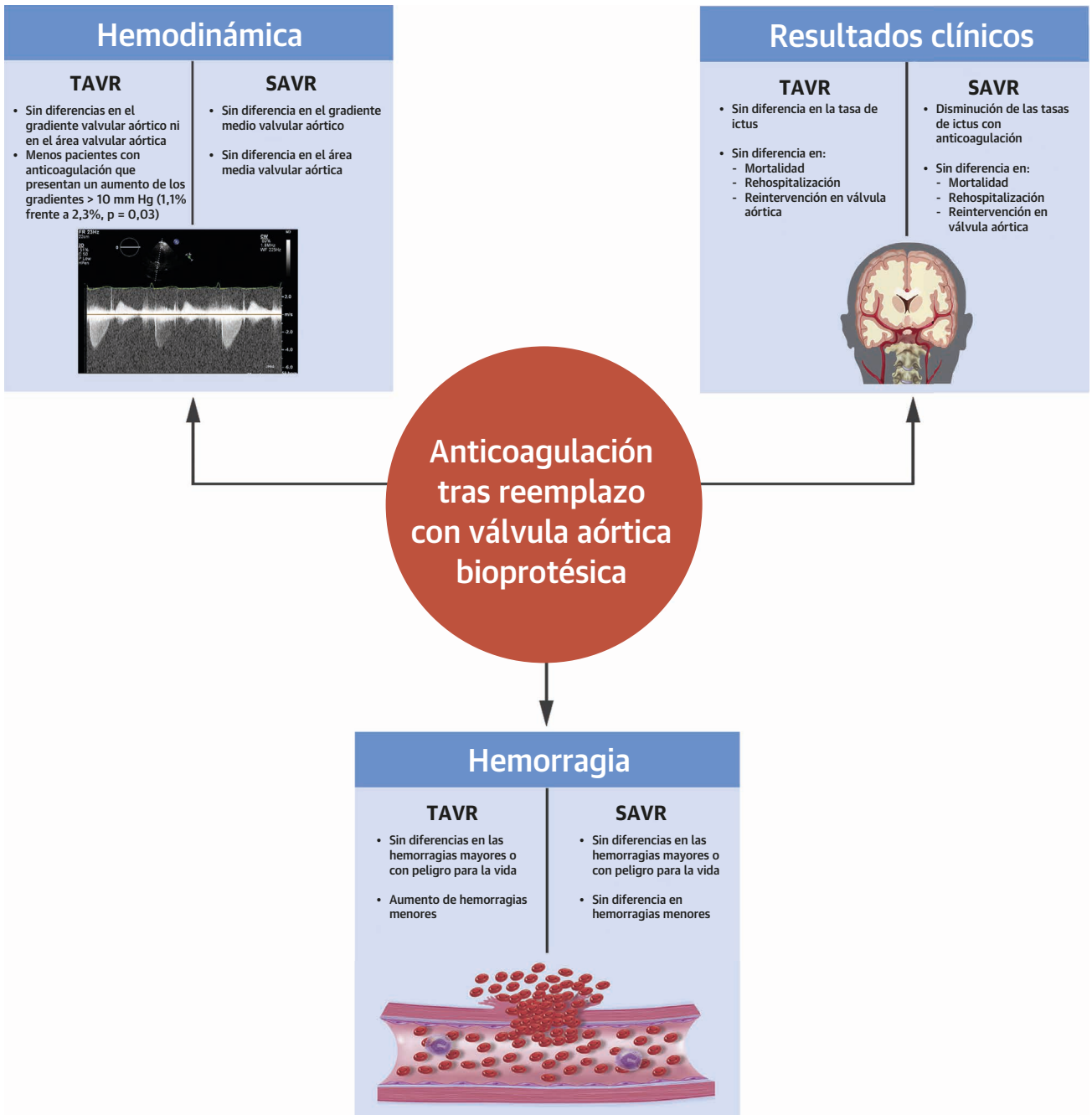
TABLA 3 Repercusión de la anticoagulación en los resultados ajustados tras el reemplazo quirúrgico o percutáneo de la válvula aórtica

	Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica		Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica	
	HR ajustada	Valor de p	HR ajustada	Valor de p
Muerte o ictus o rehospitalización	1,26 (1,01–1,58)	0,05	1,05 (0,76–1,46)	0,75
Muerte	1,26 (0,92–1,74)	0,15	0,97 (0,61–1,53)	0,88
Rehospitalización	1,21 (0,93–1,58)	0,16	0,97 (0,65–1,45)	0,89
Ictus/AIT	1,48 (0,89–2,45)	0,13	0,27 (0,11–0,68)	0,006
Ictus	1,30 (0,68–2,48)	0,43	0,17 (0,05–0,60)	0,006
AIT	1,66 (0,76–3,63)	0,20	0,56 (0,14–2,28)	0,42
Infarto de miocardio	0,71 (0,20–2,53)	0,60	0,59 (0,11–3,02)	0,52
Cualquier hemorragia	1,21 (0,83–1,77)	0,32	2,43 (0,65–9,10)	0,19
Hemorragia con peligro para la vida o invalidante	1,55 (0,94–2,57)	0,09	1,95 (0,73–5,22)	0,18
Hemorragia mayor	1,03 (0,56–1,90)	0,91	0,93 (0,43–2,02)	0,85
Hemorragia menor	1,72 (1,13–2,61)	0,01	1,48 (0,91–2,42)	0,11
Reintervención sobre la válvula aórtica	1,34 (0,39–4,65)	0,64	n. p.	n. p.
Disfunción de válvula protésica				
IA de moderada a grave*	1,14 (0,46–2,81)	0,78	n. p.	n. p.
Estenosis aórtica significativa†	n. p.	n. p.	n. p.	n. p.

*Presencia de insuficiencia moderada o grave y signos clínicos, síntomas o eventos que indiquen un deterioro de la función cardiovascular o valvular (por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o agravamiento de la ya existente, rehospitalización por agravamiento de los síntomas, reintervención o muerte). † Presencia de estenosis posible o significativa y signos clínicos, síntomas o eventos que indiquen un deterioro de la función cardiovascular o valvular (por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o agravamiento de la ya existente, rehospitalización por agravamiento de los síntomas, reintervención o muerte).

IA = insuficiencia aórtica; HR = *hazard ratio*; n. p. = no procede; AIT = accidente isquémico transitorio.

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Repercusión de la anticoagulación en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos tras un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis**



Chakravarty, T. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1190-200.

La anticoagulación al alta después de un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis no se asoció a un resultado clínico adverso, no tuvo una repercusión significativa en la hemodinámica valvular y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica.

ficación sea más sensible para detectar la disfunción de las válvulas protésicas. En un análisis sin ajustar, los resultados clínicos (muerte, rehospitalización, hemorragia) fueron peores en los pacientes tratados con AC después de un TAVR o un SAVR. El empleo de AC después de un AVR no se prescribió como farmacoterapia sistemática, sino por trastornos médicos coexistentes. Los pacientes dados de alta con AC tenían comorbilidades significativamente superiores. Esta población de pacientes con comorbilidades que requieren el empleo de AC, en especial la fibrilación auricular, tiene de manera inherente un mayor riesgo de resultados adversos. La incidencia de la fibrilación auricular preexistente oscila entre el 30% y el 40% en los pacientes a los que se practica un AVR con una bioprótesis (1, 2, 4, 5, 31). En otro 8% a 9% adicional de pacientes después de un TAVR y en un 15% a 25% de pacientes después de un SAVR se produce una fibrilación auricular de nueva aparición (2, 5, 6, 31). Tanto la fibrilación auricular preexistente (32) como la fibrilación auricular de nueva aparición (33, 34) son factores predictivos independientes para la mortalidad y para los eventos tromboembólicos después de un AVR con una bioprótesis. Tras aplicar un ajuste para estas diferencias en las características iniciales, no hubo diferencias en los resultados clínicos en los pacientes que recibieron tratamiento con AC. Las tasas de ictus continuaron siendo inferiores en los pacientes tratados con AC después de un SAVR pero no después de un TAVR. La asociación entre los AC y la reducción de las tasas de ictus después de un SAVR resulta intrigante. Esto se debe, posiblemente, a la mayor incidencia de la fibrilación auricular de nueva aparición después del SAVR (2, 5, 6, 31). También es posible que la disminución de la incidencia de la trombosis valvar subclínica en los pacientes quirúrgicos tratados con AC contribuyera a reducir las tasas de ictus. En los registros no aleatorizados, la trombosis valvar subclínica se asoció a un aumento del riesgo de AIT (10, 11).

CONSECUENCIAS CLÍNICAS. Los resultados de nuestro estudio sugieren que, en los pacientes con indicaciones clínicas para el uso de AC y un riesgo hemorrágico aceptable a los que se practica un AVR con una bioprótesis, es seguro iniciar un tratamiento con AC en el momento del alta. Es posible que los AC no afecten a la hemodinámica valvular, pero aportan un beneficio significativo en cuanto a las tasas de ictus después de un SAVR. En estudios anteriores se ha evaluado la repercusión de los AC administrados después de un AVR con una bioprótesis (tanto TAVR como SAVR); sin embargo, estos estudios tuvieron limitaciones debidas a sus resultados poco uniformes, el seguimiento incompleto, la falta de una evaluación de las ecocardiografías en un laboratorio central y la ausencia de una validación sistemática de los eventos clínicos (35-38). Los ensayos PARTNER2, así como los registros, dado su diseño de estudio riguroso y la supervisión de los estudios, superan estas limitaciones y proporcionan un modelo robusto para evaluar las repercusiones de la farmacoterapia adyuvante tras un AVR con una bioprótesis (35, 37-41). Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se evalúa la repercusión del uso de AC después de un AVR con una bioprótesis (TAVR o SAVR) sobre la hemodinámica valvular en una cohorte amplia de pacientes, con el empleo de un laboratorio central de ecocardiografía y una validación de los resultados clínicos por un comité de eventos clínicos.

Nuestro estudio incluyó tan solo las válvulas Sapien expandibles con balón; en consecuencia, los resultados no pueden extrapolarse a otros tipos de válvulas. Los resultados de nuestro estudio no pueden generalizarse respecto a la instauración de un tratamiento con AC en todos los pacientes después de un TAVR. No estudiamos si la instauración sistemática de AC después de un TAVR en pacientes sin una indicación clínica preexistente para los AC afecta o no a los resultados clínicos. Esto tiene especial importancia, ya que el ensayo GALILEO, en el que se comparaba la estrategia de tratamiento de uso sistemático de AC con rivaroxabán después de un TAVR con el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble en pacientes sin indicaciones clínicas para los AC, ha sido interrumpido prematuramente debido al aumento de riesgo de eventos adversos observado con los AC. La repercusión del empleo sistemático de AC después del TAVR se está evaluando actualmente en el estudio en marcha ATLANTIS (*Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis* [NCT02664649]) (42).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El estudio no aborda la repercusión de los anticoagulantes orales directos utilizados después de un AVR con bioprótesis. Tan solo un 5% de los pacientes fueron dados de alta con anticoagulantes orales directos. No se realizó una tomografía computarizada tras el AVR para evaluar las repercusiones de los AC en la trombosis valvar subclínica. Tan solo un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con un TAVR o un SAVR fueron dados de alta con un tratamiento de tan solo AC. Por consiguiente, el efecto real de esta pauta de medicación es difícil de evaluar en el presente estudio. Aunque no se dispuso de ecocardiografías realizadas en el seguimiento en una parte de los pacientes, las ecocardiografías no disponibles no mostraron ningún sesgo sistemático en los ensayos PARTNER ni en los registros; así pues, es improbable que la falta de ecocardiografías haya afectado a los resultados del estudio. El estudio no tiene la potencia estadística necesaria para evaluar la repercusión de diferentes pautas de tratamiento con antiagregantes plaquetarios o con AC sobre la hemodinámica valvular o los resultados clínicos. En este estudio no se

abordó la repercusión del cambio de grupo de tratamiento de AC en los resultados. Hubo una concordancia significativa entre la presencia de fibrilación auricular y el uso de AC; sin embargo, en los formularios de recogida de datos no se registró la indicación clínica para iniciar el uso de AC después del AVR con una bioprótesis. Tan solo un ensayo clínico aleatorizado podría aportar una evaluación real de la repercusión que tiene la anticoagulación en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos.

CONCLUSIONES

En este análisis del ensayo PARTNER 2 de los pacientes de riesgo intermedio y alto a los que se practicó un AVR con una bioprótesis, al menos a corto plazo, el empleo temprano de AC tras el AVR con bioprótesis no influyó de manera significativa en la hemodinámica valvular ni en la durabilidad/degeneración de la válvula; no se asoció a eventos clínicos adversos; y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). Un seguimiento a más largo plazo permitirá determinar si los AC administrados tras el alta se asocian a diferencias clínicamente relevantes en la hemodinámica valvular y/o tienen efectos en la durabilidad de la válvula.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Raj R. Makkar, Cedars-Sinai Heart Institute, 8700 Beverly Boulevard, Los Angeles, California 90048, Estados Unidos. Correo electrónico: makkarr@cshs.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La anticoagulación reduce el riesgo de ictus después de un AVR quirúrgico, pero no tras un AVR percutáneo, y no tiene una repercusión reseñable en la hemodinámica valvular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos aleatorizados para evaluar el efecto de la anticoagulación tras un TAVR sobre la hemodinámica valvular, la durabilidad de la válvula y los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-607.

2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-98.

3. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385: 2485-91.

4. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. J Am Coll Cardiol 2014;63:1972-81.

5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014; 370:1790-8.

6. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2017;376:1321-31.

7. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. Lancet 2016;387:2218-25.

8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016; 374:1609-20.

9. Zhao DF, Seco M, Wu JJ, et al. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement in middle-aged adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2016;102: 315-27.

10. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. N Engl J Med 2015;373: 2015-24.

11. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. Lancet 2017;389: 2383-92.

12. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2016;68:2059-69.

13. Ruile P, Jander N, Blanke P, et al. Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation. Clin Res Cardiol 2017;106: 85-95.

14. Yanagisawa R, Hayashida K, Yamada Y, et al. Incidence, predictors, and mid-term outcomes of possible leaflet thrombosis after TAVR. J Am Coll Cardiol Img 2017;10:1-11.

15. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. Eur Heart J 2016;37:2263-71.

16. Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: the WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey. Int J Cardiol 2017; 228:640-7.

17. 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;63:2438-88.

18. 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. J Am Coll Cardiol 2017;70:252-89.

19. Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). J Am Coll Cardiol 2014;63:1100-9.

20. Genereux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2014;64: 2605-15.

21. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study. Am Heart J 2017;184:81-7.

22. Webb JG, Doshi D, Mack MJ, et al. A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter

heart valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery. J Am Coll Cardiol Intv 2015;8:1797–806.

23. Webb JG, Mack MJ, White JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 valve-in-valve registry. J Am Coll Cardiol 2017; 69:2253–62.

24. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, et al. One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation 2016;134:130–40.

25. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. J Am Coll Cardiol 2012;60:1438–54.

26. Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Wijeysundera HC, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement: multicenter registry. J Am Coll Cardiol 2016;67: 644–55.

27. Overtchouk P, Guedeney P, Rouanet S, et al. Long-term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: the FRANCE TAVI registry. J Am Coll Cardiol 2019;73:13–21.

28. Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Latib A, et al. Impact of anticoagulation therapy on valve haemodynamic deterioration following transcatheter aortic valve replacement. Heart 2018;104: 814–20.

29. Sondergaard L, De Backer O, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. Eur Heart J 2017;38:2201–7.

30. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. Circulation 2018;137:388–99.

31. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016; 374:1609–20.

32. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wöhrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol Intv 2017;10:66–74.

33. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. Ann Thorac Surg 2004;78:77–83; discussion 83–4.

34. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebeler RF Jr., Adams J, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. Ann Thorac Surg 2010;90:474–9.

35. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:1137–45.

36. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1024–31.

37. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. JAMA 2012;308:2118–25.

38. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. J Am Coll Cardiol 2012;60:971–7.

39. Gurevich S, Oestreich B, Kelly RF, et al. Routine use of anticoagulation after transcatheter aortic valve replacement: initial safety outcomes from a single-center experience. Cardiovasc Revasc Med 2018;19 5 Pt B:621–5.

40. Hiremath PG, Kearney K, Smith B, et al. Early transcatheter aortic valve function with and without therapeutic anticoagulation. J Invasive Cardiol 2017;29:391–6.

41. Holy EW, Kebernik J, Allali A, El-Mawardy M, Richardt G, Abdel-Wahab M. Comparison of dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation following transcatheter aortic valve replacement: a retrospective single-center registry analysis. Cardiol J 2017;24:649–59.

42. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. Am Heart J 2018;200:44–50.

PALABRAS CLAVE **anticoagulación, reemplazo de la válvula aórtica con bioprótesis, reemplazo percutáneo de la válvula aórtica**

APÉNDICE **Pueden consultarse las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* de este artículo.**

COMENTARIO EDITORIAL

Anticoagulación tras el implante de bioprótesis o TAVI: sigue la discusión

Pilar Tornos Mas

Pilar Tornos Mas

El tratamiento anticoagulante o antiagregante tras la implantación de una bioprótesis aórtica (RVA) o tras un implante percutáneo (TAVI) es motivo de controversia. Las guías de práctica clínica reflejan esta situación y las recomendaciones se basan en bajos niveles de evidencia. Así en las Guías Europeas (1) se recomienda anticoagulación durante tres meses tras el RVA, con una indicación IIb. En el caso de la TAVI se aconseja doble antiagregación con una indicación IIa o antiagregación única con una indicación IIb. En las Guías americanas (2) las indicaciones son similares aunque recomiendan anticoagulación durante tres meses después de RVA y tras TAVI en pacientes con bajo riesgo de sangrado.

En los últimos años este tema ha sido objeto de interés y se han publicado diferentes estudios y ensayos clínicos al respecto que han aportado información relevante.

El año 2015 se describió en el New England Journal of Medicine (3) la detección mediante TAC de reducción de la motilidad de velos valvulares tras el RVA y TAVI que se resolvía con la administración de anticoagulantes, y se empezó a hablar de trombosis subclínica. Este hallazgo tuvo mucho impacto y mereció una Editorial de la FDA (4) en la que se aconsejaba esperar a obtener más estudios antes de cambiar las políticas de estudio mediante técnicas de imagen (el ecocardiograma no detectaba la alteración) o de aconsejar hacer cambios terapéuticos. Desde entonces nuevos trabajos (5) han confirmado la existencia de estas posibles trombosis subclínicas, más frecuentes tras TAVI (13%) que tras RVA (4%) pero su implicación clínica no parece ser relevante. En relación a estos estudios se propició un ensayo clínico en el que se comparó la estrategia rivaroxaban y AAS versus clopidogrel y AAS en los primeros tres meses tras el implante de TAVI (6) Este ensayo hubo de suspenderse prematuramente por excesivo sangrado en el grupo rivaroxaban. Por otra parte Abdul-Jawad (7) publicó un ensayo clínico en el que se comparaba el tratamiento con warfarina sola o asociada a antiagregantes en pacientes en fibrilación auricular sometidos a TAVI. El ensayo demostró que la asociación con antiagregantes aumentaba significativamente el riesgo de sangrado sin reducir las complicaciones vasculares o ictus. Recientemente un metanálisis (8) comparó la utilización de doble antiagregación versus antiagregante único en pacientes tras TAVI. Los resultados sugerían que la doble antiagregación aumentaba significativamente los sangrados graves sin aportar beneficios en la prevención de complicaciones vasculares o ictus. En la actualidad están en marcha estudios para valorar la utilidad de la anticoagulación con apixaban tras TAVI (9).

En el presente trabajo Chakvavarty y cols (10) se proponen evaluar el impacto de la anticoagulación tras RVA y TAVI. Para ello estudian a 4.832 pacientes, 3.889 tras TAVI y 943 tras RVA, provenientes del estudio Partner 2 y de diversos registros y analizan la evolución a 1 año mediante seguimiento clínico y ecocardiográfico. Los autores analizan el posible deterioro de las bioprótesis mediante los cambios de gradientes detectados en las ecografías y los efectos clínicos adversos (muerte, rehospitalización y/o ictus). Observaron que los pacientes no anticoagulados tenían un ligero incremento en los gradientes en relación a los que no recibían anticoagulación. En los pacientes TAVI no hubo diferencias clínicas entre los anticoagulados y los que no, mientras que en el grupo AVR los pacientes anticoagulados tenían menos incidencia de ictus. Los autores especulan sobre la causa de esta mayor incidencia de ictus y la relacionan con la posibilidad de aparición de fibrilación auricular o con trombosis subclínica de los velos. Los autores concluyen que los resultados de su estudio confirman la necesidad de anticoagulación en los primeros meses tras RVA pero no tras TAVI.

El trabajo de Chakvavarty y cols (10) aporta pues información que en principio apoyaría la utilización de anticoagulantes en los primeros meses tras RVA. Tras el TAVI parece que las cosas son distintas y en el presente estudio no hay datos que apoyen el uso de tratamiento anticoagulante. En cualquier caso las evidencias no parecen demasiado robustas. Los diferentes estudios que hemos comentado anteriormente también contribuyen

Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Quirón. Barcelona

al conocimiento, pero no sientan con claridad una línea de actuación.

A la luz de todo ello parece que lo más adecuado sea individualizar el tratamiento postprocedimiento, tanto tras RVA como tras TAVI considerando cuidadosamente el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico de cada paciente individual. A esta misma conclusión llega Pibarot (11) en la editorial que acompaña al trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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 AssociationTask Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017;70:252–89.

2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M De, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet J-P, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;**38**:2739–2791.

3. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. N Engl J Med 2015;373:2015–24.

4. Lashinger JC, Wu CH, Ibrahim N, Shuren JE. Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves. The FDA perspective N Engl J Med 2015; 373:1996-8

5. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J,et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. Lancet 2017;389: 2383–92.

6. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study. Am Heart J 2017;184:81–7.

7. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-Garcia AJ, et al. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients withatrial fibrillation undergoing transcatheter aorticvalve replacement. J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1706–17.

8. Maes F, Stabile E, Ussia GP, et al. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2018;122:310–5.

9. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. Am Heart J 2018;200:44–50.

10. Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, Raschpichler M, Smalling R, Szeto W, Abramowitz I Cheng W, Douglas P, Hahn R ,Herrmann H Kereiakes D, Svensson L, MD,Yoon SH, Babaliaros V Kodali S, Thourani V, Alu M, Liu Y, McAndrew T, Mack M, Leon M, Makkar R, Anticoagulation After Surgical orTranscatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol 2019;74:1190-200

11. Pibarot P, Mazer D, Verma S. Should Bioprosthetic Aortic Valves be Routinely Anticoagulated? Insights From PARTNER and Beyond J AM Coll Cardiol 2019;74:1201-4

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
VOL. 74, NO. 10, 2019
© 2019 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER

Cirugía de bypass arterial coronario múltiple o único para la enfermedad de múltiples vasos

Zaza Samadashvili, MD,[a] Thoralf M. Sundt III, MD,[b] Andrew Wechsler, MD,[c] Joanna Chikwe, MD,[d] David H. Adams, MD,[e] Craig R. Smith, MD,[f] Desmond Jordan, MD,[f] Leonard Girardi, MD,[g] Stephen J. Lahey, MD,[h] Jeffrey P. Gold, MD,[i] Mohammed H. Ashraf, MD,[j] Edward L. Hannan, PHD[a]

RESUMEN

ANTECEDENTES A pesar de lo establecido en las guías recientes, continúa habiendo una amplia variabilidad en la práctica clínica por lo que respecta al uso de múltiples injertos arteriales (MIA) frente a un injerto arterial único (IAU) en los pacientes con una enfermedad de múltiples vasos a los que se practica una intervención quirúrgica de bypass arterial coronario. Este hecho puede estar relacionado con diferencias en los resultados obtenidos en los estudios observacionales y los estudios controlados y aleatorizados.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de los MIA y el IAU a medio plazo, utilizando una mejora del emparejamiento para reducir el sesgo de selección.

MÉTODOS En el registro de cirugía cardiaca de Nueva York se identificó a un total de 63.402 pacientes con enfermedad de múltiples vasos a los que se practicó una intervención quirúrgica de bypass arterial coronario entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014, con objeto de comparar los resultados obtenidos (en una mediana de seguimiento de 6,5 años) en los pacientes tratados con IAU y los tratados con MIA. Se emparejó a los pacientes tratados con IAU y con MIA con el empleo de una puntuación de propensión basada en 38 características iniciales, con objeto de reducir el sesgo de selección. La variable principal de valoración fue la mortalidad, y las variables secundarias incluyeron la realización de una nueva revascularización y una variable de valoración combinada formada por la mortalidad, el infarto agudo de miocardio y el ictus.

RESULTADOS Antes del emparejamiento, en un 20% de las intervenciones se habían utilizado MIA. Al cabo de 1 año, no hubo diferencias de mortalidad entre los pacientes tratados con MIA y con IAU emparejados (2,4% frente a 2,2%, *hazard ratio* ajustada [AHR]: 1,11, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,93 a 1,32). A los 7 años, los pacientes tratados con MIA presentaron una mortalidad inferior (12,7% frente a 14,3%, AHR: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,93), una menor incidencia de la variable de valoración combinada (20,2% frente a 22,8%, AHR: 0,88; IC del 95%: 0,83 a 0,93), y una tasa de nuevas revascularizaciones inferior (11,7% frente a 14,6%, AHR: 0,80; IC del 95%: 0,74 a 0,87). A los 7 años, los subgrupos en los que el empleo de MIA no mostró una tasa de mortalidad inferior fueron los de pacientes con cirugía sin bomba extracorpórea, enfermedad de 2 vasos con afectación de la arteria coronaria derecha, infarto agudo de miocardio reciente, disfunción renal y los pacientes de edad ≥70 años.

CONCLUSIONES La mortalidad y los resultados de la variable de valoración combinada fueron similares en los pacientes tratados con MIA y con IAU a 1 año, pero fueron inferiores con el tratamiento de MIA a los 7 años. Los pacientes de cirujanos con un mayor volumen de intervenciones de MIA presentaron una mortalidad inferior con el uso de MIA. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1275-85) © 2019 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

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

De la [a]School of Public Health, University at Albany, State University of New York, Rensselaer, Nueva York, Estados Unidos; [b]Cardiac Surgical Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; [c]Department of Cardiothoracic Surgery, Drexel University, Filadelfia, Estados Unidos. Pennsylvania, Estados Unidos; [d]Department of Cardiothoracic Surgery, Stony Brook School of Medicine, Stony Brook, Nueva York, Estados Unidos; [e]Department of Surgery, Mount Sinai Hospital, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; [f]Department of Surgery, Columbia-Presbyterian Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; [g]Department of Cardiothoracic Surgery, Weill Cornell Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; [h]Division of Cardiothoracic Surgery, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, Estados

ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.067

Los resultados de la cirugía de bypass arterial coronario (CABG) aislada han mejorado notablemente en todo el mundo a lo largo de las 3 últimas décadas, de tal manera que en el estado de Nueva York se ha pasado de un 3,52% de mortalidad intrahospitalaria en 1989 a un 1,67% de mortalidad intrahospitalaria a 30 días en 2016 (1). Parte de la explicación de esta mejora de los resultados está probablemente en el mayor uso de injertos de la arteria torácica interna izquierda (ATII) a la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI). El uso de injertos de ATII-DAI en los pacientes con una afectación de la DAI supera actualmente el 95% en los Estados Unidos (2), y las guías tanto de Estados Unidos como de Europa establecen actualmente una recomendación de clase I para el uso de los injertos de ATII-DAI (3, 4).

Los mejores resultados de permeabilidad del injerto y de supervivencia de los pacientes con los injertos arteriales en comparación con los injertos de vena safena en la DAI ha llevado a que se haya planteado la hipótesis de que los injertos arteriales puedan ser también superiores a los injertos de vena safena en otras arterias coronarias, y se han realizado numerosos estudios en los que se han comparado los resultados de los pacientes con una enfermedad de múltiples vasos tratados con un único injerto de ATII-DAI e injertos de vena safena con los obtenidos en pacientes tratados con múltiples injertos arteriales (MIA). Estos estudios, en su mayor parte observacionales, han llevado a la conclusión de que el uso de MIA, generalmente con el empleo de injertos de arterias torácicas internas bilaterales (ATIB), se asocia a un beneficio significativo en cuanto a la mortalidad (5-12), y en las guías recientes el uso de ATIB ha pasado a tener una recomendación de grado IIa para los pacientes con una esperanza de vida prolongada (3, 13).

No obstante, los ensayos aleatorizados en los que se ha comparado el uso de injertos de ATIB con el uso de un único injerto de la arteria torácica interna (ATIU) no han indicado una ventaja de supervivencia con la ATIB (14-18), y en un reciente metanálisis de estudios de observación se observó que los factores de confusión no medidos pueden explicar la ventaja de supervivencia de la ATIB hallada en los estudios de observación (19). El objetivo de este estudio es utilizar los datos del Registro del Estado de Nueva York para comparar los resultados a más largo plazo (seguimiento de 6,5 años) en pacientes con una enfermedad coronaria de múltiples vasos tratados con cirugía de CABG con el empleo de un injerto arterial único (IAU) en comparación con los de los pacientes a los que se practicó una intervención con MIA. El estudio evalúa también el grado de sesgo de selección existente al examinar los resultados iniciales. Por otra parte, se compararon los resultados obtenidos en subgrupos de pacientes importantes y se exploran las variaciones existentes en la elección de la intervención por parte del cirujano y en los resultados de los distintos cirujanos con la intervención de MIA en función de su volumen de operaciones de este tipo.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AHR = ***hazard ratio*** **ajustada**
IAM = **infarto agudo de miocardio**
ATIB = **arterias torácicas internas bilaterales**
CABG = **cirugía de bypass arterial coronario**
IC = **intervalo de confianza**
CSRS = ***Cardiac Surgery Reporting System***
HR = ***hazard ratio***
RIC = **rango intercuartílico**
DAI = **arteria coronaria descendente anterior izquierda**
ATII = **arteria torácica interna izquierda**
MACE = **eventos adversos cardiacos mayores**
MIA = **múltiples injertos arteriales**
ICP = **intervención coronaria percutánea**
AR = **arteria radial**
ECA = **ensayo controlado aleatorizado**
IAU = **injerto arterial único**
ATIU = **arteria torácica interna única**
SPARCS = ***Statewide Planning and Research Cooperative System***

MÉTODOS

BASES DE DATOS. Las bases de datos utilizadas para la realización del estudio fueron el *Cardiac Surgery Reporting System* (CSRS) de Nueva York y el archivo *New York's Vital Statistics*. El CSRS se creó en 1989 para evaluar y mejorar la calidad de las intervenciones de la cirugía de CABG y de cirugía de válvulas cardiacas en Nueva York mediante un ajuste de los resultados según el riesgo y para la difusión de informes a los hospitales, los cirujanos y el público general. Incluye parámetros demográficos; numerosos factores de riesgo del paciente previos a la intervención; información sobre la intervención (cirugía sin bomba o con bomba, número total de injertos utilizados, número de injertos arteriales empleados, etcétera), complicaciones perioperatorias (infarto agudo de miocardio [IAM], ictus, etcétera); códigos de identificación de los hospitales y los cirujanos; fechas de ingreso, alta e intervención; y resultado al alta de todas las operaciones de CABG y de cirugía valvular realizadas en hospitales no federales del estado. Los datos del CSRS son verificados anualmente para valorar su exhaustividad y exactitud, emparejando los registros con los del *Statewide Planning and Research Cooperative System* (SPARCS), una base de datos administrativa de la asistencia sanitaria aguda de Nueva York. La exactitud de los factores de riesgo en el sistema se verifica con el empleo del agente de revisión de utilización de Nueva York para auditar muestras de casos de ciertos hospitales seleccionados cada año.

Unidos; [i]Chancellor, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, Estados Unidos; y [j]Department of Cardiothoracic Surgery, Kaleida Health, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos. El Dr. Sundt ha formado parte de un comité de eventos clínicos de Medpace. El Dr. Wechsler ha recibido pagos por consultoría de Bioventrix. La Dra. Chikwe ha recibido honorarios por conferencias de Edwards Lifesciences. El Dr. Adams ha sido uno de los investigadores principales en ensayos de Medtronic y Abbott; y su centro recibe derechos de autor por la propiedad intelectual relacionada con el desarrollo de productos para la reparación valvular de Edwards Lifesciences y Medtronic. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 4 de junio de 2019; original revisado recibido el 20 de junio de 2019, aceptado el 21 de junio de 2019.

Se emparejaron los datos de estadísticas vitales con los del CSRS utilizando los códigos de identificación específicos de cada paciente, con objeto de determinar las muertes que se produjeron después del alta tras la intervención índice. Se utilizó la base de datos de SPARCS para obtener la información relativa a hospitalizaciones por IAM o ictus tras la hospitalización índice. El estudio se limitó a los residentes en el estado de Nueva York, con objeto de reducir al mínimo el cambio de los resultados posteriores al alta que se pudiera producir fuera de Nueva York.

PACIENTES Y HOSPITALES. Se identificó a la totalidad de 81.147 pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos que fueron tratados con una intervención de CABG aislada entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014 en hospitales no federales del estado de Nueva York. Se excluyó entonces a los pacientes en los que no se realizó ningún injerto arterial o se utilizó un solo conducto durante la intervención quirúrgica índice (n = 5.750); a los pacientes que habían sufrido un IAM durante un período de un día antes de la intervención índice, tenían una hemodinámica inestable, presentaban una arritmia ventricular maligna, habían sido clasificados como prioridad de urgencia o habían sido trasladados de urgencia desde una unidad de intervención coronaria percutánea (ICP) o de cateterismo (n = 4.818); a los que no eran residentes en el estado (n = 3.147); y a los que tenían un número de seguridad social no válido (n = 5.407). Se excluyó a los que no eran residentes en el estado ya que no era posible determinar su muerte o sus hospitalizaciones posteriores con el empleo de los datos de *New York Vital Statistics* y SPARCS. La muestra final del estudio la formaron 63.402 pacientes, de los cuales 50.773 (80%) fueron tratados con un IAU y 12.629 (20%) con MIA. La mediana de seguimiento fue de 6,3 años, con un rango intercuartílico (RIC): 3,8 a 8,9 años en los pacientes tratados con IAU; y de 7,1 años con un RIC: 4,4 a 9,6 años en los pacientes tratados con MIA (6,5 años con un RIC: 4,1 a 9,1 años para el conjunto de todos los pacientes).

Los hospitales del estudio incluyen los 42 hospitales en los que se realizaron intervenciones quirúrgicas de CABG llevadas a cabo por 246 cirujanos durante el periodo del estudio. La mediana de volumen anual de los cirujanos para el conjunto de las intervenciones de IAU fue de 26,8 con un RIC de 9,5 a 46,0, y la mediana anual de volumen de los cirujanos para el conjunto de las intervenciones de MIA fue de 4,9, con un RIC de 2,0 a 12,5. La mediana anual de volumen de los hospitales para el conjunto de las intervenciones de MIA fue de 21,9, con un RIC de 10,8 a 45,1.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Se compararon los resultados de mortalidad, IAM, ictus, eventos adversos cardiacos mayores (MACE) (cualquiera de los 3 parámetros de valoración previos) y nueva revascularización obtenidos con las 2 intervenciones al cabo de 1 y de 7 años de realizada la intervención índice. Se compararon también las tasas de infección intrahospitalaria de las incisiones esternales. Se examinó la diversidad existente entre los cirujanos por lo que respecta al uso de las intervenciones de MIA en comparación con las de IAU, así como la relación entre el volumen del cirujano y la mortalidad por lo que respecta a las intervenciones de MIA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Dado que no se realizó una asignación aleatoria de los pacientes al tratamiento con MIA o con IAU y puesto que muchos factores de riesgo de los pacientes mostraban grandes diferencias de prevalencia entre los 2 grupos, se utilizó un emparejamiento por puntuación de propensión con objeto de reducir al mínimo el sesgo de selección mediante la identificación de un conjunto de pares de MIA/IAU igualados respecto a numerosos factores de riesgo de los pacientes, los vasos sanguíneos afectados, el volumen de intervenciones del cirujano, la completitud de la revascularización, el número de conductos utilizados, el volumen total de intervenciones de CABG del cirujano y el tipo de intervención (sin bomba, con bomba). Se presenta una lista completa en la **tabla 1**.

La puntuación de propensión se obtuvo mediante el desarrollo de un modelo de regresión logística sin limitación del número de variables que predecía la probabilidad de que un paciente dado fuera tratado con una intervención de MIA en función de todos los factores de riesgo disponibles en el registro. La puntuación de propensión se utilizó entonces para emparejar a los pacientes en una relación 1 a 1, con objeto de reducir al mínimo la distancia total de las puntuaciones de propensión entre los dos grupos (20-23). Se emparejó a los pacientes de forma exacta respecto a unos pocos factores importantes (año de la intervención quirúrgica, cirugía sin bomba extracorpórea, uso de 3 o más conductos durante la intervención quirúrgica índice, revascularización completa [número total de conductos igual o superior al número de vasos afectados], afectación del tronco de la coronaria principal izquierda, enfermedad de 3 vasos, enfermedad de 2 vasos con afectación de la arteria coronaria derecha, IAM previo en las 24 horas anteriores, IAM previo en un plazo de 1 a 7 días, fracción de eyección ventricular izquierda < 50%, diabetes, insuficiencia renal [creatinina sérica > 1,5 mg/dl o uso de diálisis] y edad ≥ 70 años) y se emparejaron respecto a las demás características en tanto en cuanto el valor logarítmico de la verosimilitud (*log-odds*) estimado por el modelo de regresión logística no se diferenciara en más de 0,2 DE. A continuación se calcularon las diferencias estandarizadas de la prevalencia de las variables del modelo de propensión (24).

TABLA 1 Volumen de intervenciones del proveedor y características de los pacientes en la situación inicial en los pacientes tratados con una CABG aislada con las intervenciones de injerto arterial único y de múltiples injertos arteriales: Estado de Nueva York, 2005 a 2014

Factor de riesgo	Todos los casos (N = 63.402)	Injerto arterial único n = 50.773 (80,1)	Múltiples injertos arteriales n = 12.629 (19,9)	Diferencia absoluta estandarizada
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, <75	23.032 (36,3)	19.334 (38,1)	3.698 (29,3)	18,7
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, 75-150	29.379 (46,3)	21.791 (42,9)	7.588 (60,1)	34,9
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, > 200	10.991 (17,3)	9.648 (19,0)	1.343 (10,6)	23,7
Prioridad de la intervención quirúrgica				
Electiva	42.848 (67,6)	35.287 (69,5)	7.561 (59,9)	20,3
Urgente	20.554 (32,4)	15.486 (30,5)	5.068 (40,1)	20,3
Edad, años	65,9 ± 10,5	67,1 ± 10,2	61,3 ± 10,1	56,5
Área de superficie corporal, m^2	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,3	17,4
Cirugía sin bomba extracorpórea	13.881 (21,9)	11.328 (22,3)	2.553 (20,2)	5,1
Revascularización incompleta	14.256 (22,5)	11.733 (23,1)	2.523 (20,0)	7,6
Número de conductos ≤ 3	15.013 (23,7)	12.286 (24,2)	2.727 (21,6)	6,2
Edad, ≥ 70 años	24.561 (38,7)	21.887 (43,1)	2.674 (21,2)	48,3
Mujeres	15.247 (24,0)	13.146 (25,9)	2.101 (16,6)	22,8
Vasos afectados				
Afectación de TPI	17.869 (28,2)	14.516 (28,6)	3.353 (26,6)	4,6
DAI proximal	35.335 (55,7)	28.477 (56,1)	6.858 (54,3)	3,6
Enfermedad de 2 vasos				
DAI y CXI	9.521 (15,0)	7.624 (15,0)	1.897 (15,0)	0
DAI y ACD	10.453 (16,5)	8.497 (16,7)	1.956 (15,5)	3,4
CXI y ACD	3.723 (5,9)	2.934 (5,8)	789 (6,2)	2,0
Enfermedad de 3 vasos	39.705 (62,6)	31.718 (62,5)	7.987 (63,2)	1,6
IAM previo				
0–23 h				
1–7 días	528 (0,8)	446 (0,9)	82 (0,6)	2,6
8–14 días	11.903 (18,8)	9.711 (19,1)	2.192 (17,4)	4,6
15–20 días	3.011 (4,7)	2.506 (4,9)	505 (4,0)	4,5
≥ 21 días	564 (0,9)	483 (1,0)	81 (0,6)	3,5
Fracción de eyección ventricular izquierda				
< 20%	866 (1,4)	776 (1,5)	90 (0,7)	7,8
20%–29%	3.838 (6,1)	3.322 (6,5)	516 (4,1)	11,0
30%–39%	7.071 (11,2)	5.977 (11,8)	1.094 (8,7)	10,3
40%–49%	12.510 (19,7)	10.143 (20,0)	2.367 (18,7)	3,1
Enfermedad vascular periférica	7.751 (12,2)	6.441 (12,7)	1.310 (10,4)	7,2
Enfermedad cerebrovascular	11.591 (18,3)	9.925 (19,5)	1.666 (13,2)	17,2
ICC, actual	7.424 (11,7)	6.531 (12,9)	893 (7,1)	19,4
ICC, previa	1.979 (3,1)	1.712 (3,4)	267 (2,1)	7,7
EPOC	13.864 (21,9)	12.012 (23,7)	1.852 (14,7)	23,0
Aterosclerosis aórtica extensa	3.214 (5,1)	2.679 (5,3)	535 (4,2)	4,9
Diabetes	24.934 (39,3)	20.894 (41,2)	4.040 (32,0)	19,1
Insuficiencia hepática	10 (0,0)	9 (0,0)	1 (0,0)	0,9
Disfunción renal				
Creatinina sérica 1,3–1,5 mg/dl	8.673 (13,7)	7.180 (14,1)	1.493 (11,8)	6,9
Creatinina sérica 1,6–2,0 mg/dl	4.079 (6,4)	3.514 (6,9)	565 (4,5)	10,6
Creatinina sérica ≥ 2,1 mg/dl	1.884 (3,0)	1.654 (3,3)	230 (1,8)	9,1
Diálisis renal	1.559 (2,5)	1.457 (2,9)	102 (0,8)	15,4
ICP previa, este ingreso	938 (1,5)	746 (1,5)	192 (1,5)	0,4
ICP previa, antes de este ingreso	13.067 (20,6)	10.431 (20,5)	2.636 (20,9)	0,8
Cirugía cardiaca abierta previa	987 (1,6)	783 (1,5)	204 (1,6)	0,6

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

IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DAI = arteria coronaria descendente anterior izquierda; CXI = arteria coronaria circunfleja izquierda; TPI = tronco coronario principal izquierdo; ICP = intervención coronaria percutánea; pts.= pacientes; ACD = arteria coronaria derecha.

Los pares emparejados por puntuación de propensión se utilizaron entonces para analizar las diferencias de las tasas de mortalidad, IAM, ictus, MACE y nueva revascularización entre los 2 grupos. Con objeto de eliminar otras posibles diferencias existentes en los pares emparejados, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular la *hazard ratio* (HR) para las 2 intervenciones tras un ajuste respecto a todos los factores de riesgo de la puntuación de propensión.

Se utilizó un modelo de regresión logística jerarquizado, con el uso de MIA/IAU como variable dependiente, para examinar la amplitud de las diferencias existentes entre los cirujanos en cuanto a la elección de la intervención. Se utilizó el modelo jerarquizado porque las variables independientes se examinaban a 2 niveles diferentes: a nivel del paciente y a nivel del cirujano. El primer nivel del modelo contenía todos los factores predictivos del uso de MIA a nivel del paciente que eran significativos, incluidos los parámetros demográficos, la gravedad de la enfermedad coronaria y las comorbilidades. Los cirujanos individuales fueron las únicas variables utilizadas en el segundo nivel del modelo. Se evaluó también la relación entre la mortalidad de la intervención de MIA y el volumen anual total del proveedor de MIA (cirujano y hospital). Todas las pruebas fueron bilaterales y se realizaron para un nivel de significación de 0,05, y todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático SAS versión 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la **tabla 1** se presenta la frecuencia de diversas características iniciales que describen el volumen de intervenciones de CABG del operador, el tipo de intervención quirúrgica, los parámetros demográficos del paciente, la gravedad de la enfermedad coronaria y las comorbilidades. Muchas de las características mostraron diferencias significativas, de tal manera que los pacientes en los que se utilizó una intervención de MIA eran de menor edad; era más probable que fueran varones; tenían una menor prevalencia de diabetes, enfermedad cerebrovascular, EPOC y uso de diálisis renal; tenían un área de superficie corporal mayor; y presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda más alta. Tal como se ha indicado, 12.629 de las 63.402 intervenciones (19,9%) utilizaron MIA.

La mediana del número de injertos/paciente fue de 3 (RIC: 3 a 4). La mediana del porcentaje de injertos que consistieron en injertos arteriales fue del 50% (RIC: 33% a 67%). La cirugía sin bomba extracorpórea se asoció a una tasa más elevada de revascularización incompleta (26% frente a 21%).

El proceso de emparejamiento por propensión proporcionó un total de 10.828 pares de pacientes emparejados. En la **tabla 2** se observa que los pares emparejados por propensión eran muy similares por lo que respecta a la prevalencia de los factores de riesgo, sin que hubiera ninguna característica de los pacientes que presentara una diferencia estandarizada superior al 10%. En la tabla 1 *online* se muestra el modelo de propensión que predice la elección de la intervención de MIA, y en la figura 1 *online* se indican los casos emparejados por propensión y los no emparejados en relación con la probabilidad estimada de que se optara por una intervención de MIA. Como se ha indicado, hubo un porcentaje elevado de casos no emparejados en los pacientes tratados con IAU cuya propensión a ser tratado con MIA era ≤ 0,1.

Los pacientes tratados con MIA presentaron una tasa de infecciones intrahospitalarias de la incisión esternal más elevada (1,01 frente a 0,62; p = 0,002). En la **tabla 3**, la **ilustración central** y las **figuras 1** y **2** se presentan los resultados comparativos de los pacientes tratados con intervenciones de MIA e IAU emparejados por puntuación de propensión, al cabo de 1 y de 7 años. Tal como se muestra en la **tabla 3** y en la **ilustración central**, la mortalidad a 1 año no fue diferente en los pacientes tratados con una intervención de MIA en comparación con los tratados con un IAU (2,4% frente a 2,2%; *hazard ratio* ajustada [AHR]: 1,11, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,93 a 1,32). Las tasas de IAM, ictus y MACE no fueron diferentes a 1 año, pero en los pacientes tratados con una intervención de MIA la tasa de nuevas revascularizaciones fue inferior.

En la tabla 2 *online* se presentan los factores de riesgo significativos para la mortalidad en el conjunto de todos los pacientes en cualquier momento durante la realización del estudio. En los pacientes emparejados por propensión, a los 7 años, la mortalidad fue significativamente inferior en los tratados con MIA (12,7% frente a 14,3%; AHR: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,93), véase la **tabla 3** y la **ilustración central**. Se observaron resultados similares al limitar el volumen de intervenciones de CABG del cirujano a un mínimo de 50 operaciones/año (AHR: 0,85; IC del 95%: 0,78 a 0,93). Las tasas de MACE, IAM y nuevas revascularizaciones fueron también inferiores (20,2% frente a 22,8%, AHR: 0,88; IC del 95%: 0,83 a 0,93) para los MACE, (5,2% frente a 6,2%, AHR: 0,85; IC del 95%: 0,75 a 0,95) para el IAM, y (11,7% frente a 14,6%, AHR: 0,80; IC del 95%: 0,74 a 0,87) para la nueva revascularización (**tabla 3**, **figuras 1** y **2**). En los 2.303 pacientes emparejados por propensión en los que se realizó luego una ICP, se trató un total de 4.146 lesiones; un 73% de ellas afectaban a arterias coronarias nativas en las que se había realizado un injerto en la intervención índice de CABG, 20% afectaban a los propios injertos y un 7% a arterias coronarias nativas no tratadas. De los 49 pacientes en los que se llevó a cabo una nueva intervención de CABG, 12 de las intervenciones se realizaron en arterias

TABLA 2 Volumen de intervenciones del proveedor y características de los pacientes en la situación inicial en los pacientes tratados con una CABG aislada con las intervenciones de injerto arterial único y de múltiples injertos arteriales, después de un emparejamiento por puntuación de propensión: Estado de Nueva York, 2005 a 2014

Factor de riesgo	Todos los casos (N = 21.656)	Injerto arterial único n = 10.828	Múltiples injertos arteriales n = 10.828	Diferencia absoluta estandarizada
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, <75	6.939 (32,0)	3.558 (32,9)	3.381 (31,2)	3,5
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, 75-150	12.281 (56,7)	6.055 (55,9)	6.226 (57,5)	3,2
Volumen anual de intervenciones de CABG del cirujano, > 200	2.436 (11,2)	1.215 (11,2)	1.221 (11,3)	0,2
Prioridad de la intervención quirúrgica				
Electiva	12.867 (59,4)	6.449 (59,6)	6.418 (59,3)	0,6
Urgente	8.789 (40,6)	4.379 (40,4)	4.410 (40,7)	0,6
Edad, años	61,8 ± 9,6	61,7 ± 9,6	61,8 ± 9,6	0,7
Área de superficie corporal, m^2	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	1,0
Cirugía sin bomba extracorpórea	3.830 (17,7)	1.915 (17,7)	1.915 (17,7)	0
Revascularización incompleta	3.904 (18,0)	1.952 (18,0)	1.952 (18,0)	0
Número de conductos ≤ 3	4.172 (19,3)	2.086 (19,3)	2.086 (19,3)	0
Edad ≥ 70 años	4.506 (20,8)	2.253 (20,8)	2.253 (20,8)	0
Mujeres	3.778 (17,4)	1.924 (17,8)	1.854 (17,1)	1,7
Vasos afectados				
Afectación de TPI	5.088 (23,5)	2.544 (23,5)	2.544 (23,5)	0
DAI proximal	11.884 (54,9)	5.981 (55,2)	5.903 (54,5)	1,4
Enfermedad de 2 vasos				
DAI y CXI	2.844 (13,1)	1.422 (13,1)	1.422 (13,1)	0
DAI y ACD	3.255 (15,0)	1.628 (15,0)	1.627 (15,0)	0
CXI y ACD	1.225 (5,7)	612 (5,7)	613 (5,7)	0
Enfermedad de 3 vasos	14.332 (66,2)	7.166 (66,2)	7.166 (66,2)	0
IAM previo				
0-23 h	26 (0,1)	13 (0,1)	13 (0,1)	0
1-7 días	3.118 (14,4)	1.559 (14,4)	1.559 (14,4)	0
8-14 días	876 (4,0)	435 (4,0)	441 (4,1)	0,3
15-20 días	148 (0,7)	81 (0,7)	67 (0,6)	1,6
≥ 21 días	4.764 (22,0)	2.377 (22,0)	2.387 (22,0)	0,2
Fracción de eyección ventricular izquierda				
< 20%	160 (0,7)	84 (0,8)	76 (0,7)	0,9
20%-29%	874 (4,0)	440 (4,1)	434 (4,0)	0,3
30%-39%	1.778 (8,2)	879 (8,1)	899 (8,3)	0,7
40%-49%	3.825 (17,7)	1.913 (17,7)	1.912 (17,7)	0
Enfermedad vascular periférica	2.178 (10,1)	1.102 (10,2)	1.076 (9,9)	0,8
Enfermedad cerebrovascular	2.858 (13,2)	1.427 (13,2)	1.431 (13,2)	0,1
ICC, actual	1.469 (6,8)	743 (6,9)	726 (6,7)	0,6
ICC, previa	437 (2,0)	211 (1,9)	226 (2,1)	1,0
EPOC	3.291 (15,2)	1.676 (15,5)	1.615 (14,9)	1,6
Aterosclerosis aórtica extensa	854 (3,9)	455 (4,2)	399 (3,7)	2,7
Diabetes	6.836 (31,6)	3.406 (31,5)	3.430 (31,7)	0,5
Insuficiencia hepática	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Disfunción renal				
Creatinina sérica 1,3-1,5 mg/dl	2.676 (12,4)	1.342 (12,4)	1.334 (12,3)	0,2
Creatinina sérica 1,6-2,0 mg/dl	570 (2,6)	276 (2,5)	294 (2,7)	1
Creatinina sérica ≥ 2,1 mg/dl	292 (1,3)	158 (1,5)	134 (1,2)	1,9
Diálisis renal	104 (0,5)	49 (0,5)	55 (0,5)	0,8
ICP previa, este ingreso	295 (1,4)	146 (1,3)	149 (1,4)	0,2
ICP previa, antes de este ingreso	4.497 (20,8)	2.248 (20,8)	2.249 (20,8)	0
Cirugía cardiaca abierta previa	343 (1,6)	182 (1,7)	161 (1,5)	1,6

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

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3 Resultados a 1 año y a 7 años en pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con CABG con intervenciones de injerto arterial único en comparación con las de múltiples injertos arteriales: Nueva York, 2005 a 2014

	Múltiples injertos arteriales		Injerto arterial único			
Parámetro de valoración/ tiempo de seguimiento	Pts. en riesgo, n	Evento adverso (est. K-M)	Pts. en riesgo, n	Evento adverso (est. K-M)	*Hazard ratio* ajustada MIA/IAU (IC del 95%)	Valor de p
1 año						
Mortalidad	10.566	262 (2,4)	10.593	235 (2,2)	1,11 (0,93-1,32)	0,26
IAM	10.659	169 (1,6)	10.621	207 (1,9)	0,83 (0,67-1,01)	0,07
Ictus	10.629	199 (1,8)	10.649	179 (1,7)	1,11 (0,91-1,36)	0,29
MACE	10.246	582 (5,4)	10.246	582 (5,4)	1,00 (0,89-1,12)	0,96
Nueva revascularización	10.302	266 (2,5)	10.228	369 (3,5)	0,73 (0,62-0,85)	< 0,001
7 años						
Mortalidad	5.519	1.158 (12,7)	5.406	1.306 (14,3)	0,86 (0,79-0,93)	< 0,001
IAM	6.017	492 (5,2)	5.945	580 (6,2)	0,85 (0,75-0,95)	0,006
Ictus	5.994	516 (5,4)	6.006	504 (5,2)	1,02 (0,90-1,15)	0,78
MACE	5.068	1.894 (20,2)	4.880	2.122 (22,8)	0,88 (0,83-0,93)	< 0,001
Nueva revascularización	4.957	1.051 (11,7)	4.675	1.300 (14,6)	0,80 (0,74-0,87)	< 0,001

Los MACE se definen como mortalidad/IAM/ictus; y KM est = estimación de Kaplan-Meier al final de los períodos de 1 año y de 7 años.
MACE = eventos adversos cardiacos mayores; MIA = múltiples injertos arteriales; IAU = injerto arterial único; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

no tratadas anteriormente y 37 en arterias que ya habían sido tratadas antes.

En la **tabla 4** se presenta la mortalidad a 7 años en algunos subgrupos seleccionados, tras un ajuste adicional de las diferencias en los pares emparejados, con el empleo de análisis de regresión de Cox. Los subgrupos de pacientes en los que los tratados con MIA no presentaron una mortalidad inferior fueron los pacientes de edad ≥ 70 años, los tratados con una intervención quirúrgica sin bomba extracorpórea, los que tenían una enfermedad de 2 vasos con afectación de la arteria coronaria derecha, los que habían sufrido un IAM en los 20 días previos a la operación y los que tenían una disfunción renal.

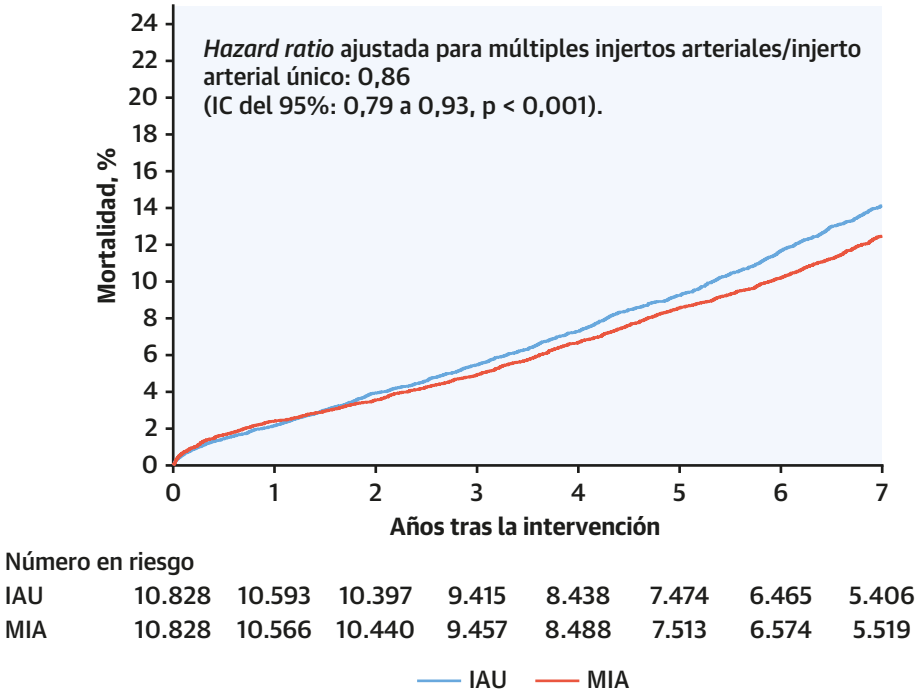
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. Tras la exclusión de los casos en los que no se realizó una revascularización completa durante la hospitalización índice, la tasa de mortalidad a los 7 años en los pacientes tratados con intervenciones de MIA y de IAU continuó siendo significativamente diferente en los 2 grupos (11,5% frente a 13,0%, AHR: 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,96).

VOLUMEN DE INTERVENCIONES DEL CIRUJANO Y DEL HOSPITAL. Se calculó el volumen de intervenciones de cada cirujano y de cada hospital para las operaciones de MIA asociadas a cada paciente, utilizando la media del total anual de intervenciones de MIA realizadas por el cirujano del paciente durante el período del estudio. El volumen de intervenciones de MIA de los cirujanos para el total de pacientes fue de entre 0 y 67 durante el período de estudio, con un RIC de 1 a 10. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,49, IC del 95%: 0,44 a 0,54, y la mediana de *odds ratio* fue de 5,54, IC del 95%: 4,60 a 6,56, lo cual indicaba que, una vez tenidos en cuenta los factores de riesgo significativos del paciente, había una variación sustancial en la elección de la intervención por parte del cirujano. En el tercil superior de volumen de intervenciones de los cirujanos (≥ 10) para las operaciones de MIA la mortalidad a los 7 años fue significativamente inferior a la observada en los demás terciles al limitar el análisis a los pacientes tratados con MIA solamente (AHR para el tercil más alto de volumen de operaciones frente a los demás terciles: 0,86; IC del 95%: 0,75 a 0,99, p = 0,046). El volumen medio anual de MIA de los hospitales fue de entre 0 y 149 en el periodo de estudio, con un rango intercuartílico de 10 a 60. Los hospitales con un volumen medio anual de operaciones de MIA ≥ 50 no presentaron una mortalidad a 7 años significativamente inferior a la de los demás hospitales, al limitar el análisis tan solo a los pacientes tratados con MIA (AHR para el volumen de operaciones del hospital ≥ 50 frente a un volumen del hospital < 50: 0,93; IC del 95%: 0,82 a 1,06, p = 0,25).

DISCUSIÓN

Hay una controversia considerable respecto al uso de múltiples injertos arteriales en los pacientes con una enfermedad coronaria de múltiples vasos. La mayor parte de los estudios de observación han observado un beneficio de supervivencia con los injertos de ATIB en comparación con los pacientes tratados con un injerto de ATIU, y las guías actuales establecen una recomendación de clase IIa para el uso de la ATIB en los pacientes con una esperanza de vida prolongada (3, 13). Sin embargo, en ensayos controlados y aleatorizados (ECA) recientes no se han confirmado estos beneficios de supervivencia (14-18). La controversia se complica aún más por el hecho de que la mayoría de los estudios comparan el uso de la ATIU con el de la ATIB, pero se ha demostrado que los injertos de arteria radial (AR) constituyen una buena al-

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Mortalidad de pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con CABG mediante intervenciones de IAU y de MIA: estimaciones de Kaplan-Meier**



Número en riesgo

IAU	10.828	10.593	10.397	9.415	8.438	7.474	6.465	5.406
MIA	10.828	10.566	10.440	9.457	8.488	7.513	6.574	5.519

IAU MIA

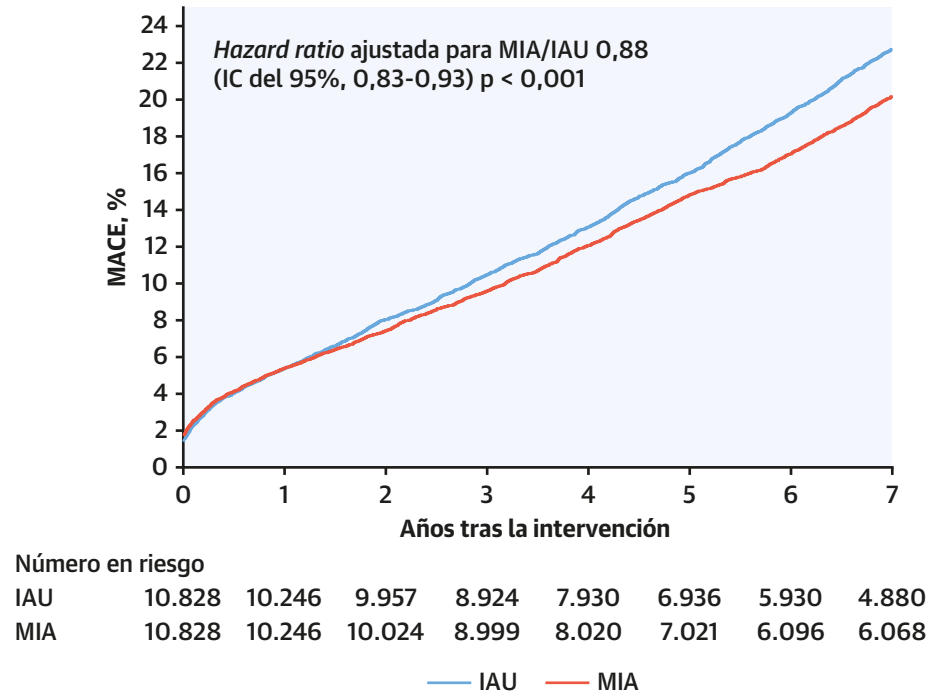
Samadashvili, Z. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):1275-85.

En este gráfico se muestran las estimaciones de mortalidad en los pacientes emparejados por puntuación de propensión a los que se practican intervenciones de CABG con injerto arterial único o con múltiples injertos arteriales. Los resultados indican que los pacientes tratados con múltiples injertos arteriales presentaron unas tasas de mortalidad inferiores a lo largo de un período de seguimiento de una mediana de 6,5 años. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; IC = intervalo de confianza; MIA = múltiples injertos arteriales; IAU = injerto arterial único.

ternativa para los segundos injertos arteriales. Por consiguiente, puede ser más pertinente una comparación de los resultados de las intervenciones de MIA con las de IAU. Nuestro estudio observó que, a 1 año, no hubo diferencias entre los pacientes tratados con MIA o con IAU por lo que respecta a la mortalidad, los MACE o el ictus. Esto sugiere que, con el empleo del emparejamiento por puntuación de propensión se ha controlado como mínimo parte del sesgo de selección inevitable que se introduce al utilizar un estudio de observación. Estos resultados difieren de los de Gaudino *et al.* (19), que en un metanálisis de 12 estudios observacionales recientes con emparejamiento por puntuación de propensión, señalaron que la reducción de la mortalidad con el empleo de la ATIB en comparación con la ATIU era significativa a 1 año, y que la reducción de la mortalidad a 1 año (cociente de tasas de incidencia: 0,70; IC del 95%: 0,60 a 0,82) era muy similar a la observada al final del periodo de seguimiento (cociente de tasas de incidencia: 0,77; IC del 95%: 0,70 a 0,85). Nuestra hipótesis es que nuestro emparejamiento por puntuación de propensión puede haber resultado más eficaz que en estudios observacionales previos, ya que nosotros utilizamos varias variables adicionales en el proceso de emparejamiento, entre ellas la completitud de la revascularización, el número de conductos utilizados y los vasos específicos afectados. Es importante señalar que realizamos un emparejamiento de los grupos según el volumen de intervenciones del cirujano, con objeto de reducir al mínimo todo posible sesgo causado por los cirujanos de mayor volumen con unas tasas de mortalidad ajustadas según el riesgo inferiores, que elegían 1 de las intervenciones (MIA o IAU) de manera más frecuente. Además, nuestro estudio fue > 10 veces más grande que los estudios observacionales previos.

A los 7 años (mediana de seguimiento de 6,5 años), nuestro estudio observó una diferencia favorable a la MIA en lo relativo a la mortalidad (12,7% frente a 14,3%, AHR: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,93), y a los MACE (20,2% frente a 22,8%, AHR: 0,88; IC del 95%: 0,83 a 0,93). El ECA más grande y más reciente realizado con el que se pueden comparar nuestros resultados es el ART (*Arterial Revascularization Trial*), en el que se compararon los resultados a 10 años con la ATIB y la ATIU (18). El estudio

FIGURA 1 **Estimaciones de Kaplan-Meier para los MACE en pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con CABG con intervenciones de IAU y de MIA**

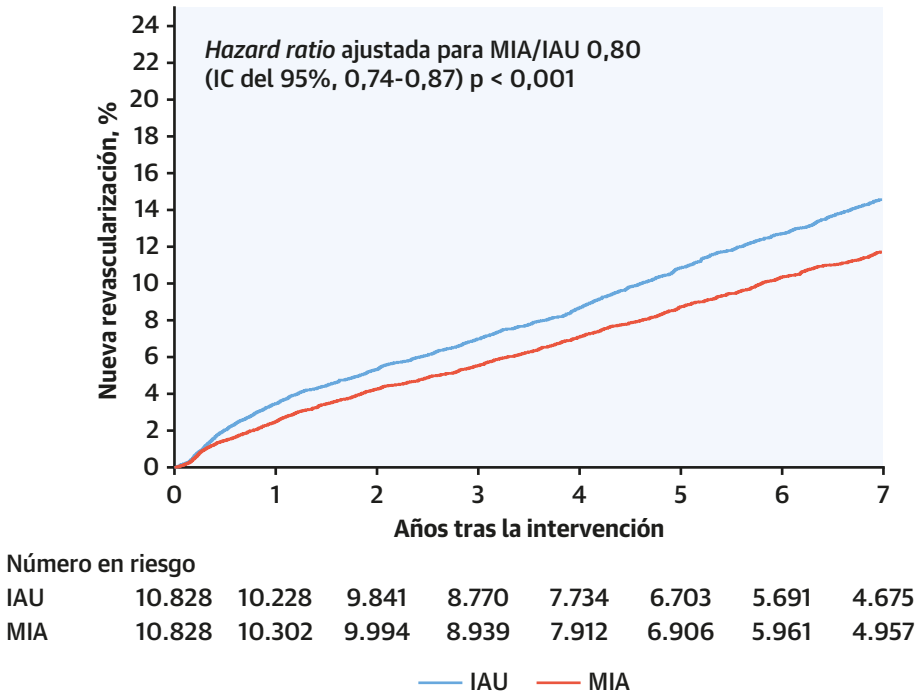


En este gráfico se presentan estimaciones de una variable de valoración combinada (mortalidad, IAM o ictus) en pacientes emparejados por puntuación de propensión que fueron tratados con CABG con intervenciones de IAU y de MIA. Los resultados indican que los pacientes tratados con MIA presentaron una tasa de resultados adversos inferior a lo largo de un periodo de seguimiento de una mediana de 6,5 años. IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; IC = intervalo de confianza; MACE = eventos adversos cardiacos mayores; MIA = múltiples injertos arteriales; IAU = injerto arterial único.

ART llegó a la conclusión de que en un análisis por intención de tratar realizado a los 10 años no hubo diferencias de mortalidad entre la ATIB (n = 1.548) y la ATIU (n = 1.554), con valores del 20,3% frente al 21,2%, HR: 0,96; IC del 95%: 0,82 a 1,12. Además, no hubo tampoco diferencias significativas en cuanto a los MACE (muerte, IAM o ictus), con valores del 24,9% frente al 27,3%, HR: 0,90; IC del 95%: 0,79 a 1,03. Aunque los resultados tras un seguimiento de 7 años no concuerdan con los resultados de MACE del estudio ART, es de destacar que los 2 estudios mostraron valores casi idénticos de HR (0,90 y 0,88), pero nuestro estudio alcanzó significación estadística con un tamaño muestran > 3 veces mayor. Además de los factores de confusión no medidos en nuestro estudio de observación, hay otras razones que pueden hacer que nuestros resultados sean diferentes de los del estudio ART. En primer lugar, en el grupo de ATIU del estudio ART, un 21,8% de los pacientes fueron tratados también con un injerto de AR, que se ha demostrado que es superior a los injertos de vena safena (8, 24, 25). Tal como señalaron los autores del estudio ART, es posible que esto sea un factor de confusión clave, ya que es probable que beneficie al grupo de ATIU al añadir un injerto arterial en la segunda arteria coronaria más importante (18). De hecho, cuando se repitieron los análisis del estudio ART utilizando el criterio de uso real de 1 frente a 2 o más injertos arteriales, se identificó un beneficio de supervivencia en el segundo de esos grupos (18,6% frente a 23,1%, HR: 0,81; IC del 95%: 0,68 a 0,95). En nuestro estudio, en el que no pudimos diferenciar entre el uso de injertos de AR e injertos de arteria torácica interna, estos pacientes fueron incluidos en el grupo de intervención de MIA. Así pues, la mortalidad significativamente inferior con la intervención de MIA hallada en nuestro estudio se corresponde con los resultados del estudio ART con el tratamiento real en vez de según el criterio de intención de tratar. Como se señala en el estudio ART, el ensayo ROMA (*Randomized Comparison of the Clinical Outcome of Single Versus Multiple Arterial Grafts*) actualmente en marcha comparará las intervenciones de IAU con las de MIA de cualquier tipo, de tal manera que los pacientes con un injerto de ATII o un injerto de arteria radial serán asignados al grupo de MIA (26).

En segundo lugar, el 13,9% de los pacientes del estudio ART del grupo de ATIB (según el criterio de intención de tratar) fueron tratados de hecho con una ATIU aunque

FIGURA 2 **Estimaciones de Kaplan-Meier para la nueva revascularización en pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con CABG con intervenciones de IAU y de MIA**



En este gráfico se presentan estimaciones de la nueva revascularización en pacientes emparejados por puntuación de propensión que fueron tratados con CABG con intervenciones de IAU y de MIA. Los resultados indican que los pacientes tratados con MIA presentaron unas tasas de mortalidad inferiores a lo largo de un período de seguimiento de una mediana de 6,5 años. Abreviaturas como en la **figura 1**.

se les hubiera asignado el grupo de ATIB, y estos pacientes (que presumiblemente presentaron peores resultados) fueron asignados al grupo de IAU en nuestro estudio, ya que no dispusimos de información respecto a la intención de tratar (18). En tercer lugar, es probable que el cumplimiento del tratamiento médico según las guías reduzca las diferencias de resultados de los 2 grupos, y en el estudio ART hubo una tasa de cumplimiento muy elevada (18). Aunque no disponemos de datos de este tipo en nuestro estudio, es improbable que el cumplimiento fuera alto. En cuarto lugar, aproximadamente un 40% de las intervenciones del estudio ART se realizaron sin bomba extracorpórea, en comparación con el 18% de las de nuestro estudio. Sin embargo, los pacientes tratados con intervenciones de MIA y de IAU utilizando cirugía sin bomba extracorpórea presentaron una mortalidad ajustada según el riesgo casi idéntica en nuestro estudio (AHR: 0,98; IC del 95%: 0,82 a 1,17), por lo que si el porcentaje de pacientes operados sin bomba en nuestro estudio hubiera sido igual de alta que la del estudio ART, es muy posible que los pacientes tratados con una intervención de MIA hubieran tenido una mortalidad inferior.

Por lo que respecta a los grupos de especial interés de nuestro estudio, observamos que la ventaja en cuanto a mortalidad de las intervenciones de MIA se limitaba a los pacientes de edad inferior a los 70 años. Nuestra hipótesis es que la carga de múltiples comorbilidades que es más frecuente en los pacientes ancianos, así como la repercusión de un tiempo de anestesia prolongado antes del bypass son factores que contribuyen a producir este resultado. Esta es una observación importante, por cuanto deberá servir para centrar los subestudios de ECA posteriores en la repercusión que tiene la edad en la elección óptima de la intervención. Se investigó específicamente el grupo de pacientes con una enfermedad de 2 vasos que incluía una afectación de la arteria coronaria derecha (es decir, ausencia de afectación de la DAI y de la arteria coronaria circunfleja izquierda) ya que se trata de un grupo de pacientes que pueden haber sido tratados con un injerto de ATII y un injerto de AR en el grupo de intervención de MIA (es decir, no habrían sido tratados con un injerto de ATII y uno de arteria torácica interna derecha). Los resultados indican que no hubo un beneficio de mortalidad con la intervención de MIA en este grupo de pacientes. En vez de ello, el beneficio de mortalidad se limita a los pacientes con una afectación tanto de la DAI como de la arteria coronaria circunfleja izquierda. Esta es otra observación que convendrá confirmar en ECA posteriores. Como se ha señalado antes, la ventaja de mortalidad en los pacientes con una intervención de MIA se

TABLA 4 Mortalidad a 7 años en subgrupos de pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con CABG con intervenciones de injerto arterial único o de múltiples injertos arteriales: Nueva York, 2005 a 2014

	Múltiples injertos arteriales		Injerto arterial único			
	Pts. en riesgo, n	Muertes (est. KM)	Pts. en riesgo, n	Muertes (est. KM)	*Hazard ratio* ajustada MIA/IAU (IC del 95%)	Valor de p
Todos los pacientes	5.519	1.158 (12,7)	5.406	1.306 (14,3)	0,86 (0,79-0,93)	< 0,001
Edad ≥ 70 años						
Sí	948	541 (28,3)	945	521 (27,6)	0,98 (0,87-1,11)	0,74
No	4.571	617 (8,6)	4.461	785 (10,9)	0,78 (0,70-0,87)	< 0,001
Tipo de cirugía						
Sin bomba extracorpórea	1.051	244 (14,4)	1.063	258 (15,5)	0,98 (0,82-1,17)	0,79
Con bomba extracorpórea	4.468	914 (12,3)	4.343	1.048 (14,1)	0,83 (0,76-0,91)	< 0,001
Enfermedad de 2 vasos con afectación de ACD						
Sí	1.129	244 (12,9)	1.134	232 (11,9)	1,04 (0,87-1,25)	0,64
No	4.390	914 (12,6)	4.272	1.074 (15,0)	0,82 (0,75-0,89)	< 0,001
Diabetes						
Sí	1.571	505 (17,4)	1.508	574 (19,9)	0,85 (0,75-0,96)	0,01
No	3.948	653 (10,5)	3.898	732 (11,8)	0,88 (0,79-0,98)	0,02
FEVI < 50%						
Sí	1.752	515 (17,6)	1.683	584 (20,2)	0,82 (0,73-0,93)	0,002
No	3.767	643 (10,4)	3.723	722 (11,7)	0,89 (0,80-1,00)	0,042
IAM previo, ≤ 20 días						
Sí	767	184 (13,5)	763	195 (14,5)	0,91 (0,74-1,11)	0,35
No	4.346	825 (11,8)	4.245	950 (13,5)	0,84 (0,76-0,92)	< 0,001
Disfunción renal						
Sí	174	174 (40,3)	177	173 (41,1)	1,00 (0,80-1,24)	> 0,99
No	5.345	984 (11,3)	5.229	1.133 (13,1)	0,84 (0,77-0,92)	< 0,001

FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 3**.

limitó a los tratados con intervenciones con bomba extracorpórea, y esto subraya la necesidad de examinar también este subgrupo en ECA posteriores.

Otra observación del estudio fue la de que el volumen de intervenciones de MIA del cirujano mostraba una relación significativa con la mortalidad de las intervenciones de MIA. Además, a pesar de que en general el volumen de intervenciones de MIA de los cirujanos fue bajo, había una considerable variabilidad intercirujanos en el uso de esta operación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La primera y más importante de las limitaciones es que se trata de un estudio de observación, y la falta de aleatorización hace que los pacientes del grupo de IAU presentaran indudablemente una gravedad superior a la de los pacientes tratados con la intervención de MIA. Intentamos reducir al mínimo este sesgo de selección mediante un emparejamiento por propensión de los pacientes, y observamos que, tras ello, los pacientes de los 2 grupos tenían un perfil muy similar por lo que respecta a los numerosos factores de riesgo de los que se disponía de información en nuestro registro. También es una buena señal el hecho de que, a diferencia de lo ocurrido en estudios de observación anteriores de esta cuestión (19), las tasas a 1 año de mortalidad, MACE, IAM e ictus fueran casi idénticas en los 2 grupos, lo cual implica que no hubo diferencias en un periodo demasiado temprano para que fueran atribuibles a un fallo del injerto de vena safena. No obstante, no pudo eliminarse el sesgo asociado a variables no incluidas en nuestro registro. Algunos de los factores de confusión no medibles son el estado de salud general y la esperanza de vida, el acceso a la asistencia, el seguimiento a largo plazo y la posibilidad de uso de injertos en los vasos diana (19).

Además, no pudimos diferenciar entre los injertos de arteria torácica interna y los de AR, ya que no se dispuso de esta información en el registro durante el periodo de estudio. Esto tiene interés ya que algunos estudios previos han mostrado resultados mejores con los injertos de arteria torácica interna en comparación con los injertos de AR, y hubiera sido interesante comparar los resultados de los pacientes tratados con MIA en función del tipo de injerto arterial que se utilizó en ellos (21). No tuvimos acceso a la información relativa a la técnica de obtención del injerto, y es posible que esos datos pudieran tener una repercusión en las tasas relativas de infección de la incisión esternal y en la permeabilidad del injerto. Es posible también que nuestra definición de la revascularización completa sea inexacta en ciertos pacientes ya que no podemos emparejar los injertos con el número de lesiones críticas. Es posible que algunos vasos con lesiones críticas no pudieran ser tratados con injertos, y que ello llevara a los cirujanos a aplicar injertos en vasos con una

afectación menos grave de otros territorios. Además, no dispusimos de información acerca de la ubicación de los injertos secuenciales, que probablemente fueron más frecuentes en el grupo de intervención de IAU y que es posible que hayan afectado a los resultados relativos. No pudimos identificar cambios de grupo de tratamiento de la intervención de MIA a la de IAU. En muchos de estos pacientes, que fueron asignados a la intervención de IAU, hubo dificultades intraoperatorias, y probablemente un peor resultado a largo plazo. Además, la prevención médica secundaria puede haber sido mejor en el grupo de MIA, y la definición imperfecta de la revascularización completa puede haber favorecido al grupo de MIA. El conjunto de estas cuestiones podría explicar la ventaja modesta en cuanto a la supervivencia y en cuanto a los MACE que observamos en el grupo de MIA.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican una ventaja en la mortalidad y los MACE a 7 años en los pacientes tratados con MIA y, aunque estos resultados difieren de los de un reciente ECA, la razón de ello puede estar claramente relacionada con diferencias en los tipos de pacientes y en la asignación de estos a los grupos de estudio (MIA frente a IAU en vez de ATIB frente a ATIU). Además, nuestro estudio ha identificado algunas hipótesis a examinar en futuros ECA, como la de diferencias de resultados entre los pacientes tratados con MIA y con IAU en función del uso de cirugía con o sin bomba extracorpórea, la edad, los vasos concretos afectados y el tipo de injertos arteriales utilizados.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a Kimberly S. Cozzens, Rosemary Lombardo y a los departamentos de cirugía cardiaca de los hospitales participantes por sus incansables esfuerzos para asegurar la exhaustividad, la exactitud y la inclusión en el momento oportuno de los datos del registro.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Edward L. Hannan, School of Public Health, State University of New York, University at Albany, One University Place, Rensselaer, New York 12144-3456, Estados Unidos. Correo electrónico: Edward.Hannan@health.ny.gov. Twitter: @UAlbanySPH.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: En determinados pacientes seleccionados con una enfermedad de múltiples vasos a los que se practica una intervención quirúrgica de bypass coronario, el uso de una intervención de MIA se asocia a resultados a medio plazo mejores que los de la intervención de IAU.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Deberán realizarse estudios aleatorizados para comparar los resultados obtenidos en los pacientes de mayor edad y en pacientes con otras características específicas a los que se practica una revascularización completa o incompleta o una intervención sin bomba extracorpórea.

BIBLIOGRAFÍA

1. New York State Department of Health. Adult Cardiac Surgery in New York State: 2014-2016. January 2019. Available at: https://www.health.ny.gov/statistics/diseases/cardiovascular/heart_disease/docs/2014-2016_adult_cardiac_surgery.pdf. Accessed June 1, 2019.

2. El-Bardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:273–81.

3. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2011;58:e123–210.

4. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:517–92.

5. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:781–6.

6. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. Lancet 2001;358:870–5.

7. Takagi H, Goto S, Watanabe T, Mizuno Y, Kawai N, Umemoto T. A metaanalysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:1282–90.

8. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. Ann Cardiothorac Surg 2013;2:390–400.

9. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a metaanalysis approach. Circulation 2014;130:539–45.

10. Buttar SN, Yan TD, Taggart DP, Tian DH. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal mammary artery grafting: a meta-analysis. Heart 2017;103:1419–26.

11. Schwann TA, Habib RH, Wallace A, et al. Operative outcomes of multiple-arterial versus single-arterial coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 2018;105:1109–19.

12. Royse AG, Brennan AP, Ou-Young J, et al. 21-Year survival of left internal mammary artery-radial artery-Y graft. J Am Coll Cardiol 2018;72: 1332–40.

13. Aldea GS, Bakaeen FG, Pal J, et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2016;101:801–9.

14. Myers WO, Berg R, Ray JF, et al. All-artery multigraft coronary artery bypass grafting with only internal thoracic arteries possible and safe: a randomized trial. Surgery 2000;128:650–9.

15. Gaudino M, Cellini C, Pragliola C, et al. Arterial versus venous bypass grafts in patients with instent restenosis. Circulation 2005;112:1265–9.

16. Nasso G, Coppola R, Bonifazi R, Piancone F, Bozzetti G, Speziale G. Arterial revascularization in primary coronary artery bypass grafting: direct comparison of 4 strategies—results of the Standin-Y Mammary Study. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1093–100.

17. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. N Engl J Med 2016;375:2540–9.

18. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus internal-thoracic artery grafts at 10 years. N Engl J Med 2019;380:437–46.

19. Gaudino M, DiFranco A, Rahouma M, et al. Unmeasured confounders in observational studies comparing bilateral versus single internal thoracic artery for coronary artery bypass grafting: a metaanalysis. J Am Heart Assoc 2018:7e008010.

20. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70:41–55.

21. Rosenbaum PR. Optimal matching for observational studies. J Am Stat Assoc 1989;84:41–55.

22. Ming K, Rosenbaum PR. A note on optimal matching with variable controls using the assignment algorithm. J Comput Graph Stat 2001;10:455–63.

23. Gu XS, Rosenbaum PR. Comparison of multivariate matching methods, structures, differences, and algorithms. J Comput Graph Stat 1993;2:405–20.

24. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary artery bypass surgery. N Engl J Med 2018;378:2069–77.

25. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, Amrani M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:59–65.

26. Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen PG, et al. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts: the ROMA trial-rationale and study protocol. Eur J Cardiothorac Surg 2017;52:1031–40.

PALABRAS CLAVE **cirugía CABG, MACE, diferencias de mortalidad, revascularización arterial múltiple, enfermedad de vasos múltiples, estudio observacional**

APÉNDICE **Puede consultarse una figura y tablas complementarias en la versión de este artículo en línea.**

COMENTARIO EDITORIAL

Cirugía coronaria arterial: el complejo equilibrio entre resultados y dificultad técnica

Roberto Díaz del Castillo Nader

Roberto Díaz del Castillo Nader MD FACC FSIAC[a], José Joaquín Cuenca Castillo MD[b] y Sonia María Rosero[c]

Sentimos enormemente comunicar que esta es la última contribución científica del maestro Roberto Díaz del Castillo, recientemente fallecido.
La familia de JACC en Español despide a un gran colega, despide a un amigo.
Expresamos nuestro dolor y damos nuestro más sentido pésame a toda su familia.

En la actualidad es generalmente aceptado que la revascularización arterial "extendida" del árbol coronario izquierdo debe considerase la técnica de elección (1-6) (CABG). Los objetivos de cualquier terapia médica o intervencionista van dirigidos a incrementar la supervivencia de nuestros pacientes y a mejorar su calidad de vida, determinada en gran medida por la eliminación o reducción de nuevos eventos relacionados con la patología de base. En una sociedad culturalmente impregnada por la inmediatez y el "cortoplacismo", resulta difícil aplicar una máxima terapéutica básica: *"El primer tratamiento para un proceso, más si es una intervención, debe ser el mejor y más duradero posible, pues segundas oportunidades, tras otras opciones, no obtendrán el mismo resultado"*.

La fortaleza de la cirugía coronaria (CABG) son sus resultados a largo plazo. Esto nos obliga a desarrollar, de entre las diversas técnicas quirúrgicas, aquellas que manteniendo este objetivo minimicen las complicaciones precoces. Es precisamente en esta necesidad dual donde radica el problema que abordamos.

Recientemente, Samadashvili et al (7), escriben en JACC un artículo sobre el uso de múltiples injertos arteriales (MIA) comparándolo con un solo injerto (SIA) en enfermedad coronaria multivaso. Este estudio, tras 10 años de seguimiento, no ha encontrado diferencias entre ambas técnicas a 1 año, pero a 7 años tienen una menor mortalidad los que utilizaron múltiples injertos arteriales. Es importante subrayar, que el número de pacientes es grande, más de 60 mil, seguimiento promedio 6,5 años, gran variedad de cirujanos y centros quirúrgicos. Se incluyeron en el estudio 63.402 pacientes intervenidos de CABG aislada en un periodo de 10 años (2004-2015), en los 42 hospitales del CSRS. De ellos, 50.773 (80%) recibieron SIA y 12.629 (20%) recibieron MIA. Mediante "propensity score" se encontraron 10.828 pares de pacientes que fueron analizados. La experiencia técnica de los 246 cirujanos incluidos en el estudio queda reflejada en los siguientes datos: mediana de 26,8 (RIC 9,5 – 46) procedimientos SIA por cirujano/año, mediana de 4,9 (RIC 2 – 12,5) procedimientos MIA por cirujano/año.

A 1 año no hubo diferencias en mortalidad ni en el evento combinado entre ambos grupos. A 7 años de seguimiento los pacientes con MIA tenían menor mortalidad (12.7% vs. 14.3% IC: 0.79 - 0.93), menor necesidad de nueva revascularización (11.7% vs. 14.6% IC: 0.74-0.87), y menor evento combinado (20.2% vs. 22.8% IC: 0.83 - 0.93), que los pacientes con SIA. Los subgrupos con MIA que a 7 años no presentaban menor mortalidad, respecto a SIA, fueron los intervenidos sin circulación extra-

[a]Clínica de Los Remedios, Clínica Rey David, Cali-Colombia; [b]Hospital Universitario de La Coruña, La Coruña-España; [c]Universidad de Nariño, Pasto-Colombia

corpórea (CEC), los mayores de 70 años, los que presentaban disfunción renal, infarto agudo de miocardio reciente y pacientes con enfermedad de 2 vasos, siendo uno de ellos la arteria coronaria derecha.

El trabajo concluye que a 7 años de seguimiento los pacientes intervenidos con MIA tienen menor mortalidad, menor necesidad de nueva revascularización y menor evento combinado (muerte, IAM y ACV) que los que recibieron SIA. Entre los pacientes con MIA, la mortalidad es más baja en los intervenidos en centro con experiencia y por cirujanos más expertos; también cirugía con o sin bomba de CEC, edad del paciente y su condición clínica general, son algunas de las consideraciones a tener en cuenta en el resultado. El tema se presta a controversia, si se compara con lo publicado por otros autores sobre el tema, como la serie reciente de centros con gran experiencia como la Universidad de Melburne (8), el estudio ART (9), el estudio en marcha ROMA (MIA con BIMA o AMI+Radial vs SIMA+Safena), el metaanálisis de Mario Gaudino et al (10-11).

Otro dilema es extender la revascularización arterial con arteria mamaria interna bilateral (BIMA), o usar arteria radial y arteria mamaria interna (RA-IMA). Existe numerosa evidencia científica tanto de que la disección "esqueletonizada" de la IMA disminuye las complicaciones esternales (12-18) y buenos resultados clínicos de RA-IMA19. Las guías de práctica clínica americanas y europeas (7, 20-21), insisten en la recomendación de extender la revascularización arterial, bien con BIMA o AMI + Radial, en "pacientes apropiados", concepto que va en el mismo sentido de lo propuesto en el artículo de Samadashvili et al (7).

Consideramos que es irrenunciable para todo cirujano cardíaco con interés en cirugía coronaria, la extensión de la revascularización arterial y debe formarse técnicamente para ello; así mismo, que resulta impostergable para la prestación de un servicio quirúrgico completo, disponer de al menos un cirujano entrenado en revascularización arterial extendida, sin CEC y sin manipulación de la aorta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pick AW, OrszulaK TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal Mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. Ann Thorac Surg 1997;64:599-605.

2. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral Internal Thoracic Artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. Circulation 1998;98:II- 1-II-6.

3. Lytle BW, Blackstone, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:855-72.

4. Sauvage LR, Wu H, Kowalsky TE. Healing basis and surgical techniques for complete revascularization of the left ventricle using only the internal mammary arteries. Ann Thorac Surg 1986;42:449-465.

5. Tector AJ, Kress DC, Downey FX, Schmahl TM. Complete revascularization with internal thoracic artery grafts. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1996;8:29-41.

6. Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, Kress DC, Downey FX. Total revascularization with T-graft. Ann Thorac Surg 1994;57:33-39.

7. Samadashvili Z, Sundt TM, Wechsler A, et al. Multiple versus single arterial coronary bypass graft surgery for multivessel disease. J Am Coll Cardiol 2019;74:1275-85.

8. Royse A, Brennan A, Ou-Young J et al. 21-Year Survival of Left Internal Mammary Artery- Radial Artery Y graft. J Am Coll Cardiol 2018;72:1332-40.

9. Taggart D, Benedetto U, Gerry S et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 years. N Engl J Med 2019;380:437-46.

10. Gaudino M, Bakaeen F, Benedetto U et al. Use rate and outcomes in bilateral internal thoracic artery grafting: Insights from a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7:1-27.

11. Gaudino M, Rahouma M, Abouarab A, et al. Meta-Analysis comparing Outcomes of Drug Eluting Stents versus Single and Multi-Arterial Coronary Artery Bypass Grafting. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.005

12. Parish MA, Asai T, Grossi EA, Esposito R, Galloway AC, Colvin SB et al. The effects of different techniques of internal mammary artery harvesting on sternal blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:1303-7.

13. De Jesus RA, Acland RD. Anatomic study of the collatral blood supply of the sternum. Ann Thorac Surg 1995;59:163-8.

14. Choi JB, Lee Sy. Skeletonized and pedicle internal thoracic artery grafts: effect on free flow during bypass. Ann Thorac Surg 1996;61:909-13.

15. Cunningham JM, Gharavi MA, Fardin R, Meek RA. Considerations in the skeletonization technique of internal thoracic artery dissection. Ann Thorac Surg 1992;54:947-51.

16. Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, Dewitt PL, Larsen PB, Kurlansky PA et al. Seventeen- years experience with bilateral internal mammary artery grafts. Ann Thorac Surg 1990;49:195-201.

17. Calafiore AM, Vitolla G, Iaco AL, Fino C, Di Giammarco G, Marchesani F et al. Bilateral internal mammary artery grafting: midterm results of pedicle versus skeletonized conduits. Ann Thorac Surg 1999;67:1637-42.

18. Gurevitch J, Paz J, Shapira I, Matsa M, Kramer A, Pevni D et al. Routine use of bilateral skeletonized internal mammary arteries for myocardial revascularization. Ann Thorac Surg 1999;68:406-12.

19. Schwann T, Habib R, Wallace A, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery versus Radial artery Multi-arterial bypass grafting: a report from the STS database. Eur J Cardio-Thoracic Surgery 2019;56:926-934.

20. Aldea GS, Bakaeen FG, Pal J, et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2016;101:801-9.

21. Neuman FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart Journal 2019;40:87-165.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 74, NO. 14, 2019
© 2019 LOS AUTORES. PUBLICADO POR ELSEVIER EN NOMBRE DE
LA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. ESTE ES UN ARTÍCULO
DE ACCESO ABIERTO (OPEN ACCESS) QUE SE PUBLICA BAJO
LA LICENCIA CC BY-NC-ND (HTTP://CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY-NC-ND/4.0).

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE *JACC*

Enfermedad renal crónica y enfermedad arterial coronaria

Revisión de actualización de *JACC*

Mark J. Sarnak, MD, MS,[a] Kerstin Amann, MD,[b] Sripal Bangalore, MD, MHA,[c] João L. Cavalcante, MD,[d] David M. Charytan, MD, MSc,[e] Jonathan C. Craig, PHD,[f] John S. Gill, MD, MS,[g] Mark A. Hlatky, MD,[h] Alan G. Jardine, MD,[i] Ulf Landmesser, MD,[j] L. Kristin Newby, MD, MHS,[k] Charles A. Herzog, MD,[l,m] Michael Cheung, MA,[n] David C. Wheeler, MD,[o] Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD,[p] Thomas H. Marwick, MBBS, PHD, MPH,[q] en nombre de los participantes en la conferencia*

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria (EC). A la vez que tienen una alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales para la EC, como la diabetes y la hipertensión, las personas con ERC están expuestas también a otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular distintos de los tradicionales y ligados a la uremia, como son la inflamación, el estrés oxidativo y las anomalías del metabolismo del calcio y el fósforo. La ERC y la enfermedad renal terminal no solo aumentan el riesgo de EC, sino que modifican también su forma de presentación clínica y los síntomas cardinales de la enfermedad. El manejo de la EC es complejo en los pacientes con ERC, debido a su probabilidad de presentar comorbilidades y posibles efectos secundarios durante las intervenciones. Este resumen de la conferencia sobre controversias en la EC y la ERC de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (incluida la enfermedad renal terminal y los pacientes trasplantados) pretende mejorar el conocimiento sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EC en la ERC, así como identificar las lagunas existentes en el conocimiento, las áreas de controversia y las prioridades para la investigación. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1823–38) © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la *American College of Cardiology Foundation*. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0).

De la [a]Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; [b]Department of Nephropathology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Alemania; [c]Division of Cardiology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; [d]Minneapolis Heart Institute, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; [e]Division of Nephrology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; [f]College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaida, South Australia, Australia; [g]Division of Nephrology, St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; [h]Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; [i]Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; [j]Department of Cardiology, Charité Universitätsmedizin, Berlín, Alemania; [k]Division of Cardiology, Department of Medicine and Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; [l]Division of Cardiology, Department of Medicine, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; [m]Chronic Disease Research Group, Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; [n]Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Bruselas, Bélgica; [o]University College London, Londres, Reino Unido; [p]Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos; y el [q]Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia. *En el apéndice *online* se enumeran los demás participantes en la conferencia. La conferencia fue patrocinada por *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* y contó con una financiación parcial por subvenciones de formación no condicionadas de Akebia Therapeutics, Amgen, Boehringer Ingelheim, Corvidia, Daiichi-Sankyo, Fresenius Medical Care, Kyowa Kirin y Suntop Healthcare Corp. El Dr. Sarnak ha formado parte del comité directivo de Akebia; ha recibido pagos por consultoría a su centro de Akebia; ha formado parte del consejo asesor de Bayer. El Dr. Bangalore ha recibido subvenciones por consultoría o asesoría de Abbott Vascular, Amgen, Biotronik, Pfizer y Reata. El Dr. Cavalcante ha tenido relaciones de consultoría con Abbott Vascular y Boston Scientific; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Medtronic y Siemens. El Dr. Charytan ha tenido

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

ISSN 0735-1097 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

SCA = síndrome coronario agudo
LRA = lesión renal aguda
IAM = infarto agudo de miocardio
CABG = cirugía de bypass arterial coronario
EC = enfermedad coronaria
ERC = enfermedad renal crónica
angio-TAC = angiografía por tomografía computarizada
cTn = troponina cardiaca
ECV = enfermedad cardiovascular
FGe = filtración glomerular estimada
ERT = enfermedad renal terminal
FG = filtración glomerular
KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
HVI = hipertrofia ventricular izquierda
ICP = intervención coronaria percutánea
SPECT = tomografía de emisión fotónica única (SPECT)
IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST
TnI = troponina I
TnT = troponina T

En esta revisión se resume la conferencia de controversias de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre enfermedad coronaria (EC) y enfermedad renal crónica (ERC) (incluida la enfermedad renal terminal [ERT] y los pacientes trasplantados) y se pretende mejorar el conocimiento sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EC en la ERC, así como identificar las lagunas existentes en el conocimiento, las áreas de controversia y las prioridades para la investigación.

PUNTOS CLAVE

- La ERC se asocia a un riesgo muy elevado de EC. El manejo de la EC es complejo en los pacientes con ERC, debido a las comorbilidades y los posibles efectos secundarios aparecidos durante las intervenciones.
- Existen pocos ensayos relativos a la EC que se centren en pacientes con ERC, en especial en los que tienen una ERC avanzada.
- Son necesarios nuevos estudios prospectivos centrados en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la EC en la ERC.

EPIDEMIOLOGÍA, FORMA DE PRESENTACIÓN Y PREDICCIÓN DEL RIESGO

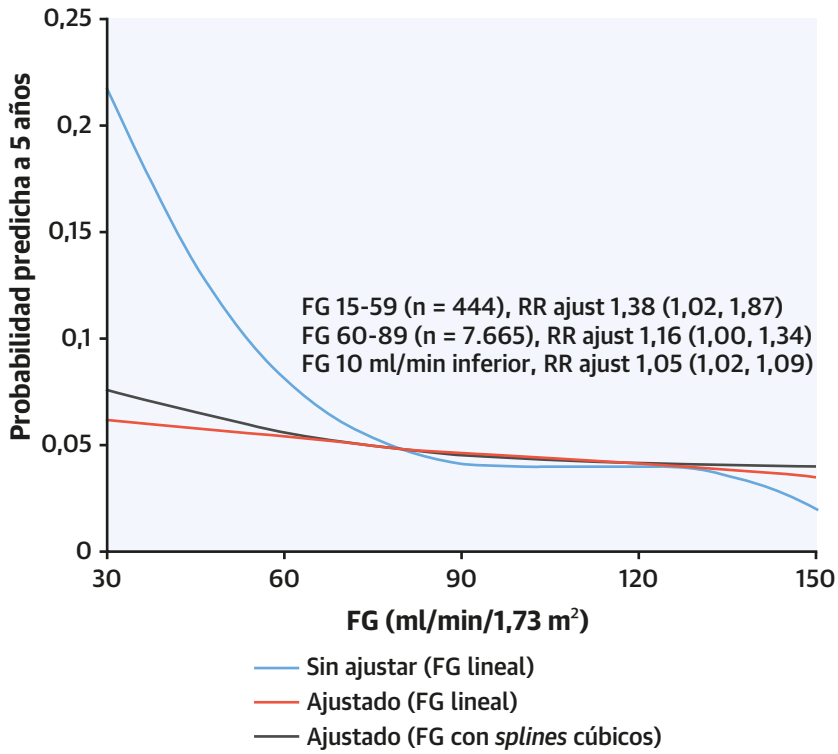
EPIDEMIOLOGÍA. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC. Incluso tras un ajuste respecto a los factores de riesgo conocidos de EC, como la diabetes y la hipertensión, el riesgo de mortalidad aumenta progresivamente con el agravamiento de la ERC (1, 2). Cuando la filtración glomerular (FG) se reduce por debajo de ~60 a 75 ml/min/1,73 m^2, la probabilidad de presentar una EC aumenta de manera lineal (**figura 1**) (1, 3), y los pacientes con una ERC en estadio G3a a G4 (15-60 ml/min/1,73 m^2) tienen un riesgo de mortalidad de aproximadamente el doble y el triple, respectivamente, que el de los pacientes sin ERC.

FORMA DE PRESENTACIÓN. La ERC y la ERT modifican la forma de presentación clínica y los síntomas cardinales de la EC. Es frecuente una forma de presentación "oligosintomática"; tan solo un 44% de los pacientes con ERC en estadio G3a o superior que presentan un infarto agudo de miocardio (IAM) refieren dolor en el tórax, el brazo, el hombro o el cuello, en comparación con el 72% de los pacientes que tienen una función renal conservada, pero en cambio es más frecuente que presenten disnea (4). De igual modo, en un 44% de los casos de IAM en pacientes dializados, la forma de presentación se caracteriza por dolor torácico, en comparación con el 68% en los pacientes no dializados (5). Así pues, la identificación de la ERC requiere apreciar que los síndromes coronarios se manifiestan de manera atípica, y es crucial mantener un alto grado de sospecha respecto a equivalentes anginosos como la dificultad respiratoria o la fatiga. Una capacidad funcional baja, que es frecuente en los pacientes con ERT, puede limitar aún más la expresión de la angina de pecho. Por último, la hipotensión intradialítica y el aturdimiento (stunning) de miocardio son síndromes específicos de la hemodiálisis que se asocian a la mortalidad y se dan de manera específica en los pacientes dializados (6, 7).

relaciones de consultoría con Allena, Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Fresenius, Janssen, Medtronic/Corvidien, Merck, Novo Nordisk y Zoll Medical; ha recibido honorarios de Fresenius; y ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic y de los National Institutes of Health (HNI). El Dr. Hlatky ha actuado como validador de eventos clínicos para Tricida. El Dr. Landmesser ha recibido honorarios de Amgen, Bayer, The Medicines Company y Sanofi. La Dra. Newby ha recibido pagos por consultoría de Biokier y Roche Diagnostics; ha formado parte de consejos asesores de Metanomics y Ortho Clinical Diagnostics; y ha recibido subvenciones de investigación pagadas a su centro de Amylin y Boehringer Ingelheim. El Dr. Herzog ha recibido pagos por consultoría de AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Corvidia, DiaMedica, FibroGen, Janssen, Oxford University, OxThera, Pfizer y Relypsa; posee acciones de Boston Scientific, General Electric, Johnson & Johnson y Merck; ha recibido subvenciones de investigación de Amgen, Bristol-Myers Squibb, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute/NIH, Relypsa y la University of British Columbia; ha recibido honorarios del American College of Cardiology; y ha recibido pagos por derechos de autor de UpToDate. El Dr. Wheeler ha recibido pagos por consultoría de Amgen, AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Janssen, Napp/Mundipharma y Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; y ha recibido honorarios de Astellas, Boehringer Ingelheim, Janssen, Mitsubishi Tanabe, Ono Pharmaceutical y Pharmacosmos. El Dr. Winkelmayer ha recibido pagos por consultoría y honorarios de Akebia/Otsuka, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichii-Sankyo, Relypsa y Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. El Dr. Marwick ha recibido subvenciones de investigación de GE Medical Systems. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Steven Weisbord, MD, MSc, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo.

Original recibido el 23 de abril de 2019; original revisado recibido el 26 de julio de 2019, aceptado el 16 de agosto de 2019.

FIGURA 1 **Probabilidad de presentar una ECVA en el estudio ARIC**



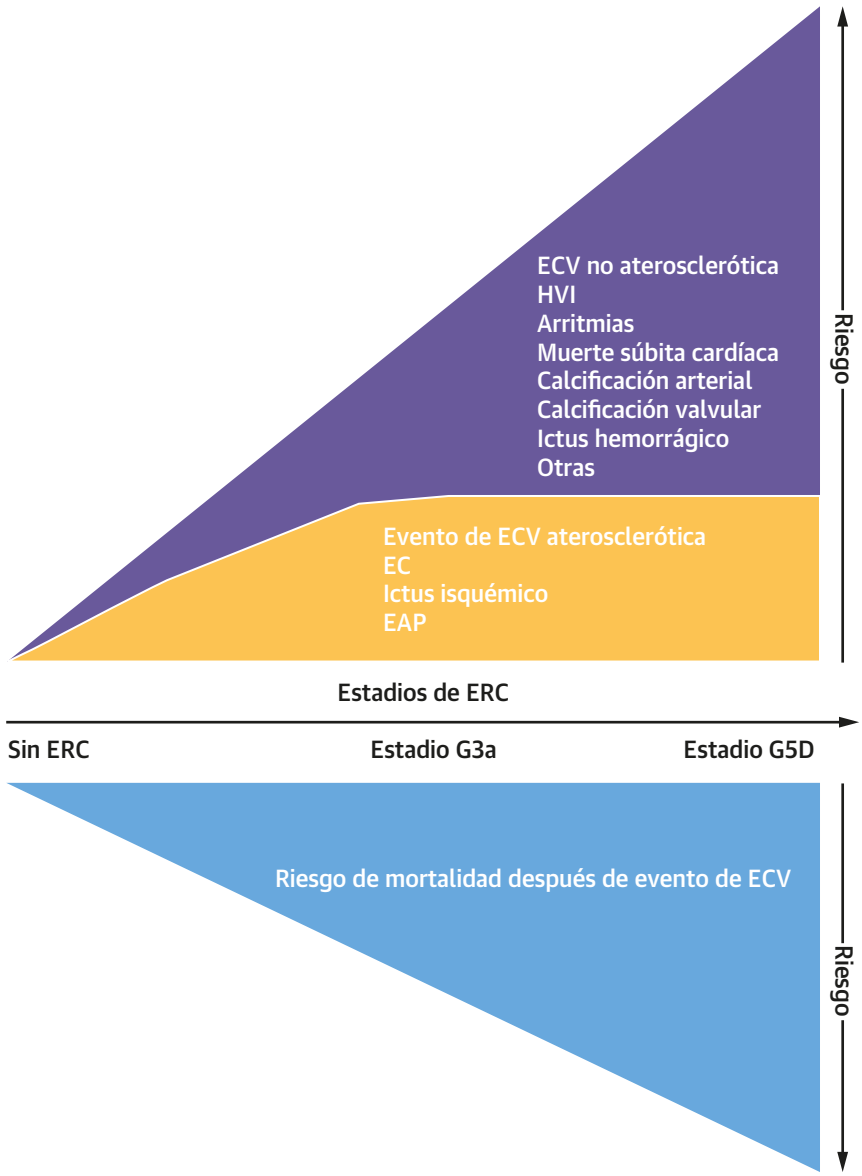
Probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*). Reproducido con permiso de Manjunath *et al*. (3). ajust = ajustada; FG = filtración glomerular; RR = razón de riesgos.

Además, en los pacientes con ERC es más probable que se produzca un infarto y no una angina de esfuerzo estable, como manifestación clínica inicial de la EC (8), y también es más probable que haya un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST que un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (9). Estas formas de presentación sin IAMCEST pueden reflejar una discrepancia entre aporte y demanda, un preacondicionamiento isquémico, la formación de vasos sanguíneos colaterales y tal vez una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que modifica los signos electrocardiográficos. Además, es posible que haya menor ruptura de la placa con un trombo oclusivo superpuesto. La muerte súbita es especialmente frecuente en la ERT, debido tal vez a que los cambios de volumen, electrólitos y concentraciones de fármacos pueden desencadenar arritmias en los pacientes con una enfermedad miocárdica (HVI e insuficiencia cardiaca). A medida que disminuye la FG, los eventos no ateroscleróticos pasan a ser un porcentaje superior de los eventos de ECV (**ilustración central**) (10). El riesgo de muerte súbita y el de insuficiencia cardiaca se atenúan después de un trasplante renal, con la consiguiente mejora del estado metabólico, la reversión de la uremia y el restablecimiento de un equilibrio hídrico normal.

PREDICCIÓN DE LA EC. Las evaluaciones del riesgo (por ejemplo, ecuaciones de cohortes agrupadas) que aportan información para la toma de decisiones sobre la prevención de la EC se basan en estudios de población (11). Sin embargo, los pacientes con ERC ilustran las dificultades que comporta la evaluación del riesgo a partir de datos poblacionales, ya que los riesgos predichos están muy por debajo del riesgo observado y la capacidad de discriminación del modelo es baja. Lamentablemente, esta infravaloración no es uniforme, por lo que el recalibrado de las ecuaciones de cohortes agrupadas no basta para resolver las inexactitudes existentes en la estratificación del riesgo en la ERC (**figura 2**) (12). Sin embargo, la calibración y discriminación de la predicción del riesgo puede mejorarse añadiendo las variables específicas renales de filtración glomerular estimada (FGe) y albuminuria (13). Aunque las guías clínicas ordinarias reconocen la ERC como un "factor modificador" a tener en cuenta en el uso de las ecuaciones de riesgo estándar (14), no incorporan formalmente variables específicas renales, a pesar de que la FGe es un parámetro fácilmente accesible.

El empleo de marcadores de riesgo adicionales puede ser útil para perfeccionar las estimaciones del riesgo de ECV aterosclerótica cuando la comparación de beneficios

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Cambios en el riesgo de enfermedad cardiovascular durante la progresión de la enfermedad renal crónica**



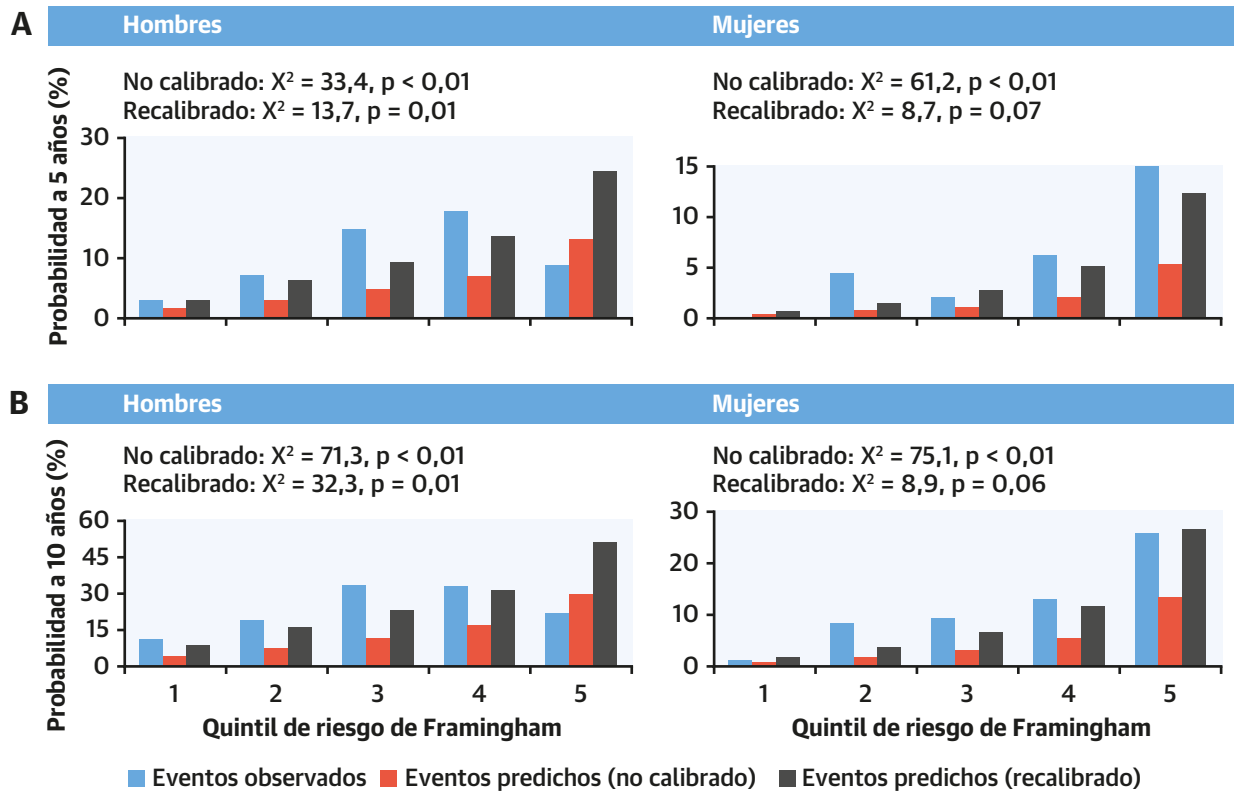
Sarnak, M.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(14):1823-38.

Eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) **(triángulo superior)**; contribución de la ECV aterosclerótica **(amarillo)**; la ECV no aterosclerótica **(púrpura)** y riesgo de letalidad tras un evento de ECV **(azul)**. Reproducido con permiso de Wanner *et al.* (10). EC = enfermedad coronaria; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

y riesgos es incierta (14). La calcificación arterial coronaria puede facilitar la toma de decisiones sobre prevención primaria en la población general (14). La calcificación coronaria tiene una prevalencia elevada en los pacientes con ERC y, aunque es probable que su valor pronóstico sea similar al que tiene en la población general, la progresión de la calcificación coronaria es más rápida cuando se agrava la ERC (15). De igual modo, la importancia pronóstica de diversos biomarcadores circulantes, como la proteína C reactiva, la troponina cardiaca y los péptidos natriuréticos (16), puede ser similar a la que tienen en la población general. Sin embargo, queda por determinar si la incorporación de esos marcadores a la asistencia clínica tendrá algún efecto en los resultados.

Aunque un cierto ajuste puede mejorar el rendimiento de los métodos estándares de evaluación del riesgo

FIGURA 2 **Instrumento de predicción de Framingham en la ERC: Riesgo predicho y real de eventos cardiacos a 5 y 10 años**



Presentación gráfica del riesgo real a 5 años **(A)** y 10 años **(B)** de eventos cardíacos en hombres y mujeres con enfermedad renal crónica (ERC), junto con el riesgo predicho, con y sin recalibrado para las tasas de eventos superiores en la ERC, estratificado por quintiles del riesgo de Framingham predicho. Reproducido con permiso de Weiner *et al.* (12).

cardiaco en la ERC en un estadio inicial, los métodos estándares de predicción del riesgo dan malos resultados en los pacientes con una ERT (17). La ERT parece modificar los efectos de los factores de riesgo estándares (hipercolesterolemia, presión arterial y glucosa elevada), y el aumento de las tasas de muerte súbita y de insuficiencia cardiaca no es captado por los métodos estándares de valoración del riesgo. Es posible que sean necesarios modelos de riesgo CV completamente nuevos en la ERT.

La ecuación de riesgo de Framingham infravalora el riesgo en los pacientes trasplantados renales y las ecuaciones modificadas no han sido suficientemente validadas en esta población (18). En la **tabla 1** se indica la investigación adicional que es necesaria en los campos de la epidemiología, la forma de presentación y la predicción del riesgo.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA. Debe diferenciarse la evaluación regular del riesgo de ECV aterosclerótica de los métodos de detección sistemática de la EC asintomática. Dado que no hay evidencias que respalden la eficacia de la revascularización coronaria preventiva para reducir el riesgo de muerte o IM en los pacientes asintomáticos, el examen de detección sistemática de una EC subyacente carece de fundamento o de evidencia que lo sustente, ni siquiera en pacientes asintomáticos con riesgo (19). Sin embargo, como se ha señalado, sí hay un fundamento para el examen de detección sistemática en los pacientes candidatos a un trasplante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

PREVALENCIA DE LAS ANOMALÍAS ANATOMOPATOLÓGICAS CUANDO SE REDUCE LA FG. A medida que se reduce la FG, se observa un aumento de la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la EC, en paralelo con el de la prevalencia de la enfermedad coronaria de vasos grandes, la arteriosclerosis, la enfermedad microvascular, la HVI y la fibrosis miocárdica. Las anomalías cardiovasculares que se observan en la ERC se asocian a factores de riesgo de ECV relacionados con la ERC tradicionales (por ejemplo, diabetes e hipertensión) y distintos de los tradicionales (por ejemplo, anomalías de minerales y osteopatía, anemia, inflamación y estrés oxidativo), así como a factores relacionados con la diálisis (tipo y frecuencia de diálisis y composición del líquido de diálisis). La calcificación vascular aumenta también cuando se re-

TABLA 1 Investigación necesaria respecto a la ERC y la EC

Epidemiología
Cohortes de base poblacional de pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados (por ejemplo, CRIC) y estadios iniciales (por ejemplo, población del Kaiser y otras poblaciones generales) para estudiar los resultados cardiovasculares longitudinalmente.
Estandarización de los parámetros de valoración clínicos (en especial en relación con parámetros de valoración compuestos) y distinción entre los criterios de valoración que pueden deberse a mecanismos diferentes (por ejemplo, ateroscleróticos frente a arrítmicos frente a insuficiencia cardiaca) en futuras cohortes clínicas y ensayos clínicos.
Frecuencia de la muerte súbita como forma de presentación inicial de la EC en la ERC y mecanismos que actúan en los pacientes con ERC (arrítmico primario frente a isquémico frente a otros).
Prevalencia de la EC en pacientes con inicio de diálisis en los exámenes de coronariografía o angio-TAC.
Forma de presentación
Estudios para evaluar la fisiopatología que subyace en los diferentes signos electrocardiográficos y síntomas clínicos de la isquemia en la ERC.
Estudios para evaluar la exactitud diagnóstica de los parámetros de medición electrocardiográfica estándares de la isquemia en el contexto de la ERC.
Investigación sobre la etiología de la hipotensión intradialítica y sobre si esta debe considerarse o no un equivalente anginoso.
Otros estudios del mecanismo de acción del aturdimiento del miocardio y su relación con la EC.
Predicción
Estudios para adaptar los predictores de riesgo de ECVA ampliamente aceptados a la población de pacientes con ERC.
Adición de términos específicos de la ERC como los de FGe y el CAC, en función de los datos de pacientes individuales en cohortes generalizables amplias.
Evaluación de la necesidad de un reajuste de los modelos basados en la alteración de las relaciones de los factores de riesgo convencionales con el riesgo de ECVA en la ERC.
Evaluación de la utilidad de nuevos marcadores del riesgo para mejorar la predicción (por ejemplo, calcificación coronaria, cTnT, BNP, troponinas y marcadores del metabolismo del Ca/P).
Desarrollo y validación de puntuaciones de predicción del riesgo de ECV específicas para los pacientes con ERT, incluidas las puntuaciones potencialmente específicas para categorías principales de criterios de valoración, como la IC, la muerte súbita cardíaca y el IM.
Desarrollo y validación de ecuaciones de riesgo en la población de pacientes postrasplante renal.
Anatomía patológica/Fisiopatología
Otros estudios de autopsia para evaluar la anatomía patológica de la EC en pacientes con ERC y/o ERT.
Frecuencia de la erosión o la ruptura de la placa en todo el espectro de la ERC.
Estudios para evaluar la asociación de la calcificación y de sus subtipos con el riesgo de erosión frente al riesgo de ruptura de la placa.
Mecanismos de la muerte súbita en los pacientes con ERT (arrítmicos primarios frente a isquémicos frente a otros).
Papel de los factores asociados a la diálisis, como la modalidad de diálisis (HD frente a DP) y las diferentes formas de HD (frecuente, HDI, nocturna) en la anatomía patológica de la EC.
Ensayos centrados en la inflamación (y la senescencia) en la ERC para prevenir la calcificación.
Ensayos destinados a reducir la calcificación y su asociación con los resultados clínicos.
Estudios de observación para evaluar el efecto del trasplante renal en la anatomía patológica de la EC.
Pacientes trasplantados renales
Estudios de observación y ensayos clínicos para determinar si deben realizarse o no exámenes de detección de la EC en los receptores de trasplantes. Y de ser así, ¿en qué pacientes y con qué frecuencia?
Estudios de observación y ensayos clínicos para determinar si las estrategias de detección deben ser diferentes en el trasplante de donante fallecido y en el de donante vivo.
Elaboración de estrategias destinadas a atenuar el riesgo de eventos de EC en el postoperatorio de un trasplante renal.
Evaluación de los factores de riesgo y elaboración de ecuaciones de riesgo para el IM posoperatorio después de un trasplante de riñón.
Estudios de observación para evaluar los factores de riesgo para la aparición de una EC después del trasplante.
Ecuaciones de predicción para la aparición de la EC después de un trasplante.
Ensayos clínicos de tratamientos ya aceptados (por ejemplo, objetivos de presión arterial y fármacos para alcanzarlos, tratamientos hipolipemiantes, betabloqueantes) y tratamientos nuevos para prevenir y tratar la EC en los pacientes con un trasplante renal.

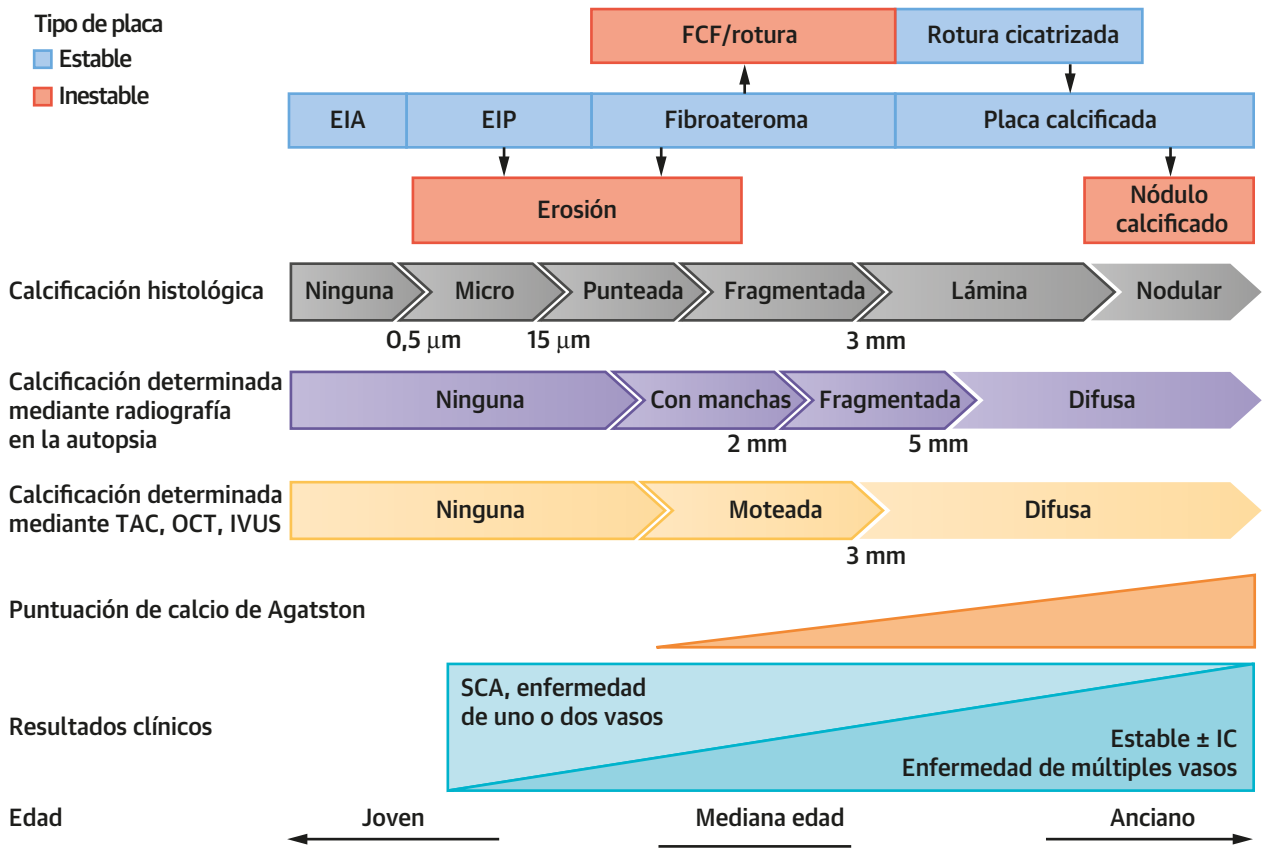
CAC = cociente albúmina-creatinina; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; BNP = péptido natriurético tipo B; EC = enfermedad coronaria; ERC = enfermedad renal crónica; CRIC = *Chronic Renal Insufficiency Cohort*; angio-TAC = angiografía de tomografía computarizada; cTnT = troponina cardiaca T; ECV = enfermedad cardiovascular; ECG = electrocardiograma; FGe = filtración glomerular estimada; ERT = enfermedad renal terminal; HD = hemodiálisis; IC = insuficiencia cardiaca; HDI = hemodiálisis intermitente; IM = infarto de miocardio; DP = diálisis peritoneal.

duce la FG y ello se asocia a la mortalidad en la ERT; la calcificación de la subíntima y la media de los grandes vasos se asocian a la mortalidad por cualquier causa y a la mortalidad de causa cardiovascular (20).

ANATOMÍA PATOLÓGICA. Los estudios de autopsias (21-23) han mostrado la presencia de placas de aterosclerosis avanzadas y una mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas calcificadas en la ERC en comparación con los pacientes sin ERC; sin embargo, parece haber una calcificación tan solo limitada de la media en las arterias coronarias de los pacientes con ERC (24). Otros estudios han mostrado la presencia de mayor inflamación en las placas coronarias en la ERC en comparación con lo que se observa en los casos de control sin patología renal (25).

Los estudios anatomopatológicos y radiológicos realizados en la población general han sugerido que la calcificación de las coronarias puede ser "micro" o "macro" (**figura 3**) (26). La microcalcificación se produce principalmente en pacientes más jóvenes y se asocia en especial a la inflamación y la inestabilidad de la placa que conducen a los síndromes coronarios agudos (SCA). En cambio, las macrocalcificaciones tienden a producirse en pacientes de mayor edad con una EC más estable y una EC de múltiples vasos. No está del todo claro de qué forma modifica la ERC este paradigma aunque, como se ha mencionado, las placas calcificadas y más avanzadas tienen una prevalencia elevada en la ERC. Mientras que la aterosclerosis en la fase inicial de la ERC se debe principalmente a los factores de riesgo tradicionales para la EC, los factores de riesgo no tradicionales desempeñan un papel predominante a medida que se reduce la FG y dan lugar a lesiones fibrocalcificadas. La modificación de las lipoproteínas (por ejemplo, carbamilación de lipoproteínas de baja densidad, disfunción de lipoproteínas de alta

FIGURA 3 CAC según el tipo de placa, la histología y las evaluaciones radiográficas invasivas y no invasivas



Calcificación arterial coronaria (CAC) según el tipo de placa (estable o inestable), la histología y la evaluación radiográfica no invasiva (tomografía computarizada [TAC], puntuación de Agatston) o invasiva (tomografía de coherencia óptica [OCT], ecografía intravascular [IVUS]). Reproducido con permiso de Mori *et al.* (26). SCA = síndrome coronario agudo; EIA = engrosamiento de la íntima adaptativo; IC = insuficiencia cardiaca; EIP = engrosamiento de la íntima patológico; FCF = fibroateroma de cubierta fina.

densidad) en la ERC contribuye probablemente a producir una progresión acelerada de la EC, y entre los factores de riesgo para la calcificación se encuentran la inflamación, la senescencia, los factores mecánicos (por ejemplo, fuerzas de cizalladura, fatiga de la elastina) y posiblemente la acumulación de metabolitos dependientes del microbioma, como el N-óxido de trimetilamina.

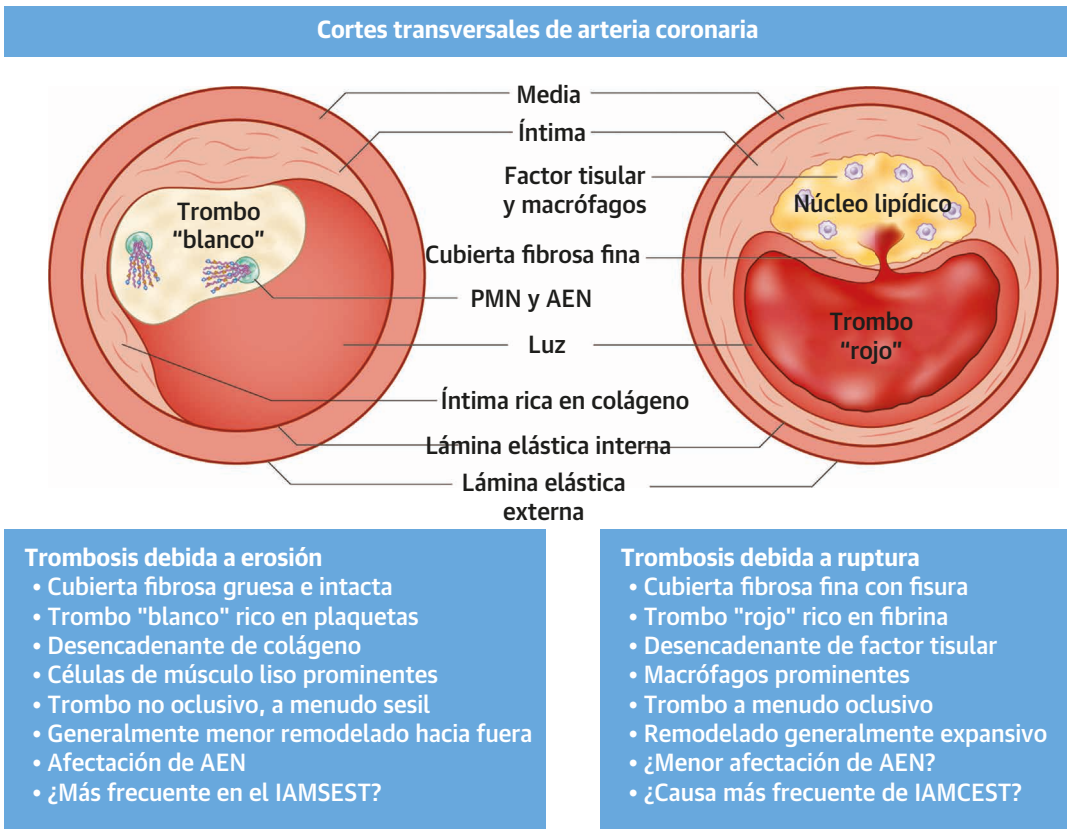
SCA. Tanto la ruptura como la erosión superficial de la placa dan lugar a un SCA (**figura 4**) (27), pero no está claro de qué modo la presencia de una ERC influye en cada una de esas anomalías, y es probable que sus causas y tratamientos sean diferentes.

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE ESTRÉS. En el paciente sintomático o en el paciente candidato a un trasplante asintomático, las pruebas de estrés funcionales y las técnicas de diagnóstico por la imagen coronarias no invasivas se emplean para cuantificar la carga de aterosclerosis, evaluar el pronóstico y estratificar el riesgo de los individuos para una revascularización coronaria o la optimización del tratamiento médico. Estas pruebas se utilizan más ampliamente en los individuos con una ERC avanzada que en los que tienen una función renal conservada (28). Sin embargo, hay posibles distinciones importantes por lo que respecta al uso de estas modalidades diagnósticas en el contexto de una ERC respecto a su uso en pacientes con una función renal conservada.

Predicción de la EC anatómica. Las pruebas de esfuerzo y los métodos de diagnóstico por la imagen de perfusión farmacológica tienen una menor exactitud para la detección de la EC en la ERC, con una tasa más elevada de resultados tanto falsos negativos como falsos positivos (29, 30). En los pacientes candidatos a un trasplante renal, tanto la gammagrafía de perfusión miocárdica como la ecocardiografía de estrés con dobutamina muestran una exactitud tan solo moderada para detectar la aterosclerosis obstructiva (**figura 5**) (30).

FIGURA 4 SCA; ruptura frente a erosión superficial de la placa

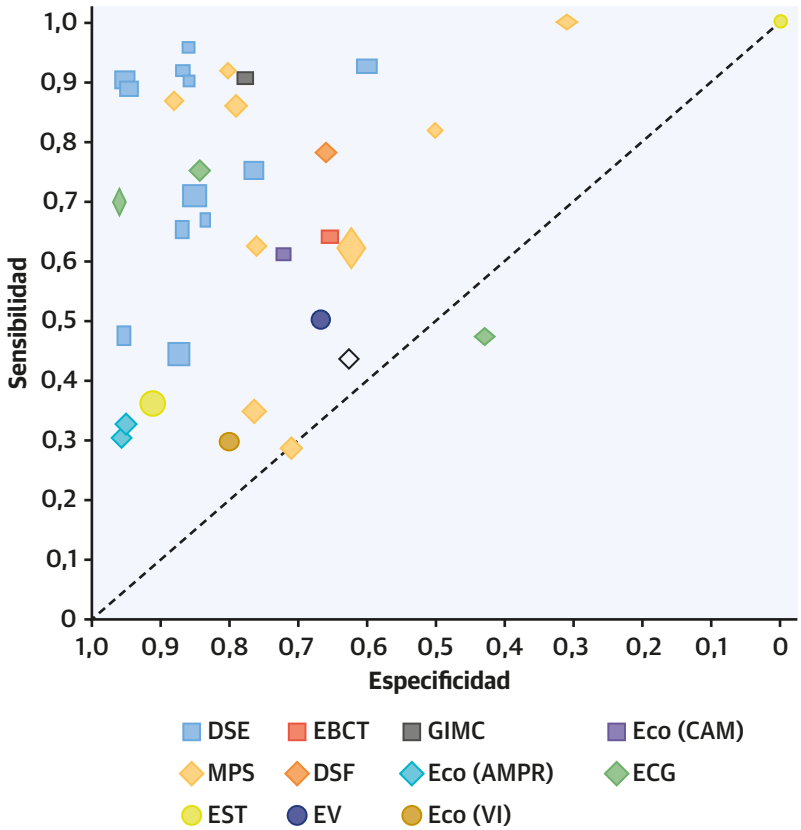


El corte transversal de la arteria coronaria muestra una trombosis debida a erosión (izquierda) y a ruptura (derecha). Reproducido con permiso de Libby *et al.* (27). SCA = síndrome coronario agudo; AEN = atrapamiento extracelular de neutrófilos; PMN = leucocitos polimorfonucleares; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Hay varias advertencias que es preciso tener en cuenta para el uso de las pruebas funcionales en la ERC. La prueba de esfuerzo se ve limitada a menudo por la incapacidad de llegar a una carga de trabajo diagnóstica en los pacientes con ERC (31). En segundo lugar, las pruebas de esfuerzo en la población con ERC se ven limitadas a menudo por las anomalías electrocardiográficas existentes en la situación inicial (por ejemplo, HVI) que podrían dificultar la detección de cambios en el segmento ST durante el ejercicio. En tercer lugar, la mayor parte de los datos existentes proceden de estudios de pacientes candidatos a un trasplante y no está claro hasta qué punto estos datos pueden generalizarse a los pacientes en diálisis o los que no son candidatos a un trasplante, que es probable que tengan más comorbilidades, una menor capacidad funcional y una mayor carga de aterosclerosis. Por último, la prevalencia de las lesiones obstructivas aumenta a medida que se reduce la FGe (23). Dada la alta probabilidad de aterosclerosis y la sensibilidad moderada que muestran las pruebas no invasivas, estas pueden tener un valor predictivo negativo bajo o pueden no descartar la presencia de una enfermedad funcionalmente importante o de alto riesgo anatómico. Así pues, es crucial mantener un alto grado de sospecha al evaluar las pruebas cardiacas no invasivas en pacientes con ERC o ERT.

La puntuación de calcio arterial coronario en la angiografía de tomografía computarizada (angio-TAC) puede aportar ventajas importantes respecto a las modalidades de imagen funcionales en el contexto de la ERC. En una comparación de la puntuación de calcio arterial coronario, el angio-TAC, la prueba de esfuerzo y la tomografía de emisión fotónica única (SPECT) con estrés farmacológico, en la que se detectó la estenosis > 50% mediante coronariografía cuantitativa en 138 pacientes candidatos a trasplante, la puntuación de calcio arterial coronario y la SPECT mostraron una especificidad (67% y 53%) y una sensibilidad (77% y 82%) tan solo modestas y el angio-TAC tuvo una sensibilidad elevada (93%) pero con una baja especificidad (63%) (29). Sin embargo, es preciso tener en cuenta el riesgo de lesión renal aguda (LRA) con el empleo del angio-TAC, en especial en la ERC en estadio avanzado. En los pacientes candidatos a trasplante renal en prediálisis

FIGURA 5 **Enfermedad arterial coronaria en la enfermedad renal crónica: Pruebas de estrés frente a coronariografía en posibles receptores de trasplante renal.**



Presentación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad de diferentes pruebas de estrés en comparación con el patrón de referencia de la coronariografía en posibles receptores de trasplante de riñón. La altura y la anchura de los símbolos son proporcionales al inverso del error estándar de la sensibilidad y la especificidad, respectivamente. Cada símbolo corresponde a los resultados de un único informe. Adaptado con permiso de Wang *et al.* (30). EC = enfermedad coronaria; GIMC = grosor de íntima-media carotídea; ERC = enfermedad renal crónica; DSE = ecocardiografía de estrés con dobutamina; DSF = fluorografía de sustracción digital; EBCT = tomografía computarizada de haz de electrones; ECG = electrocardiografía en reposo; Eco (VI) = ecocardiografía (disfunción ventricular izquierda o cardiomegalia); Eco (CAM) = ecocardiografía (calcificación del anillo mitral); Eco (AMPR) = ecocardiografía (anomalía del movimiento de la pared en reposo); EST = electrocardiografía de estrés de ejercicio; EV = ventriculografía de esfuerzo; MPS = gammagrafía de perfusión miocárdica.

con una media de FGe de 12,7 ml/min/1,73 m^2, el angio-TAC se asoció a una incidencia del 12% de LRA y a una incidencia superior en los pacientes con diabetes o dosis de contraste > 0,8 ml/kg, pero la creatinina volvió a los valores iniciales en el plazo de 1 mes en todos los pacientes y ninguno de ellos necesitó diálisis (32).

Pronóstico. A pesar de que la exactitud de las pruebas no invasivas para la detección de la EC en la ERC sea dudosa, estas pruebas parecen ser útiles para la estratificación del riesgo. El riesgo de muerte aumenta a casi el doble en los pacientes con ERC que presentan una SPECT anormal, con una interacción significativa entre el empeoramiento de la función renal y la isquemia (33). Sin embargo, las técnicas de imagen de perfusión miocárdica-SPECT no fueron útiles para identificar a los pacientes con ERC de menor riesgo, ya que la mortalidad anual en presencia de exploraciones de imagen normales continúa siendo > 10%. El hecho de que el valor predictivo negativo sea bajo puede estar relacionado en parte con los mecanismos de muerte no ateroscleróticos (**ilustración central**), que no se abordan con las imágenes de perfusión miocárdica-SPECT. De igual modo, mientras que la angiografía coronaria es ligeramente mejor que las pruebas no invasivas por lo que respecta a la predicción de la mortalidad por cualquier causa, las pruebas no invasivas son igual de útiles en la predicción de la mortalidad de causa CV y de los eventos adversos cardiovasculares mayores (34).

El flujo sanguíneo miocárdico absoluto que proporciona la tomografía de emisión de positrones puede perfeccionar la predicción del riesgo. La reserva de flujo coronario aporta información sobre la aterosclerosis coronaria y la función de los vasos pequeños y puede ser una herramienta pronóstica especialmente potente. En la

ERC de moderada a grave, la reducción de la reserva de flujo se asoció a un aumento de 2,1 veces en el riesgo de muerte de causa CV, y proporcionó una información adicional a la de los factores de riesgo tradicionales y los defectos del flujo (35).

Se ha propuesto el empleo de otros marcadores complementarios adicionales y se ha estudiado su uso para mejorar la exactitud de las pruebas de estrés (36). Sin embargo, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en una población de pacientes pretrasplante, y serán necesarias nuevas investigaciones que incluyan a otros pacientes con ERC para determinar la utilidad de estos marcadores en otros contextos.

TROPONINAS. Las troponinas cardiacas (cTn) están elevadas con frecuencia en la ERC avanzada sin que haya un SCA, pero todavía no está claro el mecanismo por el que esto ocurre. La EC aterosclerótica grave es más frecuente en los pacientes con ERT y una elevación de la troponina T (TnT) (37), y las elevaciones de la TnT y la troponina I (TnI) pueden indicar un daño miocárdico subclínico, como el aturdimiento miocárdico transitorio que se produce durante la hemodiálisis (38). La elevación puede indicar también la presencia de una hipertrofia cardiaca (39). Sea cual sea su causa, las elevaciones de la TnT y la TnI (tanto en presencia como en ausencia de isquemia) se asocian a un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de la mortalidad de causa CV en la ERC, y ello se observa de manera más uniforme para la cTnT que para la cTnI (40, 41). Aunque la sensibilidad de la TnI de alta sensibilidad para el diagnóstico del IM no se modificó en relación con la función renal, su especificidad disminuye del 93% a 95% en presencia de una FG conservada a un 40% a 41% en pacientes en diálisis (41). Así pues, un resultado normal del análisis de Tn puede bastar para descartar un infarto, pero los valores elevados son menos definitivos. Sin embargo, puede ser útil la contextualización mediante el examen de los resultados anteriores. Hay una variabilidad mínima en los valores de la TnT de alta sensibilidad de los pacientes en diálisis estable (42), por lo que el empleo sistemático de análisis ambulatorios para establecer un valor de TnT "sano" en la situación inicial en los pacientes con una ERC estable podría mejorar el diagnóstico del SCA. Tampoco se sabe si las elevaciones en los valores iniciales deben motivar un estudio adicional para evaluar la estructura cardiaca o la aterosclerosis. Serán necesarios más datos para comprender mejor si un umbral de las cTn de alta sensibilidad específico en la ERC para los valores absoluto de cTn o su cambio dinámico podría mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico del IM.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO MÉDICO. Aunque el tratamiento médico es la piedra angular del tratamiento de la EC, en la ERC surgen dificultades por diversas razones: 1) la parte de contribución de la aterosclerosis a los eventos clínicos que se producen en los pacientes con una ERC avanzada, y especialmente con una ERT, es baja (**ilustración central**); y 2) los pacientes con ERC (especialmente los que presentan una ERC avanzada y/o una ERT) están infrarrepresentados en los ensayos clínicos y, por consiguiente, la evidencia existente para respaldar las recomendaciones es limitada (43).

Tratamiento hipolipemiante. Existe una controversia respecto al uso del tratamiento hipolipemiante (especialmente las estatinas) en los pacientes con ERC (**tabla 2**). El beneficio aportado (reducción de los eventos vasculares mayores) por un tratamiento basado en estatinas se reduce a medida que disminuye la FGe, sin que haya evidencia de un efecto beneficioso en los pacientes que están en diálisis. La guía KDIGO propone el uso de estatinas en los pacientes con ERC de edad > 50 años pero no en los pacientes dializados, sobre la base de los resultados nulos obtenidos en el ensayo 4D (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) y el ensayo AURORA (*A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*), y la ausencia de beneficio en el subgrupo de pacientes en diálisis del estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (44). Sin embargo, en el ensayo SHARP, la simvastatina y la ezetimiba redujeron los eventos ateroscleróticos mayores en comparación con el placebo, sin que hubiera una heterogeneidad significativa entre los pacientes no dializados y los dializados (p = 0,25) (45). Dado que en los ensayos de las estatinas en pacientes dializados se incluyó tan solo a una pequeña parte de pacientes con una EC conocida, continúa pendiente de determinar si las estatinas están indicadas o no en los pacientes en diálisis que presentan una EC prevalente. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto que los beneficios aportados por los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se extienden a los pacientes con una ERC en estadio G2 (60-90 ml/min/1,73 m^2) o G3a-G3b (30-60 ml/min/1,73 m^2) (46).

REVASCULARIZACIÓN. Existe una controversia respecto a la decisión de utilizar un tratamiento médico solo o una revascularización (intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de bypass arterial coronario [CABG]) en los pacientes sintomáticos que presentan una ERC y/o una ERT (**tabla 2**). Dada la falta de ensayos clínicos específicos sobre esta cuestión, los pacientes con ERC que presentan un IAMCEST se abordan con el mismo enfoque invasivo que se aplica en los pacientes con una función renal normal. Aunque los estudios de observación parecen respaldar un enfoque invasivo temprano en vez de un abordaje conservador (47), no se ha obtenido un beneficio de supervivencia con una intervención temprana en los pacientes con

TABLA 2 ERC y EC

Qué se sabe	Qué no se sabe	Perspectivas futuras
Tratamiento hipolipemiante en la ERC		
Las estatinas son beneficiosas en la ERC temprana Beneficio menos claro de las estatinas en la ERC avanzada y/o la ERT Las estatinas (incluidas las estatinas de alta intensidad) son seguras en la ERC Los beneficios de los inhibidores de PCSK9 se extienden a la ERC en estadio G3b	Si las estatinas aportan o no un beneficio en la prevención secundaria de la ERC avanzada y/o la ERT Papel de las estatinas respecto a los resultados renales Papel de los inhibidores de PCSK9 y/o los fibratos en la ERC avanzada	Ensayo de los inhibidores de PCSK9 con parámetros de valoración de resultados CV en la ERC avanzada Fibratos y resultados de ECV en la ERC avanzada
Indicaciones para la revascularización		
Los pacientes con ERC y/o ERT están infrarrepresentados en los ensayos clínicos Indicaciones de la guía de ACC/AHA de 2014 para la revascularización — EC estable Angina persistente a pesar del TMO Posible beneficio de supervivencia (afectación de la PI, EC de 3v, EC de 2v con afectación proximal de la DAI) Indicaciones de la guía de ACC/AHA de 2014 para la revascularización — SCA-SEST Estrategia invasiva inicial si hay una angina resistente al tratamiento, inestabilidad hemodinámica sin comorbilidades como la ERC (nivel de la evidencia: A) No se recomienda una estrategia invasiva temprana si hay una insuficiencia renal, debido a que es probable que los riesgos sean superiores a los beneficios (recomendación de clase IIIC) La estrategia invasiva es razonable en los pacientes con una ERC en estadios G2 a G3b (recomendación de clase IIA) Estrategia invasiva temprana para el IAMCEST	EC estable ¿Cuál es el TMO en la ERC y/o ERT? ¿Cuál es el beneficio de la revascularización para mejorar el pronóstico? Alto riesgo inicial (muerte y/o LRA) Riesgos competidores altos En caso de SCA-SEST-ERC/ERT ¿Utilidad de una estrategia invasiva temprana? ¿Como individualizar el tratamiento en función del riesgo y/o beneficio y de las preferencias del paciente?	Enfoques centrados en el paciente para las estrategias de tratamiento* Conocer las preferencias de los pacientes con ERC para el tratamiento de la EC Evaluar los atributos más importantes de las opciones de tratamiento para los pacientes con ERC Elaborar modelos e instrumentos de ayuda a la decisión para aportar estimaciones individualizadas de los resultados centrados en el paciente Aplicación y puesta a prueba de los modelos de decisión compartida en el campo de la EC y la ERC Ensayos del TMO específicos en la ERC Ensayos de la revascularización en el SCA específicos en la ERC
Comparación de la ICP con la CABG para la enfermedad de múltiples vasos en los pacientes con ERC		
Datos procedentes principalmente de estudios no aleatorizados Pacientes con ERC no dializados Corto plazo: mayor riesgo de muerte, ictus, LRA con la CABG en comparación con la ICP Largo plazo: riesgo similar de muerte pero riesgo superior de IM y de nueva revascularización con la ICP en comparación con la CABG Pacientes en diálisis Corto plazo: riesgo superior de muerte y de ictus con la CABG en comparación con la ICP Largo plazo: riesgo superior de muerte, IM y nueva revascularización con la ICP en comparación con la CABG ¿Sesgo de selección?	Resultados obtenidos con la ICP en comparación con la CABG en pacientes con ERC/ERT de ECA Progresión a la ERT Mortalidad y resultados CV Resultados con injertos multiarteriales mediante CABG Consecuencias del uso de la arteria radial para injertos multiarteriales	ECA de comparación de la ICP con la CABG en la ERC/ERT Injerto multiarterial en la ERC Estudios de la ICP híbrida (AMII a DAI robótica) Toma de decisiones centrada en el paciente Pronóstico relacionado con la ERT/riesgo de LRA y/o progresión de la ERC
Prevención de la LRA en la ICP en comparación con la CABG		
Ausencia de beneficio con el empleo de bicarbonato y/o NAC para reducir la LRA en comparación con la solución salina normal Riesgo de LRA con dependencia de diálisis bajo con estrategias de volumen de contraste ultrabajo e hidratación Riesgo de LRA considerablemente superior con la CABG en comparación con la ICP La preservación de una función renal residual mediante la prevención de la LRA es crucial para los pacientes en DP y tal vez para los pacientes en HD Las estrategias recomendadas para reducir el riesgo incluyen la suspensión de los fármacos nocivos (por ejemplo, AINE, diuréticos), la hidratación, el ajuste de la PA para mantener la perfusión durante la cirugía, la ICP con bajo volumen de contraste y/o con contraste cero Las tasas de LRA-IC son bajas en los pacientes de alto riesgo y rara vez deben ser un motivo para no realizar una ICP necesaria en pacientes con ERC	Tasas de LRA en la práctica clínica contemporánea Asociada al contraste frente a inducida por el contraste Estrategias de prevención óptimas para la protección de la función renal residual en pacientes en DP y/o en HD Estrategias para reducir la incidencia de LRA después de la cirugía cardiaca	Ensayos para determinar las estrategias óptimas para la prevención de la LRA en cirugía cardiaca Nuevos tratamientos pero también estrategias quirúrgicas y/o métodos de asistencia

Continúa.

TABLA 2 *(Continuación)*

Qué se sabe	Qué no se sabe	Perspectivas futuras
Uso de la vía de acceso femoral en comparación con el ATR para la ICP		
Los pacientes con ERC se clasifican como pacientes de riesgo hemorrágico alto El ATR reduce el riesgo de hemorragia Posible reducción de la mortalidad en los pacientes con un riesgo alto de hemorragia (por ejemplo, IAMCEST) Posible reducción de la LRA Aumento del riesgo de oclusión de la arteria radial Alteraciones histopatológicas en la arteria radial después de un ATR FAV generalmente en el brazo no dominante, mientras que se prefiere el brazo derecho para el ATR	Incidencia de oclusión de la arteria radial en la ERC en estadio avanzado (arterias más pequeñas y con calcificación) Incidencia de estenosis de la arteria radial después de la instrumentación	Evaluación de la estenosis y oclusión de la arteria radial en cohortes de pacientes con ERC, después del ATR
Considerar la posible conveniencia de usar un TAPD en los pacientes con ERC		
Los pacientes con una ERC avanzada presentan un aumento del riesgo tanto de hemorragia como de trombosis Los SFA de nueva generación tienen tasas de trombosis del *stent* inferiores a las de los SFA de la generación anterior La duración mínima del TAPD se ha reducido ahora a 6 meses para la EC estable (3 meses en los pacientes con RHA) La duración mínima para el SCA continúa siendo de 12 meses Hay datos limitados que respaldan el uso de los nuevos $P2Y_{12}$ en vez del clopidogrel en los pacientes con ERC El empleo de dosis reducidas de AOD + $P2Y_{12}$ en vez de la terapia triple reduce la hemorragia en los pacientes con FA que requieren una ICP	Duración óptima en la ERC Elección óptima del fármaco de TAPD en la ERT Elección óptima del tratamiento para el paciente con SCA + FA en la ERC y la ERT	Ensayos de 1–3 meses de TAPD en curso Ensayos de TAPU (ticagrelor) en curso Ensayos para definir el tratamiento óptimo en la ERC y/o la ERT con FA + ICP Papel de las pruebas de la función plaquetaria y las pruebas genéticas para orientar el tratamiento antiagregante plaquetario óptimo

*Aunque nos hemos centrado y hemos presentado ejemplos de enfoques centrados en el paciente para las estrategias de manejo en el apartado de "indicaciones para la revascularización", este concepto podría incorporarse más ampliamente en el campo de la EC y la ERC.

2v = 2 vasos; 3v = 3 vasos; ACC = *American College of Cardiology;* SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; AHA = *American Heart Association*; LRA = lesión renal aguda; FAV = fístula arteriovenosa; PA = presión arterial; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; LRA-IC = lesión renal aguda inducida por contraste; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; SFA = *stents* farmacoactivos; AOD = anticoagulante oral directo; RHA = riesgo hemorrágico alto; HD = hemodiálisis; DAI = arteria coronaria descendente anterior izquierda; AMII = arteria mamaria interna izquierda; PI = principal izquierda; NAC = N-acetilcisteína; AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SCA-SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TMO = tratamiento médico óptimo; ICP = intervención coronaria percutánea; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; DP = diálisis peritoneal; ECA = ensayo controlado aleatorizado; TAPU = tratamiento antiagregante plaquetario único; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ATR = acceso transradial; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

una ERC en los estadios G3a a G5 (< 60 ml/min/1,73 m^2) en los ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo en el SCA sin elevación del segmento ST (48).

Los pacientes con ERC (especialmente los que presentan una ERC avanzada y/o una ERT) están infrarrepresentados en los ensayos clínicos recientes de pacientes con EC estable, como el ensayo COURAGE ([*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*], que incluyó la revascularización más un tratamiento médico intensivo en comparación con un tratamiento médico intensivo solo en la angina de clase I a III) (49) y el ensayo BARI-2D ([*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*], que comparó la revascularización con el tratamiento médico en pacientes diabéticos con angina asintomática o levemente sintomática que tenían signos objetivos de isquemia) (50) y no observó ningún beneficio en los resultados con el empleo de la intervención ordinaria en comparación con el tratamiento médico. El ensayo en curso ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Diseases*) ha incluido a pacientes con ERC y una isquemia moderada en una prueba de estrés realizada por una indicación clínica, a los que se ha asignado aleatoriamente un tratamiento médico con o sin revascularización, con objeto de esclarecer la utilidad de la revascularización en el contexto de una isquemia inducida por estrés (51).

Los ensayos de la revascularización en pacientes asintomáticos sin ERC y/o ERT a los que se practica una evaluación preoperatoria no han mostrado tampoco beneficio alguno con la revascularización. En los pacientes con una EC clínicamente estable en los que se había programado una intervención de cirugía vascular mayor, la mortalidad a largo plazo tras una revascularización arterial coronaria profiláctica fue similar a la observada con un tratamiento médico óptimo (23% frente a 22%, p = 0,92) (52).

Comparación de la ICP con la CABG. Los riesgos a corto plazo de la intervención (tanto de ICP como de CABG) son mayores en los pacientes con ERC que en los pacientes sin ERC. Los datos que respaldan el empleo de la ICP o la CABG en los pacientes con ERC (especialmente los que presentan una ERC avanzada y/o una ERT) son escasos y proceden principalmente de estudios no aleatorizados (**tabla 2**). Un metanálisis de ensayos aleatorizados sugirió que se obtenía un cierto beneficio con el

empleo de la CABG en vez de la ICP en la ERC moderada; sin embargo, el análisis incluyó a pocos pacientes con una ERC avanzada (53). En los pacientes dializados, los estudios de observación sugieren un riesgo de mortalidad y de ictus a corto plazo superior con la CABG en comparación con la ICP, pero con un riesgo a largo plazo de muerte, IM y nueva revascularización más elevado con la ICP que con la CABG. La fragilidad y la carga de comorbilidad de los pacientes con ERC hacen que sea crucial el empleo de una toma de decisión centrada en el paciente que tenga en cuenta los riesgos y/o beneficios comparativos a corto y largo plazo de la intervención, el pronóstico general asociado a la ERC y las preferencias del paciente (54).

Consideraciones especiales para la revascularización en pacientes con ERC. Entre ellas se encuentran las de la LRA, la vía de acceso para el cateterismo cardiaco y la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble (**tabla 2**).

Tanto la ICP como la CABG se asocian a un mayor riesgo de LRA en los pacientes con ERC, así como a un mayor riesgo de la CABG que de la ICP (55). Se han propuesto muchas estrategias para reducir el riesgo de LRA durante la ICP o la CABG, aunque ninguna de ellas se basa en ensayos aleatorizados grandes.

Las guías recientes, basándose en datos procedentes de ensayos controlados y aleatorizados, avalan las vías de acceso transradial en lugar de la transfemoral para reducir el riesgo de hemorragia. Sin embargo, la asociación del acceso transradial con un pequeño riesgo de oclusión de la arterial radial o de posible estenosis, ha conducido a una controversia sobre el uso de la vía de acceso transradial en los pacientes con una ERC avanzada, en los que la vía radial puede ser necesaria para la creación de una fístula arteriovenosa (**tabla 2**). Además, los injertos de arteria radial pueden dar mejores resultados que los injertos de vena safena tras la CABG. La decisión respecto al lugar de acceso para el cateterismo y el uso de injertos de arteria radial para la CABG debe tomarse con un enfoque de equipo "corazón-riñón".

Los datos existentes para orientar la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble en los pacientes con ERC a los que se practica una ICP son limitados. Esta consideración es importante debido al riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en los pacientes con ERC (**tabla 2**) y justifica la realización de estudios específicos al respecto. Los datos disponibles sugieren que, en el contexto de una ERC avanzada, una duración ampliada puede asociarse a un riesgo hemorrágico excesivo, con unos beneficios poco claros (56- 58). No se dispone tampoco de datos prospectivos o de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que sirvan de guía para el uso de la medicación antiagregante plaquetaria y la anticoagulación en los pacientes con ERC y/o ERT que presentan una fibrilación auricular y son tratados con una ICP.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA EC PREVIA AL TRASPLANTE

OBJETIVOS DE LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA EC ANTES DEL TRASPLANTE. El trasplante renal de donante fallecido es una intervención quirúrgica electiva que se realiza en condiciones de urgencia. En consecuencia, los objetivos de la detección sistemática de la EC en el trasplante de donante fallecido son más numerosos que los que se dan para otras intervenciones quirúrgicas electivas e incluyen lo siguiente.

Selección de los candidatos apropiados para ser activados en la lista de espera de donantes fallecidos. La activación de pacientes en la lista de espera si su esperanza de vida es inferior al tiempo de espera previsto para el trasplante resulta fútil.

Información al paciente sobre las opciones de trasplante. Los especialistas en trasplantes utilizan las pruebas de detección de la EC para asesorar a los pacientes sobre sus opciones personales de trasplante. A los pacientes con una carga elevada de EC se les puede indicar que tan solo son candidatos a un trasplante de donante vivo (59) o a aceptar un riñón de un donante con un mayor riesgo de transición de enfermedades infecciosas o de un riñón con una longevidad estimada inferior, a cambio de reducir el tiempo de espera en diálisis.

Mantenimiento de la elegibilidad del paciente para el trasplante durante el tiempo que pasa en lista de espera. La supervisión y el mantenimiento del buen estado médico en los candidatos a trasplante en lista de espera resulta difícil en los programas de trasplante: la impredecibilidad de la donación de órganos de donante fallecido hace que los pacientes se mantengan preparados para la cirugía durante varios años. Las pruebas de detección de la EC pueden ser el único medio de retirar de la lista a los pacientes que presentan una EC de nueva aparición o una progresión de la ya existente que comporte un riesgo inaceptable para el trasplante.

Evitación de eventos de EC peritrasplante. Las consecuencias de los eventos perioperatorios en los pacientes a los que se practica un trasplante renal son superiores a las que se dan en otras intervenciones quirúrgicas, debido a su posible repercusión en la función del riñón trasplantado. Los especialistas en trasplantes son también claramente conscientes de su responsabilidad social en cuanto a garantizar un uso juicioso de los órganos de donante fallecido que son escasos. Los centros de trasplante son objeto de una supervisión cuidadosa en cuanto a sus resultados a corto plazo.

Optimización de la supervivencia después del trasplante. Los eventos de EC después de un trasplante pueden comprometer la supervivencia del paciente y la función del alotrasplante a largo plazo. Se espera (aunque no se ha demostrado) que el tratamiento decidido en función de la detección sistemática pueda prevenir los eventos tempranos de EC después del trasplante y mejore los resultados a largo plazo.

EVALUACIÓN DE LA POSIBLE EC DE LOS PACIENTES ANTES DEL TRASPLANTE. Debe evaluarse a los pacientes con signos o síntomas que sugieran una EC. En los pacientes sintomáticos, en la práctica clínica de los trasplantes se ha afianzado una cierta forma de examen de detección de la EC oculta, a pesar de que la evidencia que indica que ello reduzca el riesgo de eventos de EC es limitada (60) y en claro contraste con las recomendaciones existentes para el manejo de los candidatos a intervenciones quirúrgicas distintas del trasplante.

Las guías del trasplante recomiendan el examen de detección en función de la presencia de factores de riesgo para la EC, con el empleo de pruebas de detección no invasivas tanto en el momento de activación en la lista de espera como de forma periódica durante su inclusión en ella, con objeto de identificar a los pacientes con una enfermedad oculta que son candidatos a una revascularización o un tratamiento médico. No está claro si el examen de detección sistemática mejora la supervivencia de los pacientes o los resultados del trasplante, y es posible que, paradójicamente, pueda causar un daño al someter de manera innecesaria a los pacientes a técnicas invasivas y retrasar o descartar el uso del trasplante en ciertos pacientes (**tabla 1**) (31, 61).

El paradigma actual de la detección sistemática ha sido cuestionado por varios factores. En primer lugar, la mortalidad de causa CV en la ERC puede estar relacionada con la arritmia debida a una miocardiopatía urémica y no a un IAM. En segundo lugar, las pruebas de detección no invasivas carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para identificar a pacientes asintomáticos con estenosis coronarias clínicamente trascendentes que justificarían una revascularización (30). Por último, incluso en el caso de que se identificara una estenosis clínicamente importante, no hay evidencias que indiquen que la revascularización mejoraría los resultados (30). La recomendación de una declaración científica sobre los pacientes candidatos a trasplante (60) estableció que "puede considerarse la posible conveniencia" de un examen de detección inicial previo a la activación en la lista de espera, en los pacientes candidatos a trasplante que no presentan una enfermedad activa pero sí múltiples factores de riesgo para la EC (clase de la recomendación: IIB, nivel de la evidencia: C). En esa declaración se reconocía la falta de evidencias sólidas a favor o en contra del empleo sistemático de un examen de detección cardiaco en los candidatos a trasplante asintomáticos.

ELECCIÓN DE LA PRUEBA. Tal como se ha descrito, las pruebas no invasivas para la detección de la EC tienen una sensibilidad y especificidad imperfectas en los pacientes con ERT. Las guías actuales recomiendan el examen con el empleo de una ecocardiografía de esfuerzo o de estrés farmacológico o de una gammagrafía. La decisión de utilizar una prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico viene dada por la presencia de limitaciones físicas (por ejemplo, artrosis). Los datos existentes sobre el papel del angio-TAC coronario en los pacientes en diálisis a los que se aplica una estratificación del riesgo cardiaco antes de un trasplante son limitados (62).

EXAMEN DE DETECCIÓN EN CANDIDATOS A TRASPLANTE DE DONANTE FALLECIDO EN COMPARACIÓN CON EL TRASPLANTE DE DONANTE VIVO. El riesgo de un retraso perioperatorio en la función del órgano trasplantado y el riesgo de muerte son significativamente inferiores en los pacientes con trasplantes de donante vivo en comparación con los de donante fallecido. Sin embargo, las consecuencias de un evento perioperatorio en un receptor de un órgano de donante vivo pueden ser mayores que los que reciben el riñón de un donante fallecido: la pérdida de un riñón de donante vivo puede tener una importante repercusión emocional. El fallo de un único trasplante puede comportar un aumento de los exámenes por parte de las autoridades reguladoras y de las penalizaciones aplicadas a los programas de trasplante, dados los resultados excelentes que son de prever con los trasplantes de donante vivo. Por consiguiente, el umbral para aplicar exámenes de detección y para el uso de intervenciones en los candidatos a trasplante de donante vivo asintomáticos puede ser aún más bajo, a pesar de la relativa ausencia de evidencias que indiquen que esta práctica aporte un beneficio. A la vista de estas diferencias respecto al trasplante de donante fallecido, deberá evaluarse la conveniencia de elaborar una estrategia de exámenes de detección basada en evidencias sólidas para los candidatos a un trasplante de donante vivo (**tabla 1**).

FRECUENCIA DE LA EVALUACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE LA EC. Además del examen de detección previo a la aceptación para la lista de espera de trasplante, la norma actual de asistencia requiere un examen de detección en los pacientes asintomáticos a intervalos de tiempo variables tras la inclusión en la lista, hasta el momento del trasplante. La declaración científica del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* refleja la incertidumbre existente acerca del examen de detección periódico tras la inclusión en la

lista de espera (clase de la recomendación: IIB, nivel de evidencia: C) (60). Algunos programas de trasplante han adoptado una estrategia de examen de detección diferido, en la que tan solo se examina a los pacientes que han acumulado un período de tiempo sustancial en la lista de espera y se prevé que reciban un órgano de donante fallecido en un futuro próximo. A la espera de que se obtengan nuevas evidencias al respecto, la utilidad del examen de detección periódico de pacientes asintomáticos durante su permanencia en la lista de espera continúa siendo incierta. El ensayo CARSK (*Canadian-Australasian Randomised Trial of Screening Kidney Transplant Recipients for Coronary Artery Disease*) (NCT03674307) pondrá a prueba la hipótesis de que una estrategia conservadora de evaluación cardiaca (tan solo después de un evento clínico) es no inferior a una estrategia agresiva de examen de detección obligatorio (y repetido) en los pacientes asintomáticos que están en lista de espera para un trasplante renal (**tabla 1**).

TRATAMIENTO CV PERITRASPLANTE

PREDICCIÓN DE LA RUPTURA PERIOPERATORIA DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA. La propensión a la ruptura de placas que se encuentran en lechos vasculares estenosados no críticos cuestiona el paradigma actual del examen de detección (63). Una tercera parte de los pacientes con IM perioperatorios presentan un daño en áreas distales a estenosis no críticas (64). Las pruebas de detección disponibles no identifican las placas vulnerables, pero la aparición de nuevas modalidades de diagnóstico por la imagen y de biomarcadores podría permitir la identificación y estratificación de ese riesgo.

TRATAMIENTO PARA ATENUAR EL RIESGO CV PERIOPERATORIO. En los candidatos aceptables para el trasplante que tienen una anatomía coronaria de alto riesgo (afectación de la arteria coronaria principal izquierda, estenosis proximal de la arteria descendente anterior izquierda y afectación de múltiples vasos) debería considerarse la posible conveniencia de una revascularización (65). En ausencia de una anatomía coronaria de alto riesgo, se prefiere un modelo de toma de decisiones compartida que incorpore la perspectiva del paciente y se base en la experiencia combinada del equipo de trasplante y de cardiología.

No disponemos de ensayos destinados a aportar información sobre el método óptimo de revascularización en los pacientes con ERC, y la mayor parte de los programas de trasplante siguen las recomendaciones basadas en la evidencia obtenida en poblaciones sin ERC. Sin embargo, todos los tipos de revascularización se asocian a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC en comparación con los pacientes que no presentan una ERC. El abordaje de la revascularización debe tener en cuenta las tasas más elevadas de reestenosis, trombosis de *stent* y hemorragia que se dan en los pacientes con ERC. También debe tenerse en cuenta el riesgo de que la revascularización lleve a descartar de manera definitiva o a retrasar el trasplante en un paciente.

TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS PARA REDUCIR LOS EVENTOS PERIOPERATORIOS DE EC. No se dispone de ensayos clínicos en pacientes candidatos a trasplante. La extrapolación de los resultados obtenidos en estudios realizados en pacientes quirúrgicos distintos del trasplante respalda el mantenimiento, pero no la instauración inicial, de una medicación betabloqueante en el período perioperatorio (66), así como el mantenimiento del ácido acetilsalicílico si el riesgo de isquemia supera al riesgo de hemorragia, si bien no hay evidencias que respalden la decisión de iniciar la administración de ácido acetilsalicílico perioperatoriamente para prevenir los eventos isquémicos (67). La administración de estatinas debe continuarse perioperatoriamente, con los ajustes de dosis o las sustituciones de fármacos apropiados en los pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina (65).

RIESGO POSTOPERATORIO. El retraso en la función del injerto, que se define habitualmente por el uso de diálisis en la primera semana después de un trasplante renal, se produce en aproximadamente un 30% de los trasplantes de donante fallecido y se asocia a un aumento del riesgo de fallo temprano del alotrasplante, rechazo agudo y muerte (68). Se ha descrito también una asociación entre el IAM y el retraso en la función del injerto (69). Dado que el riesgo de retraso en la función del injerto es predecible antes del trasplante, las estrategias destinadas a atenuar el riesgo de eventos de EC en este contexto son un campo de posible investigación futura.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO. La estratificación del riesgo de los pacientes después del trasplante puede basarse en los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales y en puntuaciones de riesgo combinadas, en el uso de parámetros estructurales o funcionales (por ejemplo, HVI), la evaluación clínica (por ejemplo, presión arterial) y los biomarcadores (por ejemplo, TnT, péptido natriurético tipo B). El restablecimiento de la función renal con el trasplante comporta una reducción profunda del riesgo de IM y muerte (70), y la disminución de la FG es un predictor potente de los resultados CV después del trasplante (71). La puntuación de riesgo de Framingham infravalora el riesgo de eventos isquémicos después del trasplante, y el grado de infravaloración es máximo en los pacientes con diabetes (18). Se han elaborado otras varias puntuaciones de riesgo combinadas, pero son pocas las que han sido objeto de una validación externa (72, 73).

CONCLUSIONES

La asociación de la ERC con la EC es consecuencia de una alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales así como del riesgo de EC derivado de la uremia. El tratamiento de la EC en estos pacientes debe tener en cuenta la modificación de su forma de presentación clínica en la ERC, así como en la comorbilidad y los riesgos de efectos secundarios del tratamiento. No está claro en qué medida es posible mejorar los resultados clínicos con el desarrollo de mejores métodos de estimación del riesgo frente a un mayor énfasis en el tratamiento de los factores de riesgo establecidos. Varios estudios sugieren que hay excelentes oportunidades de mejorar el tratamiento de los factores de riesgo establecidos, y la guía KDIGO para la asistencia de los pacientes trasplantados renales (74) y para el control de los lípidos en la ERC (44) proporciona recomendaciones de tratamiento específicas. No obstante, hay varias razones por la que carecemos de un tratamiento para los factores de riesgo cardiaco establecidos, como son la evidencia débil respecto a su eficacia o la extrapolación de la evidencia obtenida en un contexto en el que no había ERC. Serán necesarios nuevos trabajos para conocer mejor la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EC en la ERC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Mark J. Sarnak, Box 391, Division of Nephrology, Tufts Medical Center, 800 Washington Street, Boston, Massachusetts 02111, Estados Unidos. Correo electrónico: msarnak@tuftsmedicalcenter.org. O BIEN Dr. Thomas H. Marwick, Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, PO Box 6492, Melbourne, Victoria 3004, Australia. Correo electrónico: tom.marwick@baker.edu.au. Twitter: @BakerResearchAu, @tom_marwick.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073–81.

2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296–305.

3. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol 2003;41:47–55.

4. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. Am J Kidney Dis 2006;47:378–84.

5. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2007;116:1465–72.

6. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1925–31.

7. Stefansson BV, Brunelli SM, Cabrera C, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:2124–32.

8. Go AS, Bansal N, Chandra M, et al., for the ADVANCE Study Investigators. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2011;58:1600–7.

9. Shroff GR, Li S, Herzog CA. Trends in discharge claims for acute myocardial infarction among patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 2017;28:1379–83.

10. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. Lancet 2016;388: 276–84.

11. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2935–59.

12. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2007;50:217–24.

13. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al., for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative metaanalysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:514–25.

14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889–934.

15. Bundy JD, Chen J, Yang W, et al., for the CRIC Study Investigators. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study. Atherosclerosis 2018;271:53–60.

16. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. JAMA 2005;293:1609–16.

17. Anker SD, Gillespie IA, Eckardt KU, et al., for the ARO Steering Committee. Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients. Int J Cardiol 2016;216:68–77.

18. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000;11: 1735–43.

19. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al., for the DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–55.

20. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1731–40.

21. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000;15:218–23.

22. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1892–900.

23. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. Am J Kidney Dis 2010;55:21–30.

24. Wachter DL, Neureiter D, Campean V, et al. In-situ analysis of mast cells and dendritic cells in coronary atherosclerosis in chronic kidney disease (CKD). Histol Histopathol 2018;33:871–86.

25. Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 2005;28:280–9.

26. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary artery calcification and its progression: What does it really mean? J Am Coll Cardiol Img 2018;11:127–42.

27. Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all. Eur Heart J 2017;38:801–3.

28. Herzog CA, Natwick T, Li S, Charytan DM. Comparative utilization and temporal trends in cardiac stress testing in U.S. Medicare beneficiaries with and without chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol Img 2019;12:1420–6.

29. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. J Am Coll Cardiol Img 2015;8:553–62.

30. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2011;12:CD008691.

31. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. Am J Transplant 2008;8:1673–83.

32. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Repeated contrast administration is associated with low risk of postcontrast acute kidney injury and long-term complications in patients with severe chronic kidney disease. Am J Transplant 2016;16:897–907.

33. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2:429–36.

34. Wang LW, Masson P, Turner RM, et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: a systematic review. Transplantation 2015;99:731–45.

35. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol Img 2012;5:1025–34.

36. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. J Nucl Cardiol 2016;23:570–4.

37. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. JAMA 2003;290:353–9.

38. Breidthardt T, Burton JO, Odudu A, Eldehni MT, Jefferies HJ, McIntyre CW. Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1285–92.

39. Dionisio LM, Luvizoto MJ, Gribner C, et al. Biomarkers of cardio-renal syndrome in uremic myocardiopathy animal model. J Bras Nefrol 2018; 40:105–11.

40. Eggers KM, Lindahl B, Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Jernberg T. Cardiac troponins and their prognostic importance in patients with suspected acute coronary syndrome and renal dysfunction. Clin Chem 2017;63:1409–17.

41. Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, et al. Renal dysfunction influences the diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin I. J Am Soc Nephrol 2018;29:636–43.

42. Fahim MA, Hayen AD, Horvath AR, et al. Biological variation of high sensitivity cardiac troponin-T in stable dialysis patients: implications for clinical practice. Clin Chem Lab Med 2015;53: 715–22.

43. Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. JAMA Intern Med 2016;176: 121–4.

44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:259–305.

45. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al., for the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181–92.

46. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:2961–70.

47. Shaw C, Nitsch D, Lee J, Fogarty D, Sharpe CC. Impact of an early invasive strategy versus conservative strategy for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease: a systematic review. PLoS One 2016;11:e0153478.

48. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1032–43.

49. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008;117:1283–91.

50. Frye RL, August P, Brooks MM, et al., for the BARI-2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503–15.

51. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, et al., for the ISCHEMIA-CKD Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. Am Heart J 2018;205:42–52.

52. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary- artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 2004;351: 2795–804.

53. Charytan DM, Desai M, Mathur M, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2016;90:411–21.

54. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2015;66:1209–20.

55. Chang TI, Leong TK, Boothroyd DB, Hlatky MA, Go AS. Acute kidney injury after CABG versus PCI: an observational study using 2 cohorts. J Am Coll Cardiol 2014;64:985–94.

56. Chen YT, Chen HT, Hsu CY, et al. Dual antiplatelet therapy and clinical outcomes after coronary drug-eluting stent implantation in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12: 262–71.

57. Gargiulo G, Santucci A, Piccolo R, et al. Impact of chronic kidney disease on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24- month DAPT duration: an analysis from the PRODIGY trial. Catheter Cardiovasc Interv 2017; 90:E73–84.

58. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;156: 445–59.

59. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. Am J Transplant 2013; 13:427–32.

60. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2012;60: 434–80.

61. Friedman SE, Palac RT, Zlotnick DM, Chobanian MC, Costa SP. A call to action: variability in guidelines for cardiac evaluation before renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:1185–91.

62. Mao J, Karthikeyan V, Poopat C, et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. Cardiol J 2010;17: 349–61.

63. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005;46:937–54.

64. Ellis SG, Hertzer NR, Young JR, Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. Am J Cardiol 1996;77:1126–8.

65. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64:c77–137.

66. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al., for the POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1839–47.

67. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al., for the POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014;370:1494–503.

68. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed

graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1039–47.

69. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16:496–506.

70. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. Kidney Int 2007;71:442–7.

71. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. Am J Transplant 2012;12: 2437–45.

72. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al., for the PORT Investigators. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) study. Am J Transplant 2010;10:338–53.

73. Soveri I, Snyder J, Holdaas H, et al. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. Transplantation 2013;95:142–7.

74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9 Suppl 3:S1–155.

PALABRAS CLAVE **síndromes coronarios agudos, calcificación, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial coronaria, revascularización**

APÉNDICE **Puede consultarse una lista de los demás participantes en la conferencia en la versión *online* de este artículo.**

COMENTARIO EDITORIAL

Mildren del Sueldo

Cardiopatía Isquémica en la Enfermedad Renal Crónica:

"No solo hay que pensarla, hay que saber buscarla"

Mildren del Sueldo

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud pública en las últimas décadas (1). La trascendencia epidemiológica de la ERC esta dada fundamentalmente por dos factores. Por un lado, el tratamiento sustitutivo de la enfermedad avanzada mediante diálisis o trasplante renal que conlleva no solo a una marcada reducción de la expectativa de vida de estos pacientes, sino también, a uno de los más costosos tratamientos de las enfermedades crónicas actuales, con el impacto consiguiente en el presupuesto de los sistemas sanitarios. Por otro parte, la ERC ocasiona desde los estadios iniciales, un muy significativo aumento del riesgo cardiovascular, afectando a un número elevado de individuos, por lo que el diagnóstico temprano tanto de la enfermedad en sí misma, como de sus consecuencias es una prioridad en salud pública (2).

Mark Sarnak y colaboradores realizan una excelente revisión sobre la información brindada por los grupos de trabajo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la relación existente entre la ERC y la Cardiopatía isquémica (CI), buscando mejorar el entendimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento, incluyendo a la enfermedad renal terminal en sus diferentes etapas, a los candidatos a trasplante renal y a los pacientes trasplantados (3).

La Enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC, aun después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales, y este riesgo se incrementa con el empeoramiento de la función renal, por lo que los pacientes en etapas 3 y 4 con filtrados glomerulares menores a 60 ml/min/1,73m2) tienen aproximadamente el doble y el triple de riesgo, respectivamente, de sufrir un evento cardiovascular y de morir por ello. Esto está claramente ilustrado en la **figura 1** del artículo (3,4).

Resaltan claramente algo que considero importante tener en cuenta, como es que la ERC y especialmente la ERC avanzada, cambian la forma en la que estos pacientes experimentan la cardiopatía isquémica. Cuadros oligosintomáticos con disnea y fatiga como síntomas predominantes, es lo común. Así el reconocimiento de la enfermedad isquémica en pacientes renales requiere la comprensión de que los síndromes coronarios se presentarán de manera atípica, con un alto índice de equivalentes anginosos, en pacientes con una baja capacidad funcional, lo que limita aún más el reconocimiento diagnóstico. El infarto agudo de miocardio (IAM) es más frecuente que la angina como primera manifestación y dentro de estos, es mas probable un IAM sin elevación del segmento ST (3,5,6).

Algo que muchas veces no se tiene en cuenta, Sarnak y col, lo dejan muy bien constatado en la **ilustración central** del artículo: los eventos cardiovasculares no ateroscleróticos (arritmia, muerte súbita, accidente cerebrovascular, etc) predominan sobre los ateroscleróticos, a medida que empeora la función renal. Lo mismo sucede con el riesgo de fatalidad después de un evento (7).

Con respecto a la predicción del riesgo cardiovascular en los pacientes renales después de leer el artículo queda bien claro lo compleja que esta es, ya que en general, las ecuaciones más usadas lo subestiman, aún cuando son específicamente recalibradas. Sin embargo, la calibración y la discriminación del riesgo puede ser mejorada agregando variables nefro específicas como la tasa de filtración glomerular y la albuminuria, pero, pese a ser determinaciones simples y no costosas, no son incorporadas formalmente (3,8,9). Los marcadores de riesgo adicionales, comúnmente usados por los cardiólogos como la determinación del calcio coronario, podrían facilitar las decisiones en prevención primaria, pero entre los pacientes con ERC, la calcificación coronaria es más preva-

Especialista en Cardioangiología Clínica. Universidad Católica de Córdoba. Directora del Consejo de Cardiopatías en la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Directora de Mujeres en Rojo Argentina. Federación Argentina de Cardiología. Fellow Sociedad Interamericana de Cardiología. Secretaria Nacional de Docencia Federación Argentina de Cardiología. Directora de Fundación Certus, Córdoba, Argentina

lente y su progresión es mayor con el empeoramiento de la función renal, por lo que podrían no reflejar con exactitud la realidad (3,10). La incorporación de biomarcadores como proteína C, troponinas y péptidos natriuréticos, podrían mejorar la estimación, pero aún falta investigación específica que lo avale, sobre todo en pacientes con ERCT. En la **tabla 1** del artículo se resume excelentemente las investigaciones necesarias que se requieren tanto en epidemiología, en presentación clínica y en predicción de riesgo para disminuir estos *gaps* en el conocimiento.

Comentan y explican que la evaluación regular del riesgo de ECV aterosclerótica, debe distinguirse de la detección de enfermedad coronaria asintomática. En ausencia de evidencia de que la revascularización coronaria preventiva sea efectiva para reducir eventos en pacientes asintomáticos, la detección de enfermedad anatómica subyacente carece de fundamento, incluso en pacientes asintomáticos en riesgo (11). Sin embargo, hay una indicación racional para el *screening* de los candidatos a trasplante y esto se encuentra extensamente descrito.

El artículo propone que en estos casos el test de elección sea preferiblemente con imágenes, no invasivo y con estímulo farmacológico, teniendo en cuenta que la precisión en los resultados en los test con estímulo físico, es menor a los de la población general por varias condiciones inherentes al paciente renal como son la menor capacidad funcional de los pacientes, pudiendo no alcanzar cargas de trabajo diagnósticas y electrocardiogramas basales a menudo anormales que pueden limitar la habilidad del test para detectar los cambios isquémicos (12).

La angiotomografía computarizada (ATAC) puede ofrecer ventajas significativas sobre las modalidades de imágenes funcionales como fue demostrado por el estudio realizado por Winther S y colaboradores, citado como referencia en el artículo, al que considero pertinente detallar. Este estudio comparó la ATAC con perfusión miocárdica con SPECT con estímulo físico o farmacológico y la combinación de ambos (estudio de imagen híbrida cardíaca). La ATAC demostró una mayor sensibilidad (93%) pero una especificidad modesta debida justamente a que los pacientes renales tienen mayor calcificación coronaria y pueden presentarse con frecuencias cardiacas elevadas e irregulares. Es por esto, que la combinación de ambos estudios anatómico y funcional sea lo más indicado para descartar enfermedad isquémica en los pacientes renales. Hay por supuesto que considerar el potencial riesgo de agravamiento de la función renal y evaluar riesgos – beneficios. Por lo tanto, en la evaluación del paciente renal dada la alta probabilidad de aterosclerosis y el valor predictivo negativo moderado de las pruebas no invasivas, mantener un alto índice de sospecha es fundamental (3,13).

En el estudio publicado en JACC, los autores hacen una especial consideración hacia las troponinas cardiacas (TNc) y no como predictor de riesgo sino como piedra angular en el diagnóstico de la CI. Hay que considerar que las mismas están frecuentemente elevadas en la ERC avanzada en ausencia de síndromes coronarios agudos por mecanismos aún no entendidos y que esto se asocia con un aumento de la mortalidad. Esto se demuestra más consistentemente con la TNc T que con la TNc I. Sin embargo, debemos tener presente que si bien, la sensibilidad de las TNc ultrasensibles para el diagnóstico de IAM no se modifica con la función renal, la especificidad disminuye del 95% en quienes tienen un filtrado glomerular preservado al 40% en pacientes en diálisis. Por lo tanto, un análisis de TNc ultrasensible normal puede ser suficiente para descartar un IAM, pero los valores elevados son menos definitivos. Ante esto destacan la importancia del trabajo conjunto con el equipo de nefrología para determinar valores basales "saludables" de TNc en los pacientes en diálisis ya que la variabilidad es mínima y ante la sospecha de un evento agudo podría ayudar en el diagnóstico (3,14).

Otro ítem que resaltan es el tratamiento médico, subrayando que los pacientes con ERC están sub-representados en los *trials* clínicos y como tal la evidencia que soporta las recomendaciones es limitada. El tratamiento hipolipemiante es controvertido. Las estatinas, sin duda beneficiosas en los estadíos iniciales de la enfermedad, disminuyen su eficacia a medida que cae la tasa de filtración glomerular y no hay beneficio demostrado en los pacientes en diálisis. Si bien mencionan a las Guías KDIGO no precisan claramente la indicación y no mencionan lo que dicen las últimas guías sobre este tópico, generalmente destacado en poblaciones especiales. Concretamente las guías KDIGO proponen el uso de estatinas o estatinas / ezetimibe, en los pacientes mayores de 50 años con ERC que no estén en diálisis o trasplantados (recomendación clase 1, nivel de evidencia A). En los menores de 50 años propone igual tratamiento en aquellos que tienen antecedentes de eventos isquémicos, en diabéticos y/o con un riesgo cardiovascular a 10 años mayor al 10% (recomendación clase 2, nivel de evidencia A). En los pacientes que están en diálisis sugieren no iniciar tratamiento con estatinas (recomendación clase 2, nivel de evidencia A), pero continuarlo si ya venían recibiéndolo (recomendación clase 2, nivel de evidencia C). Las guías 2018 AHA/ACC sobre el manejo del colesterol y las guías europeas 2019 tienen la misma recomendación (3,15,16,17). Las guías europeas hacen una consideración sobre la indicación en pacientes trasplantados, recomendando las estatinas como drogas de primera línea, iniciando la terapia a baja dosis y con precaución en relación con posibles interacciones medicamentosas, en particular con la ciclosporina (17).

De las nuevas moléculas como los inhibidores de la PCSK9 los autores mencionan un reciente estudio en

donde los pacientes con ERC (etapas G2, G3a y G3b) tendrían también beneficios (3,18).

Sobre el tratamiento de revascularización, tanto con intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización (CR) en pacientes sintomáticos con ERC y ERCET dejan claro la actual controversia que existe. En ausencia de ensayos clínicos específicos, los pacientes que presentan un IAM con elevación del ST deben ser tratados con el mismo enfoque invasivo que aquellos con función renal preservada. En el caso de presentarse con IAM no ST, aunque los estudios observacionales parecen apoyar el enfoque invasivo temprano sobre el conservador (19), los estudios randomizados no demostraron beneficio en la supervivencia con la estrategia invasiva en pacientes con ERC en estadios G3a a G5 (20). La evidencia para apoyar la CR sobre la ICP es escasa y la mayoría de los datos provienen de trials no aleatorizados. Un metanálisis publicado en 2016 muestra un leve beneficio de la CR sobre la ICP en la ERC moderada, sin embargo, este análisis incluyó pocos pacientes con ERC avanzada. Entre los pacientes en diálisis parece haber un mayor riesgo a corto plazo de mortalidad y accidente cerebrovascular con la cirugía, pero el riesgo a largo plazo es mayor con el tratamiento percutáneo tanto de muerte, IAM y necesidad de nueva revascularización. Ante esta controvertida evidencia Sarnak y colaboradores dejan claro que la elección del tratamiento debe hacerse sobre las condiciones específicas del paciente teniendo en cuenta su fragilidad, las comorbilidades, la expectativa de vida y la preferencia del mismo paciente. (3,21,22)

Con respecto al tratamiento de la cardiopatía isquémica estable, mencionan los últimos estudios clínicos randomizados importantes, en donde la estrategia invasiva no demostró superioridad con respecto al tratamiento médico. Creo importante ampliar la información del más reciente de ellos, el ISCHEMIA-CKD, que se realizó en 30 países e incluyó a casi 800 pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m^2 o diálisis, en donde, la tasa de muerte o IAM fue casi igual en ambas ramas. La falta de beneficio con la estrategia invasiva se observó también en otros puntos finales más blandos e incluso se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con la rama de tratamiento médico solo (23).

En conclusión, el artículo comentado expone una revisión muy amplia de las situaciones que se suscitan en los pacientes con ERC en sus diferentes etapas y su asociación con la cardiopatía isquémica en todas sus manifestaciones.

Como cardiólogos sabemos del elevado riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes, pero quizás no siempre tenemos en claro cómo diagnosticarlos y cómo tratarlos. Los autores describen excelentemente todo lo que hoy se acepta para el manejo del paciente renal, con su correspondiente nivel de recomendación y evidencia, así como los desafíos futuros en todas las áreas en donde aún se necesita mayor investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl., 3 (2013), pp. 1-150

2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K., Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Lancet., 382 (2013), pp. 260-272

3. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. October 8, 2019;74(14):1823–38.

4. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol 2003; 41:47–55.

5. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. Am J Kidney Dis 2006; 47:378–84.

6. Go AS, Bansal N, Chandra M, et al., for the ADVANCE Study Investigators. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1600–7.

7. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. Lancet 2016;388: 276–84.

8. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. TheFramingham predictive instrument in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50:217–24.

9. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al., for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative metaanalysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:514–25.

10. Bundy JD, Chen J, Yang W, et al., for the CRIC Study Investigators. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study. Atherosclerosis 2018; 271:53–60.

11. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al., for the DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301:1547–55.

12. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. Am J Transplant 2008; 8:1673–83.

13. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. J Am Coll Cardiol Img 2015; 8:553–62.

14. Eggers KM, Lindahl B, Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Jernberg T. Cardiac troponins and their prognostic importance in patients with suspected acute coronary syndrome and renal dysfunction. Clin Chem 2017; 63:1409–17.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:259–305.

16. 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, Vol 73, Nº24, June 25, 2019, e285-350

17. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188.

18. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in

chronic kidney disease in the FOURIER trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:2961–70.

19. Shaw C, Nitsch D, Lee J, Fogarty D, Sharpe CC. Impact of an early invasive strategy versus conservative strategy for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease: a systematic review. PLoS One 2016;11:e0153478.

20. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1032–43.

21. Charytan DM, Desai M, Mathur M, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2016;90:411–21.

22. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2015;66:1209–20.

23. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, et al., for the ISCHEMIA-CKD Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. Am Heart J 2018;205:42–52.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
VOL. 74, NO. 12, 2019
© 2019 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER

SEMINARIO DE *JACC*: CAMBIOS HISTÓRICOS Y CONCEPTUALES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA (1980–2020)

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE *JACC*

De la detección de la placa vulnerable al manejo del paciente vulnerable

Revisión de actualización de *JACC*

Armin Arbab-Zadeh, MD, PHD, MPH,[a] Valentín Fuster, MD, PHD[b]

RESUMEN

En las últimas décadas hemos asistido a enormes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que conducen al síndrome coronario agudo y a la muerte súbita cardíaca. Los estudios anatomopatológicos y de diagnóstico por la imagen han identificado determinadas características de la aterosclerosis coronaria que preceden a los eventos coronarios agudos. Sin embargo, hay muchos factores que influyen en el riesgo de eventos adversos causados por la enfermedad aterosclerótica coronaria y los datos existentes respaldan nuestra transición del enfoque centrado en la "placa vulnerable" individual, la estenosis arterial coronaria y la isquemia miocárdica inducible a un concepto de la enfermedad coronaria como enfermedad crónica multifactorial. Ha surgido el concepto de paciente vulnerable, en el que la carga de ateroma, su actividad metabólica y la predisposición a la trombosis vascular crean una plataforma para evaluar aspectos clave de la enfermedad coronaria. A su vez, este modelo nos ha llevado a centrar la atención en el control de la actividad de la enfermedad aterosclerótica y en la modificación de la susceptibilidad a la trombosis vascular, lo cual ha conducido a una reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1582–93) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

En la historia de la enfermedad coronaria (EC) destaca la confusión y controversia que la ha rodeado. En su trabajo titulado *Some Account of the Disorder of the Breast*, el Dr. William Heberden presentó al *British College of Physicians* en 1768 una descripción de la angina de pecho. Aunque esa descripción de la angina fue muy sagaz, Heberden no atribuyó el "*dolor pectoris*" al corazón sino que pensó que era consecuencia de un espasmo torácico o, posiblemente, de un trastorno neurológico (1). Edward Jenner fue uno de los primeros en proponer la insuficiencia arterial coronaria como causa de la angina de pecho en una carta enviada a Heberden en 1776. No obstante, más de 100 años después, la comunidad médica continúa estando muy dividida acerca de la causa de la angina. Es de destacar que, en el tratado de Osler *The Principles and Practice of Medicine* de 1912, se afirmaba lo siguiente sobre el tema de la angina de pecho: "Hasta el momento no se ha presentado todavía una explicación satisfactoria de los fenómenos de la crisis de angina de pecho. Se ha considerado que se trata de una neuralgia de los nervios del corazón, un espasmo del músculo cardiaco o de ciertas partes de este, o una expresión de la tensión en las paredes ventriculares cuando hay una dilatación extrema" (2). No fue hasta mediados del siglo XX, tras los trabajos pioneros de Nikolai N. Anichkov sobre la patogenia de la aterosclerosis (3), cuando se llegó a un amplio consenso sobre el concepto de que la enfermedad coronaria era la causa predominante de la angina y apareció el término de cardiopatía isquémica en los tratados de medicina.

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

De la [a]Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; y el [b]Mount Sinai Heart Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Gerard Pasterkamp, MD, PhD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo.

Original recibido el 21 de febrero de 2019; original recibido revisado el 25 de julio de 2019, aceptado el 26 de julio de 2019.

ISSN 0735-1097 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.062

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CABG = cirugía de bypass arterial coronario

EC = enfermedad coronaria

TAC = tomografía computarizada

ICP = intervención coronaria percutánea

No obstante, la controversia continúa. A pesar de las descripciones iniciales de una trombosis arterial coronaria en los pacientes que fallecían a causa de un infarto agudo de miocardio, durante mucho tiempo se pensó que el trombo vascular se producía después del evento y su papel causal se continuó discutiendo hasta la década de 1970 (4, 5). Desde entonces, los conceptos sobre la fisiopatología de los eventos coronarios agudos han continuado evolucionando. La capacidad de identificar de manera fiable una lesión miocárdica incluso pequeña detectando las concentraciones de troponinas específicas cardiacas en muestras de sangre periférica brindó nuevas oportunidades, que finalmente condujeron a una nueva definición del infarto agudo de miocardio (6). En muchas investigaciones recientes se han esclarecido mecanismos que conducen a eventos adversos derivados de la EC, y ello ha planteado dudas respecto a los conceptos predominantes en el abordaje de los pacientes con EC. Al mismo tiempo, esta perspectiva permitió el surgimiento o la confirmación de otros conceptos. Este artículo de revisión se centrará en 3 paradigmas en el campo de la EC que han sido cuestionados en los últimos años, así como en 3 conceptos en desarrollo y que están ocupando su lugar.

PUNTOS CLAVE

- La evaluación y el manejo de los pacientes con enfermedad coronaria están en un proceso de transición.
- La estrategia centrada en la lesión está siendo reemplazada por un abordaje integral de los pacientes con enfermedad coronaria.
- La investigación realizada a lo largo de las 4 últimas décadas ha reforzado la importancia de la prevención y del tratamiento médico como intervenciones centrales en los pacientes con enfermedad coronaria.

CONCEPTO CUESTIONADO 1: LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA INDUCIBLE ES UN FACTOR PREDICTIVO INDEPENDIENTE PARA LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y CONSTITUYE UNA DIANA IMPORTANTE PARA LA INTERVENCIÓN.

El papel de la isquemia miocárdica como guía para el manejo de los pacientes con una EC estable ha sido objeto de una prolongada controversia que aún continúa en cardiología. La confusión respecto a la importancia de la isquemia miocárdica puede tener su origen en que hay 2 mecanismos frecuentes y claramente distintos que conducen a la isquemia miocárdica en el contexto de la EC.

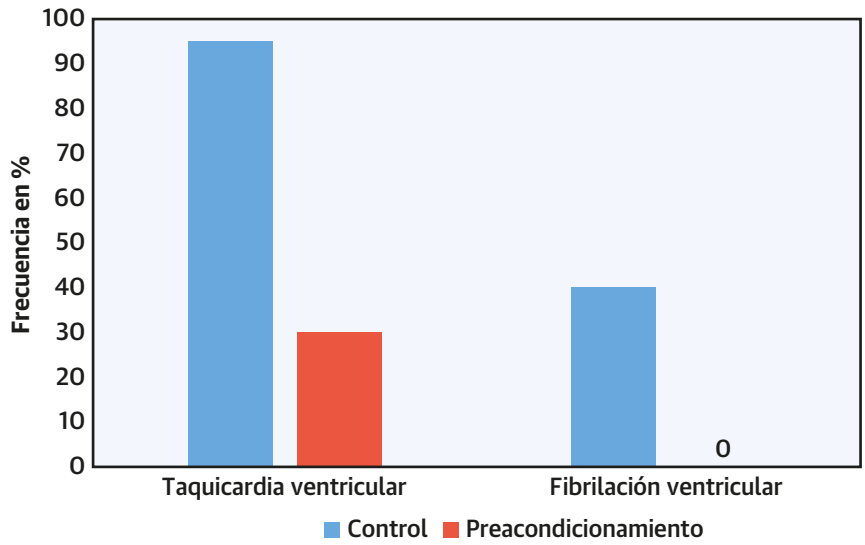
1) Isquemia aguda: una disminución brusca del aporte de oxígeno al miocardio (por ejemplo, trombosis arterial coronaria en el contexto de un evento coronario agudo, causante posiblemente de infarto, arritmia cardiaca y/o muerte súbita coronaria).
2) Isquemia inducible: una discrepancia crónica entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio (por ejemplo, una estenosis arterial coronaria fija con isquemia desencadenada por el esfuerzo o el estrés emocional).

Mientras que la isquemia miocárdica *aguda* debida a una trombosis vascular aguda constituye un evento crítico que puede conducir a una evolución adversa del paciente, la isquemia miocárdica *inducible*, en el contexto de una discrepancia crónica entre aporte y demanda, suele ser bien tolerada y no se asocia a secuelas de larga duración. No obstante, nuestra atención clínica se centra en gran parte en detectar y tratar esta última forma, bastante benigna, de isquemia miocárdica.

Las repercusiones profundamente diferentes de la isquemia miocárdica aguda y la isquemia miocárdica inducible pueden explicarse por el concepto de preacondicionamiento miocárdico (7) (**figura 1**). En experimentos fundamentales realizados en animales, los episodios breves de isquemia miocárdica controlada condujeron a adaptaciones rápidas a nivel miocárdico celular, que hacían que el corazón fuera mucho menos vulnerable a la arritmia ventricular (8); este concepto fue validado posteriormente en el ser humano (9). En el caso de la angina estable, el estrechamiento de la luz aterosclerótica coronaria se produce lentamente a lo largo del tiempo y finalmente puede producirse una angina en unas condiciones que requieren un aumento del aporte de oxígeno coronario, como el ejercicio o el estrés emocional. La exposición gradual a la isquemia miocárdica en la angina estable constituye un modelo ideal para el preacondicionamiento miocárdico, que permite al miocardio adaptarse a episodios intermitentes de isquemia, que es probable que reduzcan el riesgo de arritmia ventricular (8, 10). De hecho, el conjunto de datos obtenidos en laboratorios en los que se realizan pruebas de estrés miocárdico revela que las arritmias significativas (que requieren tratamiento) son muy raras (< 0,05%) (11).

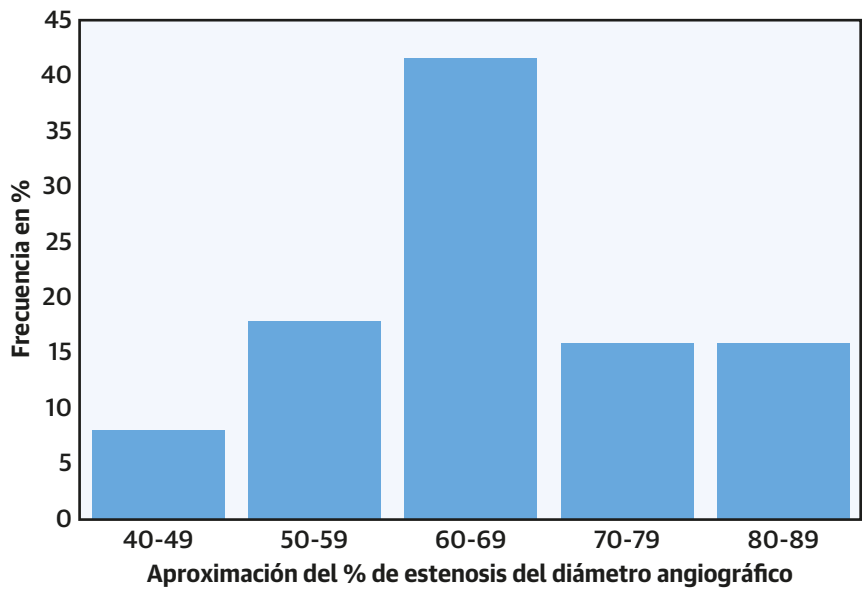
Cuando se produce una isquemia miocárdica aguda y sostenida, en el contexto de una obstrucción súbita del flujo sanguíneo (en especial con lesiones que antes no eran obstructivas) el miocardio puede no estar acondicionado y ser vulnerable al infarto y a la arritmia ventricular. Los datos de autopsia revelaron que la mayor parte de las lesiones causales en los pacientes que fallecen de muerte súbita cardíaca tienen estenosis del diámetro de la luz de un 40% a 69% en el examen angiográfico (**figura 2**), y es improba-

FIGURA 1 **Efecto del preacondicionamiento isquémico sobre la incidencia de arritmias ventriculares después de una oclusión arterial coronaria**



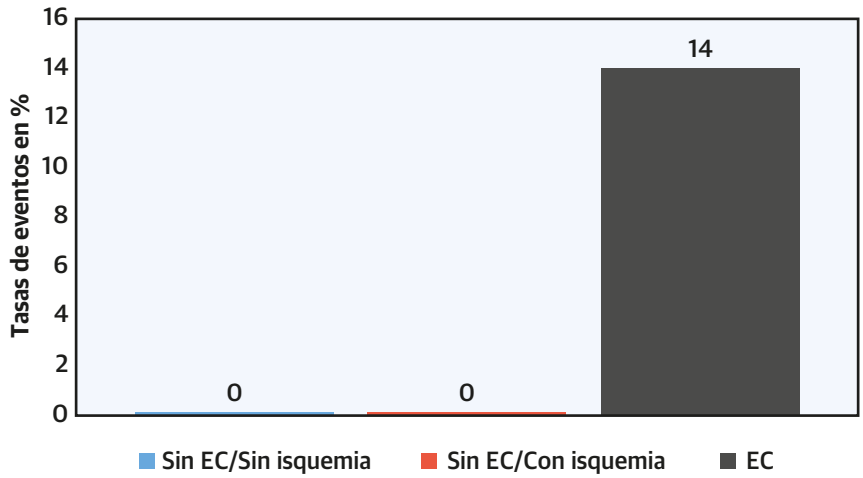
Se muestran los porcentajes de incidencia de la taquicardia ventricular y de la fibrilación ventricular después de una oclusión arterial coronaria sin un preacondicionamiento isquémico (control) o después de este preacondicionamiento en un modelo en el perro. Dos episodios de oclusión arterial coronaria de 5 minutos seguidos de reperfusión se asociaron a un número sustancialmente inferior de arritmias ventriculares con una oclusión vascular prolongada (25 minutos), en comparación con lo observado en los controles sin este acondicionamiento previo. Las cifras son una aproximación basada en un gráfico y la figura es una modificación de lo publicado por Vegh et al (8).

FIGURA 2 **Estimaciones de la estenosis angiográfica de las lesiones de arterias coronarias culpables en 50 pacientes consecutivos que sufrieron una muerte súbita coronaria**



La estimación del % de estenosis del diámetro angiográfico en exámenes anatomopatológicos de cortes transversales de las lesiones de arterias coronarias culpables procede del estudio de Farb *et al.* (12) en 50 casos consecutivos de muerte súbita coronaria. Se tomaron los datos de Mann y Davies (93) para estimar las estenosis del diámetro angiográfico a partir de datos anatomopatológicos de cortes transversales, con lo que no se tiene en cuenta el concepto de remodelado vascular para determinar el estrechamiento de la luz y, por lo tanto los resultados obtenidos son de una estenosis aproximadamente un 5% a 15% mayor que la observada en la coronariografía.

FIGURA 3 **Tasas de mortalidad o infarto de miocardio en función de la presencia de EC y de isquemia miocárdica inducible en las participantes en el estudio WISE**



Se presenta la incidencia de muerte y de infarto de miocardio en las participantes en el estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) en función de la presencia de enfermedad coronaria e isquemia miocárdica inducible (21). Aunque las pacientes sin enfermedad coronaria (EC) (n = 74) no presentaron infarto de miocardio ni muerte con independencia de que hubiera isquemia miocárdica (n = 14) o no la hubiera (n = 60) en la exploración realizada con espectroscopia de resonancia magnética, 53 de 352 pacientes con EC presentaron eventos clínicos después de una media de seguimiento de 3 años (21).

ble que ello cause una isquemia miocárdica antes de una oclusión trombótica (12). En cambio, los datos procedentes de laboratorios de cateterismo cardiaco indican que la mayor parte de las lesiones causales en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST muestran una obstrucción grave (> 70%) (13, 14). Una explicación plausible, aunque no confirmada, de las diferencias de resultados observadas entre los estudios clínicos y los anatomopatológicos puede ser el estado de acondicionamiento isquémico del miocardio en riesgo. En las series anatomopatológicas de muerte súbita coronaria, los pacientes fallecieron a causa de una arritmia mortal desencadenada por un evento coronario agudo. La aparición de esta arritmia es más probable en el miocardio no acondicionado, como en el caso de las estenosis coronarias de leves a moderadas y en la oclusión trombótica súbita. En cambio, en los estudios clínicos, los pacientes presentan estenosis de mayor grado cuando hay un miocardio preacondicionado y un menor riesgo de arritmias mortales, por lo que es más probable que sobrevivan hasta su llegada al laboratorio de cateterismo cardiaco.

Aunque es característico que la isquemia miocárdica inducible en sí, en el contexto de una angina estable, no se asocie a una evolución adversa del paciente, hay abundantes evidencias que indican que el riesgo de infarto de miocardio y muerte cardiaca aumenta en estos pacientes en comparación con los sujetos de control (lo cual puede causar también confusión) (15). Sin embargo, el riesgo de eventos coronarios agudos no se produce como consecuencia de la isquemia inducible en sí, sino por la enfermedad aterosclerótica coronaria subyacente. A lo largo de las últimas décadas, este concepto ha sido respaldado por evidencias de diferentes orígenes: 1) muchos estudios clínicos han mostrado una ausencia de beneficio (reducción de la incidencia de infarto de miocardio o muerte de causa cardiaca) con la reducción de la carga de isquemia miocárdica a través de una intervención coronaria percutánea (ICP) (16); 2) la relación entre la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria y la mortalidad es casi lineal, sin que se aprecie un efecto umbral para las estenosis hemodinámicamente importantes (17), y se observa más bien un aumento gradual del riesgo en función de la presencia y el grado de aterosclerosis coronaria (18); 3) en los estudios con una evaluación simultánea, el riesgo de eventos adversos es alto en presencia de una enfermedad aterosclerótica coronaria, aun en el caso de que no haya una isquemia miocárdica inducible (19); y 4) el riesgo de infarto de miocardio y muerte de causa cardiaca es extremadamente bajo en los pacientes sin enfermedad aterosclerótica coronaria, con independencia de la isquemia miocárdica inducible (20). El estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) comportó cierta confusión en este tema puesto que describió unas tasas de eventos más altas en las pacientes con isquemia miocárdica inducible que en las que no presentaban una enfermedad coronaria obstructiva (21). Sin embargo, tan solo la hospitalización por angina aumentó con la isquemia inducible (tal como era de prever ya que las pacientes continuaban presentando síntomas), mientras que no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad o el infarto de miocardio (**figura 3**).

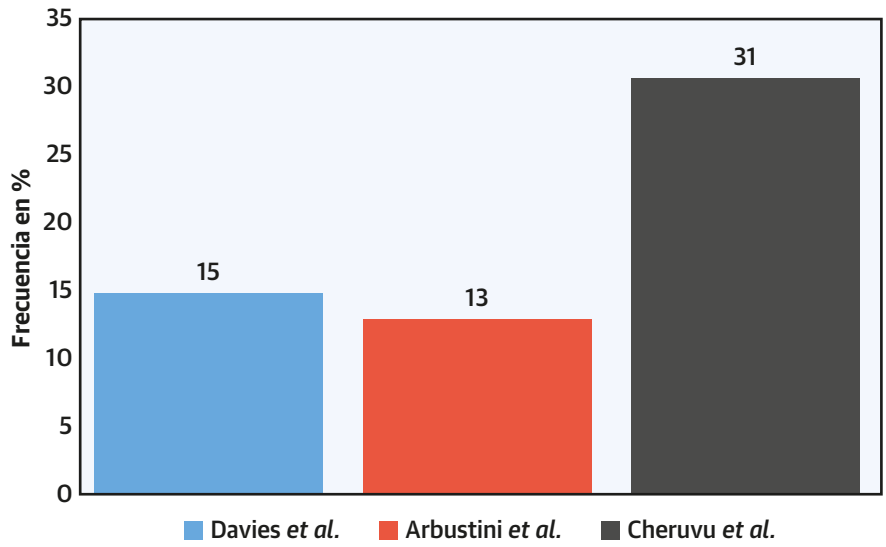
Consideradas en conjunto, las evidencias disponibles sugieren que la isquemia miocárdica inducible en pacientes con una EC estable constituye simplemente un indicador aproximado del grado de enfermedad aterosclerótica coronaria subyacente, y que esta última es el fundamento real que desencadena el infarto agudo de miocardio y la muerte de causa coronaria.

CONCEPTO CUESTIONADO 2: LAS ESTENOSIS GRAVES DE ARTERIAS CORONARIAS DEBEN SER EL OBJETIVO DE LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON UNA EC ESTABLE

Antes de que se hubiera obtenido una perspectiva adecuada sobre los mecanismos que conducen a los síndromes coronarios agudos, el diagnóstico de la EC se ligaba a una reducción de la reserva de flujo arterial coronario como resultado de una enfermedad coronaria. Gould *et al*. (22) establecieron que una estenosis coronaria focal de aproximadamente un 50% (determinada mediante un análisis cuantitativo) se asocia a una reducción del flujo sanguíneo coronario máximo y, por consiguiente, a la angina, en condiciones de demanda de oxígeno alta del miocardio. En consecuencia, una obstrucción de la luz de > 50% (o de > 70% en la evaluación visual) se ha considerado "significativa" y en los estudios clínicos se han utilizado estos umbrales de estenosis en la angiografía para determinar la presencia y gravedad de la EC. En cambio, la enfermedad aterosclerótica coronaria con estenosis de < 50% se ha considerado una enfermedad coronaria "no significativa" o "no obstructiva". Desde entonces, la evaluación y el manejo de los pacientes con EC se han centrado en gran parte en la detección y tratamiento de las estenosis coronarias "significativas". Sin embargo, luego averiguamos que los eventos coronarios agudos a menudo no son causados por un estrechamiento progresivo y lento de la luz arterial, sino por una obstrucción súbita del flujo sanguíneo debida a una ruptura de la placa y una trombosis vascular asociada a ello, de tal manera que las lesiones culpables con frecuencia no eran obstructivas antes del evento (12, 23, 24). Los estudios clínicos realizados con el empleo de coronariografías invasivas o no invasivas confirmaron que había un riesgo de muerte y de infarto de miocardio similar en los pacientes con una EC obstructiva o no obstructiva, si la enfermedad afectaba a las 3 arterias coronarias (18, 25). En el ensayo PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*), la inmensa mayoría (77%) de las muertes cardiovasculares y los infartos de miocardio se produjeron en pacientes con una estenosis de la luz de < 50% en la situación inicial (26). De igual modo, el estudio ICONIC (*Incident Coronary Syndromes Identified by Computed Tomography*) observó que la mayor parte de los síndromes coronarios agudos tienen su origen en lesiones no obstructivas (27). Estos datos sugieren que al centrarnos en los pacientes con una enfermedad "significativa" u "obstructiva", perdemos la oportunidad de abordar el tratamiento de muchos, si no la mayoría, de los pacientes que tienen un riesgo de sufrir eventos coronarios agudos.

No es de extrañar que nuestro enfoque basado en la eliminación de las estenosis coronarias con el empleo de la angioplastia o los implantes de *stents* coronarios no haya producido una menor mortalidad o una reducción del riesgo infarto de miocardio en los pacientes con una EC estable (16). Esta falta de beneficio es aún más notable si se tiene en cuenta que los ensayos clínicos aleatorizados han dado sistemáticamente una ventaja al grupo de ICP al administrar un tratamiento antiagregante plaquetario doble a más pacientes de este grupo que del grupo de tratamiento médico (con el consiguiente menor riesgo de infarto de miocardio con el tratamiento antiagregante plaquetario doble en comparación con el de un solo fármaco de este tipo en los pacientes de alto riesgo) (17, 28). Por el contrario, la revascularización arterial coronaria con el empleo de cirugía de bypass arterial coronario (CABG) sí se asoció a una mejora de la supervivencia en comparación con el tratamiento médico solo en pacientes con una EC coronaria estable y una afectación grave de la coronaria principal izquierda, una EC de 3 vasos o una enfermedad de 2 vasos que afectara a la arteria descendente anterior izquierda, así como en el contexto de una reducción grave de la función sistólica del ventrículo izquierdo (29). No obstante, la mayor parte de los datos de comparación directa proceden de estudios realizados en la década de 1980 y tanto las técnicas de revascularización como el tratamiento médico han mejorado considerablemente desde entonces. Los mecanismos a través de los cuales la CABG da lugar a una mejora de los resultados clínicos, en comparación con el tratamiento médico, en pacientes seleccionados que presentan características de alto riesgo no se conoce bien. Los análisis del ensayo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) no observaron diferencias en cuanto a la clase de la *New York Heart Association* de la insuficiencia cardiaca ni en cuanto a la clasificación de la angina de la *Canadian Cardiovascular Society* en los pacientes asignados a la CABG en comparación con los asignados al tratamiento médico, en un seguimiento de 48 meses, y ello puede sugerir que la mejora de la perfusión miocárdica con la revascularización quirúrgica no es un factor importante para explicar la diferencia existente en los resultados clínicos de los pacientes (30). Parece concebible que el bypass de la circulación arterial coronaria nativa proximal, gravemente afectada, con el empleo de conductos resistentes a la aterosclerosis (arterias mamarias internas) reduzca el riesgo de trombosis vas-

FIGURA 4 Frecuencia de la ruptura asintomática de una placa aterosclerótica coronaria en los pacientes que fallecen por causas no cardíacas



Proporción de pacientes en los que se observaron signos de ruptura o erosión de una placa aterosclerótica coronaria en la autopsia en 3 investigaciones independientes, en 77, 129 y 13 sujetos, respectivamente (38-40). Los pacientes no tenían antecedentes de cardiopatías y fallecieron por causas no cardiacas. En el estudio de Cheruvu *et al*. (40) se incluyó a pacientes con factores de riesgo frecuentes para la enfermedad coronaria y se observó una mayor incidencia de rupturas asintomáticas de placas.

cular en las zonas distales. Esta teoría es coherente con nuestro concepto del riesgo derivado de la EC y puede explicar por qué la CABG conduce a una mejora de los resultados de los pacientes en comparación con la ICP (31) que aborda simplemente las estenosis focales pero no la enfermedad aterosclerótica presente en otros lugares del árbol coronario.

CONCEPTO CUESTIONADO 3: LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA "PLACA VULNERABLE" PUEDE PREVENIR LOS EVENTOS CORONARIOS AGUDOS

El concepto de "placa vulnerable" ha sido objeto de otra importante controversia en cardiología a lo largo de las últimas décadas (32). Las series anatomopatológicas de pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio o una muerte súbita coronaria revelan que la mayor parte de los eventos son desencadenados por la ruptura o las erosiones de placas ateroscleróticas que conducen a una trombosis vascular (33, 34). El tipo de placa aterosclerótica que se asocia con más frecuencia a las lesiones culpables de cuadros clínicos es un fibroateroma con una cubierta fina, que se caracteriza por la presencia de un núcleo necrótico o lipídico grande separado de la luz del vaso por una capa fina de células epiteliales (35). La cubierta fibrosa puede sufrir una ruptura o una erosión en respuesta a las fuerzas de cizalladura o a la inflamación; y puede permitir que un material sumamente trombógeno esté en contacto con el torrente circulatorio (36). Teniendo en cuenta estas observaciones, se supuso que la identificación de estas placas ateroscleróticas propensas a la ruptura/erosión, las denominadas "placas vulnerables", permitiría la prevención del infarto de miocardio o la muerte de causa cardiaca. Lamentablemente, esta suposición resultó ser errónea ya que se basa en la premisa de que las placas ateroscleróticas individuales que sufren una ruptura o una erosión desencadenan de *manera uniforme, o como mínimo con frecuencia*, eventos coronarios agudos (es decir, se asocian a un riesgo considerable de resultados clínicos adversos). Sin embargo, los estudios anatomopatológicos demostraron que la mayor parte de las rupturas de placas se producen sin que haya síntomas o eventos asociados a ello (37). En pacientes que no presentaban una cardiopatía clínica y fallecieron por causas no cardiacas (por ejemplo, traumatismo o suicidio), de un 13% a un 31% tenían signos de ruptura de placas ateroscleróticas coronarias sin manifestación clínica (**figura 4**) (38-40). Al realizar un examen sistemático, más del 70% de las lesiones de arterias coronarias con una estenosis de un mínimo del 50% de la luz habían sufrido una ruptura de placa previa asintomática (41). Los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigación establecieron que la ruptura de la placa y su cicatrización es el mecanismo predominante de crecimiento de la placa, de tal manera que muchas lesiones sufren de 2 a 3 o más rupturas antes de llegar a mostrar una obstrucción grave

(41, 42). Dado el gran número existente de personas con rupturas de placa asintomáticas, así como de individuos con lesiones arteriales coronarias obstructivas (≥ 50%) (9% en una muestra de autopsias de personas jóvenes de mediana edad no hospitalizadas que fallecieron por causas no cardiacas) (43), parece claro que la ruptura de la placa es un fenómeno frecuente que tan solo excepcionalmente conduce a un evento coronario agudo.

Por consiguiente, no es de extrañar que numerosos estudios clínicos, con el empleo de técnicas diferentes, en su mayor parte invasivas, no hayan logrado identificar las placas de aterosclerosis coronaria específicas que se asocian a un riesgo considerable de infarto de miocardio o de muerte súbita (44-46). Lamentablemente, esto puede no apreciarse si los criterios de valoración del estudio incluyen eventos no relacionados con eventos coronarios agudos (por ejemplo, hospitalización o revascularización por una angina estable) o si no se introduce un ajuste respecto a la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria. En el estudio PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*), se observó que la presencia de un fibroateroma con una cubierta fina, en especial en los individuos con una carga de placa elevada y un área luminal residual pequeña, se asoció a un resultado clínico adverso en los pacientes (44). Sin embargo, casi todos los eventos consistieron en hospitalizaciones por angina, mientras que, en un seguimiento de 3,4 años, tan solo 6 de 596 pacientes sufrieron un infarto de miocardio que pudiera atribuirse a una "placa vulnerable", lo cual constituye en cualquier caso un riesgo bajo. Recientemente, 2 estudios clínicos bien realizados, en los que se utilizó ecografía intravascular, observaron de manera similar una ausencia de un valor pronóstico adicional de las características de la placa respecto a la determinación del volumen de esta (47, 48).

En una cohorte amplia examinada mediante angiografía de tomografía computarizada (angio-TAC) se atribuyó un valor predictivo de los eventos coronarios agudos a determinadas características concretas de la placa "vulnerable", pero no se abordó el efecto de confusión derivado de la presencia y grado de aterosclerosis coronaria (49). En comparación con los pacientes con arterias coronarias normales, los que presentan una "placa vulnerable" tendrán un mayor riesgo de eventos adversos, no a causa de sus características de vulnerabilidad específicas, sino debido a la presencia de *alguna* enfermedad aterosclerótica coronaria que se asocia de por sí a un mayor riesgo. Para demostrar de manera concluyente que determinadas características concretas de la placa tienen un papel independiente en cuanto a la predicción de los eventos, los sujetos de control deben tener una carga de placa y un perfil de riesgo idénticos. Lamentablemente, son pocas las investigaciones que cumplen esos criterios. Recientemente, Lee *et al*. (50) observaron que las características de "alto riesgo" de las placas en el angio-TAC tenían poco valor pronóstico adicional respecto al proporcionado por la determinación de la carga total de ateroma. En otro estudio se observó un cierto valor predictivo de las características de la placa determinadas mediante TAC que iba más allá del de los predictores actuales, pero el poder de discriminación fue bajo (27).

Los ensayos clínicos en los que se ha comparado la ICP con el tratamiento médico en pacientes con una EC estable aportan evidencias adicionales sobre la futilidad de eliminar las "placas vulnerables". En estudios en los que se utilizó una espectroscopia en el infrarrojo cercano se observó que las estenosis coronarias de alto grado abordadas mediante ICP tienen con frecuencia características de "placa vulnerable" (por ejemplo, un núcleo lipídico grande) (51). No obstante, en ensayos clínicos aleatorizados no se observó una reducción del riesgo de muerte o de infarto de miocardio con la ICP de estenosis de alto grado, en comparación con el tratamiento médico, en pacientes con una EC estable (52). Estos datos sugieren que el posible beneficio aportado por la eliminación de una única lesión mediante la ICP es demasiado pequeño (el riesgo individual de cada lesión es demasiado bajo) para que compense los riesgos derivados de la intervención (53).

Globalmente, hay una evidencia sustancial que indica que el concepto de una sola "placa vulnerable" es erróneo, y que su detección no constituye una aportación relevante por lo que respecta a la predicción del infarto agudo de miocardio o la muerte súbita coronaria. Además, hay evidencias que indican que el implante de *stents* en placas vulnerables no se asocia a una mejora de los resultados clínicos en los pacientes (reducción del riesgo de infarto de miocardio o de muerte súbita cardíaca). En cambio, hay datos que respaldan el concepto de que la carga de ateroma que incluye placas metabólicamente activas, posiblemente en un estadio más temprano, puede comportar un peligro superior al de la aterosclerosis avanzada, más inerte (54).

CONCEPTO EN DESARROLLO 1: LA CARGA DE ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA CORONARIA ES EL PRINCIPAL FACTOR DETERMINANTE DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES CON UNA EC ESTABLE

La muerte o la morbilidad grave en pacientes con una EC estable son causadas por eventos coronarios agudos y por las consecuencias de estos (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, arritmia). El mecanismo que conduce con más frecuencia a los eventos coronarios agudos es la ruptura de una placa aterosclerótica con la consiguiente trombosis vascular completa o parcial (35). Así pues, la presencia de una aterosclerosis coronaria es un requisito previo para que aumente el riesgo de eventos coronarios agudos, excepto en unas pocas excepciones (por ejemplo,

TABLA 1 Estadios de enfermedad coronaria propuestos

ESTADIO DE EC	0 – Normal	I – Leve	II – Moderada	III – Grave	IV – Muy grave
Criterios	Ausencia de ateroma	< 30% en 1-2 vasos	30%-49% en 1-2 vasos	≥ 50% en 1-2 vasos	≥ 50% en 2 vasos + DAIp
o bien			< 30% en 3 vasos	30-49% en 3 vasos	≥ 50% en 3 vasos
o bien					≥ 50% en arteria coronaria principal izquierda

En la tabla se enumeran los criterios para definir los estudios de enfermedad coronaria modificados de los de Arbab-Zadeh y Fuster (60). Los valores de estenosis se basan en una evaluación cuantitativa.

EC = enfermedad coronaria; DAIp = arteria descendente anterior izquierda proximal.

disección de una arteria coronaria, embolias sistémicas, espasmo vascular). En cambio, los datos de numerosos estudios clínicos han mostrado de manera uniforme un riesgo extremadamente bajo de infarto de miocardio o de muerte cardiaca en los pacientes que no presentan signos de aterosclerosis coronaria en las exploraciones de imagen, ni siquiera en presencia de síntomas que hagan sospechar una angina (55). El riesgo aumenta de manera gradual con la amplitud de la enfermedad coronaria (56). La relación casi lineal de la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria con el riesgo de eventos coronarios agudos puede explicarse estocásticamente (57): a pesar de que la mayor parte de rupturas de placa no conducen a eventos coronarios agudos, sí lo hacen en algunos casos; cuantas más placas hay (es decir, cuanto mayor es la carga de enfermedad aterosclerótica), más rupturas de placa se producirán y mayor será la probabilidad de que una de ellas desencadena una trombosis vascular y un evento clínico (35).

De por sí, el concepto de que la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria es el principal factor determinante de la evolución clínica del paciente no es nuevo. Poco después de que Mason Sones estableciera la utilidad de la coronariografía en 1958, los investigadores se preguntaron qué relación tenía la gravedad de la enfermedad coronaria con la evolución clínica del paciente. En 1970, Friesinger *et al*. (58) demostraron que un sistema de puntuación coronaria que tenía en cuenta la gravedad de la estenosis y el número de arterias afectadas predecía la evolución de los pacientes mejor de lo que lo hacían los parámetros clínicos. Tras ello hubo numerosas iteraciones para mejorar los sistemas de puntuación, y en todas ellas se confirmó la relación de la extensión y gravedad de la EC con la evolución clínica del paciente. Aunque se ha puesto de manifiesto que el número de arterias coronarias con estenosis está correlacionado con la evaluación semicuantitativa de la carga de enfermedad aterosclerótica (59), hasta hace poco la gravedad de la EC se ha conceptualizado basándose en las estenosis de arterias coronarias y no como un proceso sistémico. Con el empleo del calcio arterial coronario como indicador indirecto de la carga de enfermedad aterosclerótica, el análisis de los datos de más de 100.000 pacientes demostró que hay un espectro continuo de riesgo derivado de la aterosclerosis que va de la carga de ateroma leve a la muy grave (60). Más recientemente, la coronariografía no invasiva obtenida mediante TAC ha permitido realizar una evaluación semicuantitativa o plenamente cuantitativa del volumen de enfermedad aterosclerótica coronaria en cohortes clínicas grandes, y ello ha confirmado la estrecha relación existente entre la carga de enfermedad y el riesgo de eventos adversos (55).

La identificación de que la EC no obstructiva comporta un riesgo modificable sustancial debe interpretarse como un avance importante. Los datos obtenidos mediante coronariografía invasiva y no invasiva ponen de manifiesto que la EC no obstructiva, cuando es amplia, puede asociarse a un riesgo de infarto de miocardio y de muerte cardiaca similar al de la enfermedad obstructiva (18, 25, 61). El ensayo SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*) puso de manifiesto una tasa de mortalidad o infarto de miocardio asociados a la enfermedad coronaria un 41% inferior en los pacientes asignados a una estrategia anatómica en comparación con la tradicional (basada en las pruebas de esfuerzo) que se atribuyó a la detección de la aterosclerosis coronaria no obstructiva y al inicio de una prevención dirigida (62, 63). En vez de considerarla una entidad específica, es posible que sea mejor interpretar la EC como un espectro de enfermedad, asociado a un riesgo que va de muy bajo a muy alto, dependiendo en gran parte de la extensión de la enfermedad aterosclerótica (**tabla 1**). A pesar de la ventaja conceptual que supone la cuantificación completa de la carga de ateroma, continúa sin estar claro si esto es superior a nuestra evaluación semicuantitativa tradicional de la EC, dadas las pocas opciones de tratamiento actualmente existentes (64). Teniendo en cuenta la facilidad de evaluación y que los profesionales están familiarizados con ello, nosotros propusimos ampliar nuestro sistema de gradación angiográfico, en vez de reemplazarla, y hacer hincapié en la atención prestada a la enfermedad aterosclerótica que antes se consideraba "no significativa" (61). En futuros estudios se podrá abordar la utilidad de una evaluación completa en comparación con la evaluación semicuantitativa de la carga de enfermedad aterosclerótica para el manejo clínico.

CONCEPTO EN DESARROLLO 2: LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA CORONARIA ES UN FACTOR PREDICTIVO POTENTE DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES Y UNA DIANA IMPORTANTE PARA LA INTERVENCIÓN

De forma análoga a lo antes comentado, intuitivamente parece que la aterosclerosis coronaria con una progresión activa debe estar asociada a un mayor riesgo de eventos coronarios agudos que la enfermedad estable. Las rupturas y posteriores cicatrizaciones de placas forman parte de la evolución natural de la enfermedad aterosclerótica y constituyen un factor determinante importante de la aparición de una obstrucción de la luz vascular. La enfermedad progresiva (a diferencia de la aterosclerosis estable) puede cursar con una tasa superior de rupturas de placa y, por consiguiente, un mayor riesgo de eventos coronarios agudos. Motoyama *et al.* (49) observaron un valor de *hazard ratio* ajustada de 33,4 para los eventos cardíacos en 3.158 pacientes con sospecha de EC que fueron objeto de un seguimiento durante una media de 3,9 años y que presentaban una progresión de las placas, en comparación con un valor de *hazard ratio* de 2,2 (no significativo) para las placas de "alto riesgo". En un estudio de individuos asintomáticos, el riesgo de mortalidad fue 3 veces superior cuando la evaluación de seguimiento realizada al cabo de 3 años reveló una progresión de la placa en comparación con la ausencia de progresión (65).

Los mecanismos y los factores predictivos de la progresión del ateroma no se conocen bien en la actualidad. La inflamación es un concepto clave en la patogenia de la aterosclerosis y los marcadores de la inflamación están correlacionados generalmente con la actividad de la enfermedad y el riesgo de eventos coronarios agudos (66). Recientemente se ha establecido una relación entre la actividad inflamatoria en el tejido adiposo que rodea las arterias coronarias y un aumento de la mortalidad, de manera independiente de la gravedad de la enfermedad aterosclerótica y de los factores de riesgo tradicionales (67). Y a la inversa, se ha puesto de manifiesto que la inhibición de la inflamación sistémica reduce el riesgo de enfermedad aterosclerótica (68). Hay diversos trastornos que se asocian a la inflamación y también a la aparición de la aterosclerosis (por ejemplo, diabetes mellitus, obesidad) (66). El estrés emocional se ha relacionado desde hace mucho tiempo con el riesgo de EC y con la actividad inflamatoria (69). Las técnicas de diagnóstico por la imagen permiten en la actualidad mostrar de manera específica como la actividad regional cerebral afecta al riesgo de eventos cardiovasculares (70). Se ha identificado también que la privación de sueño es otro factor de riesgo para la aparición de la EC, probablemente a través de una supresión insuficiente de las vías inflamatorias (71). Tanto la menor duración del sueño como el sueño más fragmentado se asociaron a una mayor carga de enfermedad aterosclerótica en la evaluación realizada mediante ecografía vascular tridimensional (72). Las asociaciones con patrones estacionales y con infecciones agudas sugieren que los trastornos inflamatorios agudos desempeñan un papel en la potenciación de estos procesos y dan lugar a un mayor aumento del riesgo de eventos (66, 73, 74).

La inflamación tiene unas consecuencias especialmente nocivas en la patogenia de la EC, ya que influye en todos los aspectos cruciales del proceso de la enfermedad. La inflamación: 1) fomenta la aparición y la progresión de la aterosclerosis; 2) aumenta la inestabilidad de la placa y el riesgo de ruptura o erosión; y 3) facilita un estado protrombótico (61, 75, 76). En consecuencia, las intervenciones destinadas a reducir la actividad inflamatoria local y sistémica se asocian a una mejora de los resultados clínicos en los pacientes con EC. La multitud de factores de riesgo a los que se ha involucrado en el aumento de la actividad inflamatoria respalda el concepto de un abordaje integral de los pacientes con EC (77, 78), en el que el tratamiento del estilo de vida, además del control de los factores de riesgo, son cruciales para la mejora de los resultados clínicos de los pacientes. En cambio, el papel de un tratamiento antiinflamatorio específico continúa sin estar claro en la actualidad (79).

CONCEPTO EN DESARROLLO 3: LA RESPUESTA INDIVIDUAL A LA ATEROSCLEROSIS ES UN FACTOR MODIFICABLE CRUCIAL PARA LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

En función de la genética, la alimentación, los factores ambientales y la actividad física, el proceso aterosclerótico se pone de manifiesto a menudo en la adolescencia y progresa con el avance de la edad (80). Los estudios realizados con el empleo de ecografía intravascular en donantes de trasplantes cardiacos han documentado la presencia de lesiones de aterosclerosis coronaria en el 85% de los individuos de edad igual o superior a 50 años (81). No obstante, la prevalencia de la EC clínica es de tan solo un 8% en los estadounidenses de 50 años de edad (82). Esta manifestación clínica más bien baja en una población con una prevalencia elevada de enfermedad aterosclerótica coronaria sugiere que la respuesta del organismo a la enfermedad es un elemento crucial para determinar el riesgo de eventos isquémicos. En estudios recientes de puntuaciones poligénicas de genoma completo se han identificado grupos con un aumento de 3 veces en el riesgo de EC en comparación con los sujetos de control, lo cual sugiere que la predisposición es un factor importante (83). Los pacientes con antecedentes familiares de EC prematura presentan un riesgo superior al de los sujetos de control (84). Lo que continúa sin estar claro es si el riesgo se produce a través de una aterosclerosis

rosis acelerada, una predisposición a la trombosis arterial en respuesta a la enfermedad aterosclerótica o por una combinación de ambas cosas.

Dada la amplia prevalencia de la aterosclerosis y la evidencia que indica que las rupturas de placas se producen con frecuencia sin que se aprecien síntomas asociados a ello, parece que es necesario un medio hemostásico facilitador para permitir que se produzca una trombosis vascular de trascendencia clínica (35). Los factores hemostásicos se ven influidos por numerosos factores, incluida la edad, la genética, la alimentación, los cambios circadianos, las condiciones ambientales, las medicaciones, los trastornos inflamatorios y otros (85). Puede producirse un estado protrombótico de forma súbita y transitoria con la convergencia de factores favorecedores de la trombosis en respuesta a un estímulo (por ejemplo, la ruptura de una placa). En consecuencia, un evento coronario agudo puede ser consecuencia de una constelación desafortunada de factores trombóticos en el contexto de una ruptura o erosión de una placa de aterosclerosis coronaria, lo cual constituye una anomalía en la evolución regular de cicatrización de las placas asintomáticas (32). En consecuencia, un evento coronario agudo puede considerarse una situación de "tormenta perfecta", y ello pone de relieve las dificultades con las que nos enfrentamos para predecir de manera precisa los eventos (35). Al mismo tiempo, algunos pacientes pueden presentar una especial predisposición a una respuesta inadecuada a un estímulo de este tipo, con una trombosis vascular, y ser por lo tanto más vulnerables. En la mayor parte de los pacientes, la convergencia de varios factores protrombóticos aumenta la probabilidad de aparición de eventos clínicos (35). Al mismo tiempo, muchos de estos factores que aumentan la probabilidad de una trombosis (por ejemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad) pueden ser modificados y su efecto puede ser contrarrestado por los efectos de la medicación.

CONSECUENCIAS PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO CONTEMPORÁNEOS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

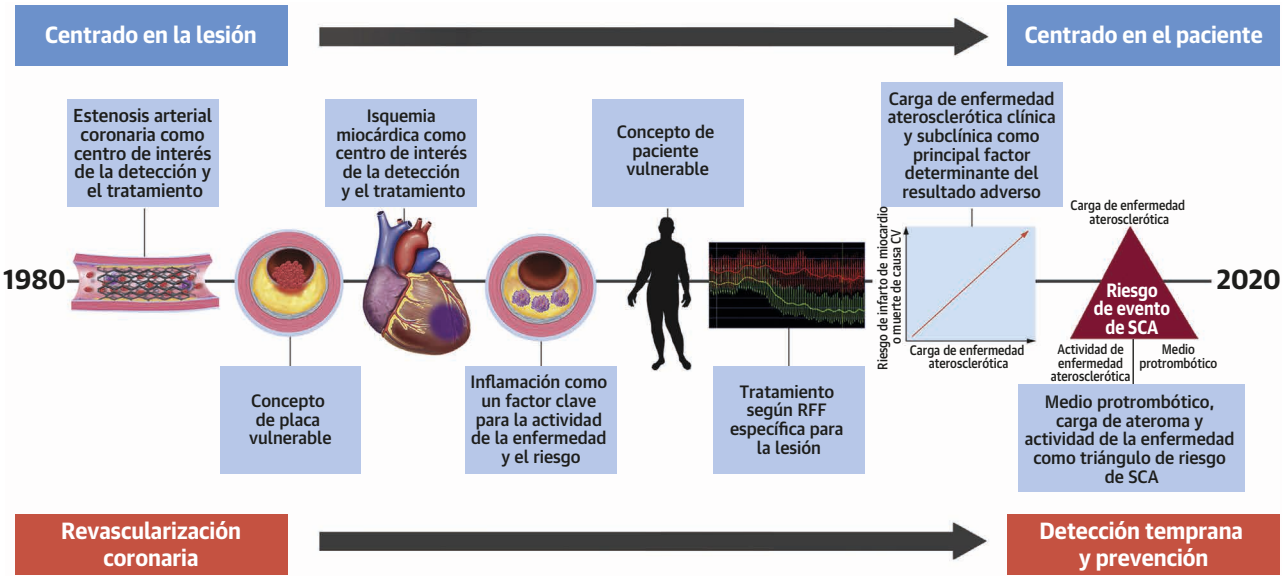
Un reciente análisis del *Center of Medicare and Medicaid Services* ha estimado que el gasto nacional de asistencia sanitaria de Estados Unidos aumentará de 3,4 billones a casi 6 billones de dólares al llegar a 2027 (86). Las enfermedades cardiovasculares son las que contribuyen en mayor medida a producir estos costes y la EC supone la parte más importante de ellos (82). Los costes de hospitalización son sustancialmente superiores a todos los demás gastos derivados de la EC y deberán hacerse esfuerzos por reducir los ingresos hospitalarios. Según el análisis del registro REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), aproximadamente el 50% de los costes de hospitalizaciones (por diagnósticos cardiovasculares) de 1 año se debió a intervenciones de revascularización (87). Al mismo tiempo, la revascularización no aborda fundamentalmente el proceso de la enfermedad en los pacientes con una EC estable y continúa siendo, en el mejor de los casos, incierto si conduce a una mejora de la evolución clínica de los pacientes en comparación con lo que sucede con el tratamiento médico solo (88). Cabe argumentar que la disminución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observada a lo largo de las últimas décadas es consecuencia del uso amplio de tratamiento antiagregante plaquetario, la medicación hipolipemiante, la mejora del control de la presión arterial y la diabetes, la menor tasa de fumadores, la mejor alimentación y la mayor concienciación respecto a los efectos nocivos de un estilo de vida sedentario (89). A pesar de la eficacia conocida de la prevención, un análisis de 4 estudios clínicos realizados en pacientes con EC reveló que alcanzamos los objetivos principales del tratamiento (control de los lípidos, la glucosa, la presión arterial y abandono del tabaco) en < 20% de los pacientes (90). Es probable que un mayor interés en alcanzar los objetivos de prevención en los pacientes con EC tenga una repercusión sustancial en la evolución clínica de esos y en las tasas de hospitalización. Los sistemas de asistencia sanitaria han iniciado la transición hacia una asistencia basada en el valor y en pagar a los proveedores por servicios asociados a una mejora de los resultados de los pacientes. Es probable que estas iniciativas respalden nuestra transición de un enfoque centrado en intervenciones costosas a otro centrado en la prevención.

Un avance importante es nuestra capacidad de aplicar la prevención de manera más temprana en el proceso de la EC, con la ayuda de la coronariografía no invasiva, que permite detectar la aterosclerosis coronaria no obstructiva. En estudios clínicos grandes, la identificación de pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva ha conducido a la prevención del infarto de miocardio en comparación con el enfoque tradicional con pruebas de esfuerzo para la evaluación de los pacientes que presentan un dolor torácico estable (91, 92). Es de destacar que el 78% de las pruebas de esfuerzo realizadas en el ensayo PROMISE fueron consideradas normales, en comparación con tan solo un 33% de los casos en los exámenes de angio-TAC coronario, lo cual pone de manifiesto la gran oportunidad existente para influir en la enfermedad en una fase más temprana en una población muy amplia (26).

CONCLUSIONES

En las últimas décadas hemos asistido a enormes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que conducen a los eventos coronarios agudos, a la identificación de mejores estrategias para evaluar a los pacientes con una

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Cambios en el concepto de enfermedad coronaria 1980-2020**



Arbab-Zadeh, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1582-93.

Se indican los principales avances en la conceptualización de la enfermedad coronaria a lo largo de las últimas 4 décadas en una escala temporal aproximada. En términos generales, el concepto de enfermedad coronaria ha evolucionado para pasar de un enfoque centrado en la estenosis a una visión integral sistémica del trastorno.
El paradigma de reserva de flujo fraccional (RFF) aparecido más tarde puede considerarse una regresión hacia el interés anterior por las lesiones individuales. SCA = síndrome coronario agudo.

EC estable, y a la disponibilidad de un número creciente de opciones de tratamiento eficaces. Estos datos respaldan nuestra transición de un enfoque centrado en la isquemia miocárdica inducible y las estenosis de arterias coronarias a una conceptualización de la EC como una enfermedad crónica que se ve influida por una amplia gama de factores específicos. Nuestra visión básica centrada en "placas vulnerables" individuales como principal diana para la intervención ha evolucionado hacia un concepto integral de paciente vulnerable, de tal manera que la carga de enfermedad aterosclerótica, su actividad metabólica y la respuesta del organismo a la ruptura de la placa constituyen una plataforma para poder valorar mejor el riesgo de la EC (**ilustración central**). Es importante señalar que estos conceptos nos han permitido pasar del tratamiento de las estenosis de arterias coronarias al control de la actividad de la enfermedad y la modificación del riesgo de trombosis vascular. Para permitir una aplicación óptima del conocimiento que hemos adquirido, nuestro sistema de asistencia sanitaria deberá adaptar sus estructuras de reembolso de gastos e incentivar preferentemente la prevención sobre las intervenciones de revascularización costosas y a menudo carentes de efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan IA, Mehta NJ. Initial historical descriptions of the angina pectoris. J Emerg Med 2002;22:295-8.

2. Osler W, McCrae T. The Principles and Practice of Medicine; Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. 8th edition. New York, NY: D. Appleton and Company, 1912.

3. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. Tex Heart Inst J 2006;33:417-23.

4. Leach A. History of angina. Res Medica (Special Issue on Lauder Brunton Centenary Symposium on Angina Pectoris) 1967:9-10.

5. Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. J Pathol 1979;127:99-110.

6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). J Am Coll Cardiol 2018;72:2231-64.

7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.

8. Vegh A, Komori S, Szekeres L, Parratt JR. Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. Cardiovasc Res 1992;26:487-95.

9. Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:985-94.

10. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. Circulation 2002;106:3091-6.

11. Stuart RJ Jr., Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. Chest 1980;77:94-7.

12. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354–63.

13. Frobert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. Catheter Cardiovasc Interv 2007;70:958–65.

14. Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2009; 103:1183–8.

15. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. J Nucl Cardiol 2004;11:551–61.

16. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA Intern Med 2014;174:232–40.

17. Arbab-Zadeh A. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention is not a valid concept. Circulation 2014;129:1871–8.

18. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. JAMA 2014;312: 1754–63.

19. Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. J Am Coll Cardiol 2009;54:1872–82.

20. Habib PJ, Green J, Butterfield RC, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and metaanalysis. Int J Cardiol 2013;169:112–20.

21. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the national institutes of health-national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE). Circulation 2004;109:2993–9.

22. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974;33:87–94.

23. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157–66.

24. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? Circulation 1996;94:2662–6.

25. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of non-obstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:282–91.

26. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). Circulation 2017;135:2320–32.

27. Chang HJ, Lin FY, Lee SE, et al. Coronary atherosclerotic precursors of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2018;71:2511–22.

28. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2016;37:390–9.

29. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. Lancet 1994;344:563–70.

30. MarkDB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. Ann Intern Med 2014;161:392–9.

31. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012;367: 2375–84.

32. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the vulnerable plaque - transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol 2015;65:846–55.

33. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. coronary artery pathology. Circulation 1992;85:19.

34. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J,Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997;336:1276–82.

35. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. Circulation 2012; 125:1147–56.

36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Ip JH, Chesebro JH. The porcine model for the understanding of thrombogenesis and atherogenesis. Mayo Clin Proc 1991;66:818–31.

37. Davies MJ. Acute coronary thrombosis–the role of plaque disruption and its initiation and prevention. Eur Heart J 1995;16 Suppl L:3–7.

38. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. Eur Heart J 1989;10:203–8.

39. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. Am J Cardiol 1991;68:50B.

40. Cheruvu PK, Finn AV,Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. J Am Coll Cardiol 2007;50:940–9.

41. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. Heart 1999;82:265–8.

42. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation 2001;103:934–40.

43. Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. Arch Intern Med 2008;168:264–70.

44. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–35.

45. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study. J Am Coll Cardiol Img 2011;4:894–901.

46. Xing L, Higuma T, Wang Z, et al. Clinical significance of lipid-rich plaque detected by optical coherence tomography: a 4-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 2017;69:2502–13.

47. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque composition. J Am Coll Cardiol 2018;72:2012–21.

48. Schuurman AS, Vroegindewey MM, Kardys I, et al. Prognostic value of intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2018;72:2003–11.

49. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. J Am Coll Cardiol 2015;66:337–46.

50. Lee SE, Sung JM, Rizvi A, et al. Quantification of coronary atherosclerosis in the assessment of coronary artery disease. Circ Cardiovasc Imaging 2018;11:e007562.

51. Ishida M, Weisz G, Yamamoto MH, et al. Relationship between underlying plaque morphology evaluated by near-infrared spectroscopy and the degree of coronary artery stenosis: the color registry. J Am Coll Cardiol 2018;71:1074 (abstr).

52. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease -meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:312–9.

53. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. Circulation 2013;127:769–81.

54. Hou ZH, Lu B, Gao Y, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. J Am Coll Cardiol Img 2012;5:990–9.

55. Arrey-Mbi TB, Klusewitz SM, Villines TC. Long-term prognostic value of coronary computed tomography angiography. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2017;19:90.

56. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. J Am Coll Cardiol 2007;49:1860–70.

57. Ierodiakonou K, Vandenbroucke JP. Medicine as a stochastic art. Lancet 1993;341:542–3.

58. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. Trans Assoc Am Physicians 1970;83:78–92.

59. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. Am J Cardiol 1996;78:516-9.

60. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2018;72:434-47.

61. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2016;68:2467-78.

62. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet 2015;385:2383-91.

63. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2018;379:924-33.

64. Arbab-Zadeh A. Coronary atheroma burden is the main determinant of patient outcome: but how much detail is needed? Circ Cardiovasc Imaging 2018;11:e007992.

65. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. J Am Coll Cardiol Img 2010;3: 1229-36.

66. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2018;72:2071-81.

67. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. Lancet 2018;392:929-39.

68. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119-31.

69. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. J Psychosom Res 2002;52:1-23.

70. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. Lancet 2017;389:834-45.

71. Nagai M, Hoshide S, Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease- a review of the recent literature. Curr Cardiol Rev 2010;6:54-61.

72. Dominguez F, Fuster V, Fernandez-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2019;73:134-44.

73. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet 1998;351:1467-71.

74. Nagarajan V, Fonarow GC, Ju C, et al. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: findings from the get with the guidelines-coronary artery disease (GWTG-CAD) program. Am Heart J 2017;189:85-93.

75. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011;473:317-25.

76. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 2014;114:1852-66.

77. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation 2003;108:1664-72.

78. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. Circulation 2003;108:1772-8.

79. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, Pasterkamp G, Owens GK. The CANTOS trial: one important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology. Arterioscler ThrombVasc Biol 2017;37:e177.

80. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. JAMA 1999;281:727-35.

81. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation 2001;103:2705-10.

82. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019;139:e528.

83. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018;50:1219-24.

84. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2007;116:619-26.

85. Lowe G. Can haemostatic factors predict atherothrombosis? Intern Emerg Med 2011;6:497-501.

86. Sisko AM, Keehan SP, Poisal JA, et al. National health expenditure projections, 2018-27: economic and demographic trends drive spending and enrollment growth. Health Aff (Millwood) 2019;38:491-501.

87. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the united states. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:38-45.

88. Brown DL, Redberg RF. Last nail in the coffin for PCI in stable angina? Lancet 2018;391:3-4.

89. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. Circ Res 2017;120:366-80.

90. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. J Am Coll Cardiol 2013;61:1607-15.

91. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9:e004419.

92. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2017;69:1761-70.

93. Mann JM, Davies MJ. Assessment of the severity of coronary artery disease at postmortem examination. are the measurements clinically valid? Br Heart J 1995;74:528-30.

PALABRAS CLAVE **aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, estenosis coronaria, isquemia miocárdica**

COMENTARIO EDITORIAL

José M Torres Viera

Enfermedad coronaria estable: conceptos inestables para un curso vulnerable

José M Torres Viera[a] y José M de la Torre Hernández[b]

CONFUSIÓN Y CONTROVERSIA

Para los autores de esta excelente revisión estos factores han estado siempre presentes durante la evolución del conocimiento en la cardiopatía isquémica (CI). (1) Como ejemplo ilustrativo de ello mencionan la equivocada interpretación que de la angina de pecho hizo su primer descriptor, W. Heberden, aunque en su descargo diremos que tal confusión persistió por más de 100 años.

A pesar del gran desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas, la CI sigue siendo la principal causa de muerte en el planeta y todo indica que mantendrá esa posición por muchos años. Pareciera que históricamente solo hemos logrado diferir su victoria, negociando con la paradoja de salvar más pacientes durante el infarto agudo solo para volver a lidiar con otras expresiones de la enfermedad años después.

Los autores centran su discusión sobre una serie de conceptos, unos cuestionados y otros que emergen dominantes. En primer lugar hemos de reconocer que muy probablemente estos últimos sufran también en un futuro de desafíos ante nuevos conocimientos. No hemos de ser tan arrogantes en ciencia médica como lo fueron en otros ámbitos del conocimiento humano para suponer que hemos llegado al "final de la historia" de la CI, ni mucho menos.

PRIMER CONCEPTO CUESTIONADO: LA ISQUEMIA INDUCIDA POR ESTRÉS ES UN FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE Y UN IMPORTANTE OBJETIVO TERAPÉUTICO

La distinción entre la isquemia aguda y la inducida en contexto de cronicidad es muy relevante tanto en lo fisiopatológico como en lo pronóstico. El concepto de pre-condicionamiento miocárdico resulta clave para entender la muy diferente significación pronóstica. No obstante hemos estado determinados por largo tiempo para la detección y tratamiento de la isquemia inducida.

Ahora bien, la extensión de isquemia inducida en CI estable se asocia a un mayor riesgo de muerte e infarto, pero esto se explica por la enfermedad coronaria subyacente y los SCA que producirá en un futuro. La isquemia resultaría así un marcador de riesgo. Esto viene soportado por múltiples estudios mencionados por los autores y es refrendado por el recientemente presentado ensayo ISCHEMIA en el que la revascularización sistemática de pacientes con angina estable (excluidas lesiones significativas de tronco común, severa disfunción ventricular y angina mal controlada medicamente) no mejoró la incidencia de muerte e infarto. (2) No obstante, en el análisis de la incidencia de infarto espontáneo se observa una progresiva separación de las curvas a favor de la revascularización que resulta significativa a los 5 años de seguimiento.

Por tanto, el concepto está claramente cuestionado en cuanto a mortalidad pero quizás no tanto en cuanto al riesgo de infarto espontáneo.

SEGUNDO CONCEPTO CUESTIONADO: LAS ESTENOSIS CORONARIAS SEVERAS DEBEN SER OBJETIVO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON CI ESTABLE

De todo lo dicho en el punto anterior se puede colegir que la revascularización de las lesiones significativas en pacientes con CI estable, Síndrome Coronario Crónico según las últimas guías de la ESC, (3) no va a mejorar de forma general el pronóstico de los pacientes. Una excepción serán aquellos pacientes con severa disfunción ventricular o lesión grave del tronco común.

[a]Cardiólogo Intervencionista, Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela; [b]Servicio de Cardiologia, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. Fondos para investigación: Abbott Medical, Biosensors, Bristol Myers Squibb, Amgen. Honorarios por consultoria: Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Daiichi-Sankyo.

Aunque se han publicado ensayos y meta-análisis con resultados no concordantes en este sentido, (4) el gran ensayo ISCHEMIA confirma en gran medida este argumento, en el contexto que determinaron los criterios de inclusión-exclusión del estudio.

Pero es preciso hacer varias puntualizaciones a este respecto. Primero, la limitada validez de la angiografía para definir la significación de una estenosis coronaria. En este sentido el estudio FAME II mostró que en pacientes estables la revascularización de estenosis con valor de reserva fraccional de flujo (FFR) < 0.8 se asociaba con fuerte tendencia a una menor incidencia de infarto (HR 0.66; 95% CI, 0.43 to 1.00) respecto al manejo conservador. (5)

En segundo lugar el aspecto antes mencionado del ensayo ISCHEMIA respecto a la significativa mayor incidencia de infarto espontaneo a largo plazo en el grupo conservador.

Un tercer aspecto merece especial consideración y es el de los síntomas y la calidad de vida. Los pacientes no solo desean vivir más sino vivir mejor. El subestudio del ISCHEMIA trial que evaluó estos aspectos demuestra que la revascularización mejora el estado sintomático y funcional de los pacientes de forma sostenida en el tiempo. (6)

Un cuarto punto haría referencia a la adherencia terapéutica en el tratamiento farmacológico. Esta es clave para la efectividad de la terapia y resulta siempre menor en práctica real que en los ensayos.

Finalmente está la distinción entre paciente estable y lesión estable. Estos no siempre coinciden siendo el paciente con infarto y enfermedad multivaso el ejemplo típico. En este contexto el ensayo COMPLETE demuestra que la revascularización de lesiones no culpables (estables) mejora el pronóstico en términos de muerte e infarto. (7)

Por tanto, el concepto está cuestionado pero de forma relativa. La revascularización (percutánea o quirúrgica según proceda) resulta claramente beneficiosa en términos pronósticos en pacientes estables en determinadas circunstancias (SCA reciente, lesión grave de tronco común o severa disfunción ventricular) y en todos los demás casos esta puede mejorar el estado sintomático del paciente sin detrimento pronóstico.

Dicho esto, en el manejo de pacientes con CI estable debe hacerse patente el necesario carácter "paciente-céntrico" del cuidado y atender a las consideraciones de cada caso en particular evitando actitudes dogmáticas de cualquier sentido por parte de los profesionales.

TERCER CONCEPTO CUESTIONADO: DETECTAR Y TRATAR LAS PLACAS VULNERABLES PUEDE PREVENIR EVENTOS CORONARIOS AGUDOS

Durante las últimas dos décadas la identificación de la placa vulnerable ha sido uno de los grandes objetivos en cardiología. Si bien es posible definir el "fenotipo" más común de las placas que protagonizan los SCA, la probabilidad de que una placa en particular con patrón de vulnerabilidad ocasione un SCA en los años siguientes es muy baja. En los estudios prospectivos con técnicas de imagen intravascular el valor predictivo positivo fue solo del 17-41%, siendo el negativo del 92-98%. En los estudios basados en técnicas de imagen no invasivas los valores fueron del 6% y 98% respectivamente. (8)

Y esto teniendo en cuenta que el objetivo primario de los estudios incluía eventos no siempre relacionados con el SCA. Las razones para ello son el alto número de placas por paciente, la no infrecuente complicación silente de placa, el carácter dinámico del fenotipo de placa en el tiempo o la gran influencia del entorno pro-trombótico y/o pro-inflamatorio del paciente.

Por tanto, el concepto aislado de la "placa vulnerable" no tiene adecuado valor predictivo y su abordaje mecánico no mejoraría el pronóstico.

No obstante hay datos recientes que podrían dar cierto valor relativo al concepto. Los resultados del subestudio del ensayo COMPLETE con evaluación mediante tomografía de coherencia óptica de las lesiones no culpables en pacientes con infarto ST alto mostró que la mitad de las veces estas correspondían a placas de morfología vulnerable. (9) Este hecho podría explicar el beneficio en muerte e infarto observado con su revascularización percutánea. Se trataría del contexto integrado de placa vulnerable en el paciente vulnerable.

Por todo ello, es preciso abrazar al concepto de "paciente vulnerable" pero sin olvidar lo aprendido en la búsqueda de la "placa vulnerable". La combinación de técnicas de imagen (invasivas o no invasivas) morfológica y funcional, junto a biomarcadores, patrones genéticos y variables clínicas del paciente permitirá identificar a los sujetos de más riesgo y avanzar de la prevención a la predicción. De esta forma los tratamientos más individualizados mejorarán el pronóstico de los pacientes de manera más eficiente para la sociedad.

NUEVO CONCEPTO: LA CARGA DE ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA ES EL DETERMINANTE DEL PRONÓSTICO EN EL PACIENTE ESTABLE

Existen suficientes evidencias para afirmar que el grado de extensión de la enfermedad coronaria aumenta la incidencia futura de SCA. Pero no es solo la presencia de enfermedad coronaria obstructiva la que confiere mayor riesgo, sino también la no obstructiva. (10)

Resulta pues de notable importancia disponer de un sistema de gradación de la carga de enfermedad y en este sentido los autores proponen una clasificación que apor-

ta valor a la enfermedad antes considerada no significativa (estenosis < 50%). (10)

NUEVO CONCEPTO: LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ES UN POTENTE PREDICTOR PRONÓSTICO Y UNA IMPORTANTE DIANA TERAPÉUTICA

La enfermad coronaria puede seguir un curso muy variable. La progresión más acelerada se asocia a una peor evolución clínica pero los mecanismos que la condicionan son múltiples y no bien entendidos. La inflamación juega un papel esencial en el proceso de progresión e inestablización de la placa de ateroma.

La multiplicidad de variables que afectan a la inflamación explica la necesidad de un abordaje integral, con el rol central de los cambios en el estilo de vida y el estricto control de factores de riesgo, siendo menos claro el papel de nuevos fármacos específicos anti-inflamatorios, aunque aparecen resultados prometedores con fármacos muy asequibles en pacientes tras infarto. (11)

NUEVO CONCEPTO: LA RESPUESTA INDIVIDUAL A LA ARTERIOSCLEROSIS ES UN FACTOR CRÍTICO Y MODIFICABLE QUE AFECTA AL PRONÓSTICO

La frecuente presencia de placas de arteriosclerosis en humanos a partir de la edad adulta y la evidencia de disrupciones silentes de placa implica la necesaria contribución de una constelación de factores para desencadenar un SCA. Uno de estos seria el estado pro-trombótico que en coincidencia con la ruptura-erosión de la placa crearía el escenario de una "tormenta perfecta". Lo importante es tener en cuenta que muchos de los factores pro-tromboticos pueden ser positivamente modificados (diabetes, obesidad, hipertensión, dislipemias) mediante cambios en estilo de vida y fármacos.

IMPLICACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

La línea de pensamiento presentada en esta revisión ha sido corroborada casual y afortunadamente este mismo año 2019 a través de ensayos muy relevantes ya comentados. (2, 7, 11)

La obsesión por la isquemia inducida se atenúa en favor de una interpretación de la CI como enfermedad crónica sometida a la influencia de múltiples factores sistémicos. De decretar la búsqueda y captura de la placa vulnerable a comenzar a entender el abordaje integral del paciente vulnerable. De una visión centrada en la lesión y su tratamiento mecánico, a otra más centrada en el paciente y orientada a la detección precoz de la enfermedad y la prevención de sus adversas consecuencias.

No obstante, a pesar de conocer muy bien los potentes efectos positivos de la prevención, el control adecuado de los factores de riesgo modificables es muy deficitario. Urge que los sistemas de salud, con todo el conjunto de agentes implicados, orienten más sus esfuerzos hacia la detección precoz y la prevención.

Los autores de este comentario editorial suscriben, con las matizaciones indicadas a lo largo del mismo, las conclusiones de esta excelente revisión. Las evidencias últimas no entierran para nada los abordajes intervencionistas en la CI estable sino que los hacen más selectivos en cuanto a su indicación. Creemos que los nuevos enfoques no anulan totalmente a aquellos cuestionados, son nuevas visiones enriquecidas con las previas y que darán paso en un futuro a otras cada vez más precisas. Es como progresa la medicina.

Queremos acabar con esta cita, que no es de un científico, pero que resume perfectamente el problema de la ciencia y de la medicina en particular:

"No es lo que no sabemos lo que nos mete en problemas, sino lo que damos por cierto y no lo es" (Mark Twain).

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbab-Zadeh A, Fuster V. From Detecting the Vulnerable Plaque to Managing the Vulnerable Patient. JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019;74:1582-93.

2. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). Presented by: Judith S Hochman, MD, at AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505226_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp

3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

4. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. J Am Coll Cardiol. 2016;67:81-99.

5. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. N Engl J Med. 2018;379:250-259.

6. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches: Primary Report of Quality of Life Outcomes. Presented by: John A. Spertus, at AHA Scientific Sessions 2019 ,Philadelphia, PA. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505226_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp

7. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381:1411-1421.

8. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2019;40:2566-2584

9. OCT COMPLETE: Non-culprit Lesion Plaque Morphology in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Substudy from the Complete

Trial using Optical Coherence Tomography. Presented by: N. Pinilla Echeverri at AHA Scientific Sessions 2019 ,Philadelphia, PA. https://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_505191.pdf

10. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2016;68:2467-78.

11. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381:2497-2505

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC.,
Y AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION.
PUBLICADO POR ELSEVIER

VOL. 73, NO. 24, 2019

INFORME DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

Revisión sistemática de la Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018

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

Miembros del Comité de Revisión de la Evidencia

Peter W.F. Wilson, MD FAHA, *Presidente*
Tamar S. Polonsky, MD, *Vicepresidente*
Michael D. Miedema, MD, MPH
Amit Khera, MD, MSc, FACC, FAHA, FASPC
Andrzej S. Kosinski, PhD
Jeffrey T. Kuvin, MD, FACC, FAHA

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*
Nancy M. Albert, PhD, RN, FAHA*
Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA
Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA
Kim K. Birtcher, PharmD, MS, AACC
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
Federico Gentile, MD, FACC
Samuel S. Gidding, MD, FAHA*
Zachary D. Goldberger, MD, MS, FACC, FAHA
Mark A. Hlatky, MD, FACC
John Ikonomidis, MD, PhD, FAHA*
José Joglar, MD, FACC, FAHA
Richard J. Kovacs, MD, FACC, FAHA*
Laura Mauri, MD, MSc, FAHA*
E. Magnus Ohman, MD, FACC*
Mariann R. Piano, RN, PhD, FAHA, FAAN
Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA*
Barbara Riegel, PhD, RN, FAHA
Frank W. Sellke, MD, FACC, FAHA*
Win-Kuang Shen, MD, FACC, FAHA*
Duminda N. Wijeysundera, MD, PhD

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

Este documento fue aprobado por American College of Cardiology Clinical Policy Approval Committee, el Comité Asesor y Coordinador Científico de la American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Academy of Physician Assistants, Association of Black Cardiologists, American College of Preventive Medicine, American Diabetes Association, American Geriatrics Society, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, National Lipid Association, and Preventive Cardiovascular Nurses Association en octubre de 2018 y el Comité Ejecutivo de American Heart Association en octubre de 2018.

El American College of Cardiology solicita que este documento se cite de la siguiente forma: Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic review for the 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 2019;73:3210–27.

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

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

ISSN 0735-1097 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.004

RESUMEN

ANTECEDENTES La Guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 de *American College of Cardiology/American Heart Association* identificó pocas evidencias científicas que permitieran respaldar el empleo de medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas para reducir los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Después de la publicación de dicha guía se han publicado múltiples ensayos controlados y aleatorizados en los que se han evaluado medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas.

MÉTODOS Hemos realizado una revisión sistemática para evaluar la magnitud del efecto beneficioso y/o perjudicial producido por el empleo adicional de tratamientos liporreguladores en comparación con las estatinas solas, en personas con una ECVA conocida o con un riesgo elevado de sufrirla. Incluimos en la revisión datos de ensayos controlados y aleatorizados con un tamaño muestral > 1.000 pacientes y diseñados para realizar un seguimiento durante un período > 1 año. Llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva e identificamos 10 ensayos controlados y aleatorizados para ser objeto de un examen detallado; entre ellos había ensayos en los que se había evaluado la ezetimiba, la niacina, los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol y los inhibidores de PCSK9. El criterio de valoración principal especificado *a priori* para esta revisión fue la combinación de los eventos cardiovasculares mortales, el infarto de miocardio no mortal y el ictus no mortal.

RESULTADOS El beneficio cardiovascular proporcionado por los tratamientos liporreguladores distintos de las estatinas presentó diferencias significativas en función de la clase de medicación. La evidencia identificada indicó una reducción de la morbilidad por ECVA con la ezetimiba y con 2 inhibidores de PSCK9. Se observó una reducción de la tasa de mortalidad por ECVA con 1 inhibidor de PCSK9. El empleo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el de simvastatina en el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) redujo la variable de valoración principal en un 1,8% a lo largo de 7 años (*hazard ratio*: 0,90; IC del 95%: 0,84-0,96, número necesario a tratar durante 7 años: 56). En el estudio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) el inhibidor de PSCK9 evolocumab redujo la variable de valoración principal en un 1,5% a lo largo de 2,2 años (*hazard ratio*: 0,80; IC del 95%: 0,73-0,88; número necesario a tratar durante 2,2 años: 67). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), el alirocumab redujo la variable de valoración principal en un 1,6% a lo largo de 2,8 años (*hazard ratio*: 0,86; IC del 95%: 0,79-0,93; número necesario a tratar durante 2,8 años: 63). Con la ezetimiba y con los inhibidores de PSCK9, las tasas de riesgo de eventos adversos musculoesqueléticos, neurocognitivos, gastrointestinales o de otro tipo no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento y de control. En los pacientes con un riesgo elevado de ECVA que ya recibían un tratamiento de base con estatinas, la evidencia de una reducción del riesgo de ECVA o de eventos adversos con los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol fue mínima. No hubo evidencia alguna de un efecto beneficioso con la adición de niacina al tratamiento con estatinas. Las comparaciones directas de los resultados de los 10 ensayos controlados y aleatorizados se vieron limitadas por la existencia de diferencias significativas entre ellos en cuanto al tamaño muestral, la duración del seguimiento y los criterios de valoración principales presentados.

CONCLUSIONES En una revisión sistemática de la evidencia que respalda la adición de tratamientos liporreguladores distintos de las estatinas a estos últimos fármacos para reducir el riesgo de ECVA, identificamos una evidencia científica de un beneficio con el empleo de la ezetimiba y de los inhibidores de PCSK9, pero no con el de niacina ni con el de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

INTRODUCCIÓN

La Guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) identificó una evidencia que respaldaba el uso de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta en 4 grupos clínicos: individuos con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) conocida, individuos con diabetes mellitus, individuos con una concentración de colesterol de lipoproteínas de baja

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 online a través de la página de Elsevier (https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions).

densidad (C-LDL) ≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l) e individuos con un riesgo estimado de ECVA en 10 años ≥ 7,5% (1). A pesar de la presencia de un riesgo residual en los individuos tratados con estatinas, el comité de redacción de la guía de 2013 identificó en ese momento pocas evidencias que respaldaran el empleo de un tratamiento liporregulador distinto de las estatinas para reducir en mayor medida el riesgo de ECVA.

Después de la aparición de la guía de 2013 de ACC/AHA (1), se han publicado múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se ha evaluado la eficacia de medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas (2- 8). El actual comité de revisión de la evidencia (CRE) llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia derivada de ECA de publicación reciente (desde 2010), con objeto de evaluar la magnitud del efecto beneficioso o nocivo del tratamiento liporregulador distinto de las estatinas añadido a un tratamiento de base de estatinas. El objetivo clave de esta revisión fue proporcionar un documento con la evidencia a utilizar para la "Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018" (9).

Relaciones con la industria y con otras entidades

El ACC y la AHA patrocinan las guías de práctica clínica sin un apoyo comercial, y sus miembros dedican a ello voluntariamente su tiempo. El Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA evita los conflictos de intereses reales, posibles o percibidos que pudieran surgir a través de las relaciones con la industria o con otras entidades. A todos los miembros del CRE se les exige una declaración de sus relaciones con la industria o sus intereses personales actuales, desde 12 meses antes del inicio de los trabajos de redacción. El presidente del CRE y todos los miembros del CRE no pueden tener ninguna relación relevante con la industria ni con otras entidades (apéndice 1). En aras de la transparencia, puede consultarse *online* una información detallada de las declaraciones de los miembros del CRE. También puede accederse *online* a la información completa de declaración de intereses del Grupo de Trabajo.

MÉTODOS

La revisión sistemática abordó la siguiente pregunta clínica específica, planteada por el comité de redacción de la guía, utilizando el formato PICOTS (población, intervención, comparación, resultados [*outcomes*], tiempo y contexto [*setting*]):

1. En los adultos de edad ≥ 20 años con una ECVA clínica o con un riesgo elevado de ECVA clínica, ¿cuál es a) la magnitud del beneficio obtenido en cada uno de los criterios de valoración y en la combinación de eventos isquémicos y b) la magnitud del efecto nocivo en cuanto a eventos adversos, que se derivan de la reducción del C-LDL en ECA grandes al comparar un tratamiento con estatinas más un segundo fármaco liporregulador con un tratamiento de estatinas solas?

Los ensayos clínicos de interés de fármacos liporreguladores adicionales fueron los de medicaciones de diferentes clases, lo cual impidió que el CRE realizara un metanálisis. La revisión sistemática se atuvo a las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* del "*Informe de la cumbre de metodología de guías de práctica clínica de ACC/AHA*" (10).

Los valores numéricos de las concentraciones de triglicéridos, colesterol total (CT), C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se presentan en mg/dl y en mmol/l. Para la conversión a unidades del SI, los valores expresados del CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se dividen por 38,6 y los de los triglicéridos, por 88,6.

Selección de los estudios

Los miembros del CRE elaboraron una lista de los ensayos clínicos de interés publicados en inglés a partir del 2 de diciembre de 2009, dado que el metanálisis de los *Cholesterol Treatment Trialists* incluía los estudios realizados hasta el año 2009 inclusive (11). Un bibliotecario de la AHA realizó una búsqueda bibliográfica formal con el empleo de PubMed y EMBASE, el 30 de julio de 2017. La estrategia de búsqueda se muestra en la **tabla 1**. En total, 199 artículos fueron examinados de forma independiente por 2 miembros del CRE. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron los ECA para los que se había reclutado a individuos adultos de edad ≥ 20 años que presentaban una ECVA clínica o tenían un riesgo elevado de ECVA. La ECVA clínica incluía los síndromes coronarios agudos (SCA), los antecedentes de infarto de miocardio (IM), la angina estable o inestable, la revascularización coronaria u otro tipo de revascularización arterial, el ictus, el accidente isquémico transitorio y la enfermedad arterial periférica (EAP) de presunto origen aterosclerótico. Para ser incluidos en la revisión, los ECA debían tener un tamaño muestral de como mínimo 1.000 participantes, y la intención *a priori* de una duración del estudio de como mínimo 12 meses. Además del tratamiento con estatinas, los participantes en los estudios recibieron tratamiento con un placebo o con uno de los siguientes fármacos/clases de fármacos: ezetimiba, niacina y niacina/laropiprant, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) o inhibidores de PCSK9.

TABLA 1 Guía de estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica de ACC/AHA

Conjunto de búsqueda	Consulta	Ítems hallados
#1	"Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR "Arteriolosclerosis"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Coronary Disease/blood"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "cardiovascular risk" OR "heart disease risk" OR ASCVD[tiab] OR CHD[title] OR PAD[title] OR CVA[title] OR "Angina, Unstable"[Mesh]	7.424
#2	"Hypercholesterolemia"[Mesh] OR "Hyperlipidemias"[Mesh] OR "Apolipoproteins/blood"[Mesh] OR "Cholesterol, LDL/blood"[Mesh] OR "Triglycerides/blood"[Mesh]	2.282
#3	"Simvastatin/therapeutic use"[Mesh] OR "Anticholesteremic Agents"[Mesh] OR "Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination"[Mesh] OR "Cholesterol Ester Transfer Proteins/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "CETP inhibitor"[title] OR "Ezetimibe"[Mesh] OR evolocumab[title] OR anacetrapib[title] or evacetrapib[title] OR "Hypolipidemic Agents/drug therapy"[Mesh] OR PCSK9[title] OR bococizumab[title] OR dalcetrapib[title] OR "Pravastatin"[Mesh] OR "lovastatin-niacin combination" [Supplementary Concept] OR "Niacin/therapeutic use"[Mesh] OR laropiprant[title] OR statin[title]	1.751
#4	"Combined Modality Therapy"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Drug Combinations"[Mesh] OR "Controlled Before-After Studies"[Mesh] OR "Fatal Outcome"[Mesh] OR non-fatal[title]	38.181
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	174
#6	Referencias bibliográficas derivadas de la búsqueda bibliográfica más referencias relacionadas seleccionadas manualmente	37
#7	#5 OR #6	197

Tema/Guía: Solicitante para **colesterol AHA/ACC 2018: Michael D. Miedema** Base de datos: **PubMed:** Búsqueda realizada el **30 de julio de 2017** por Vanessa Perez, bibliotecaria. *American Heart Association Library*. Filtros activados: Adult 19+ years, Humans, English language, Randomized Controlled Trial, From 2009/12/01 to 2017/07.

El *criterio de valoración principal* preespecificado según el diseño PICOTS fue la combinación de los eventos cardiovasculares mortales, el IM no mortal y el ictus no mortal. El *criterio de valoración secundario* preespecificado según el diseño PICOTS fue la combinación del criterio de valoración principal más la angina inestable o la revascularización coronaria. Se realizó una evaluación descriptiva cualitativa de la eficacia relativa de una intervención para reducir los eventos clínicos con el empleo de los parámetros de *hazard ratio* (HR) o riesgo relativo (RR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT).

Extracción de los datos

La extracción de los datos la realizó el CRE. De cada uno de los ECA incluidos se extrajo la siguiente información: diseño del estudio, características de los participantes (por ejemplo, edad, raza/origen étnico, sexo, comorbilidades), duración del seguimiento, adherencia a la medicación del estudio, efectos sobre los lípidos y efectos secundarios adversos. Los efectos secundarios diferían según el fármaco/clase de fármacos; se prestó especial atención a los resultados adversos musculoesqueléticos, la diabetes mellitus de nueva aparición, el cáncer de nueva aparición, el deterioro cognitivo y las reacciones en el lugar de inyección en el caso de los agentes biológicos inyectados por vía subcutánea.

RESULTADOS

Ensayos incluidos en la revisión sistemática

De las 199 publicaciones evaluadas, 187 fueron excluidas tras el examen del resumen (**figura 1**). En la mayoría de los casos la exclusión se debió a que las publicaciones no cumplían los criterios de inclusión, carecían de un seguimiento suficiente o presentaban criterios de valoración indirectos en vez de los de eventos de ECVA. De los 12 estudios restantes, 2 fueron excluidos tras el examen del artículo completo. Un ensayo se excluyó porque se trataba de un estudio abierto y que no estaba diseñado para tener una duración >1 año (12). Un segundo ensayo relativo al tratamiento de los lípidos en pacientes diabéticos (ACCORD) fue excluido porque su contenido había sido abordado ya en la guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 (1, 13). Otros dos ensayos (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification* [REVEAL], ODYSSEY OUTCOMES [*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*]) que cumplían los criterios de inclusión se publicaron después de realizada la búsqueda bibliográfica y se incluyen también en nuestra revisión (5, 7). En los 10 ensayos incluidos en la revisión final (2-8, 14, 15), el tamaño muestral osciló entre 3.414 y 30.449 participantes. En todos los estudios examinados se había previsto una duración > 1 año. La duración media de los estudios fue de entre 0,52 y 6 años, y 1 ensayo (SPIRE 1 [*Study of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events*]) fue interrumpido antes de transcurrido 1 año a causa de una falta de eficacia (**tabla 2**) (3). Se dispuso de resultados correspondientes al criterio de valoración PICOTS de la presente revisión sistemática en 8 de los estudios, pero no se dispuso de ellos en el estudio HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) ni en el estudio dal-OUTCOMES (*Study of R04607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome*) (8, 14).

FIGURA 1 **PRISMA Diagrama de flujo de los artículos incluidos en el análisis**

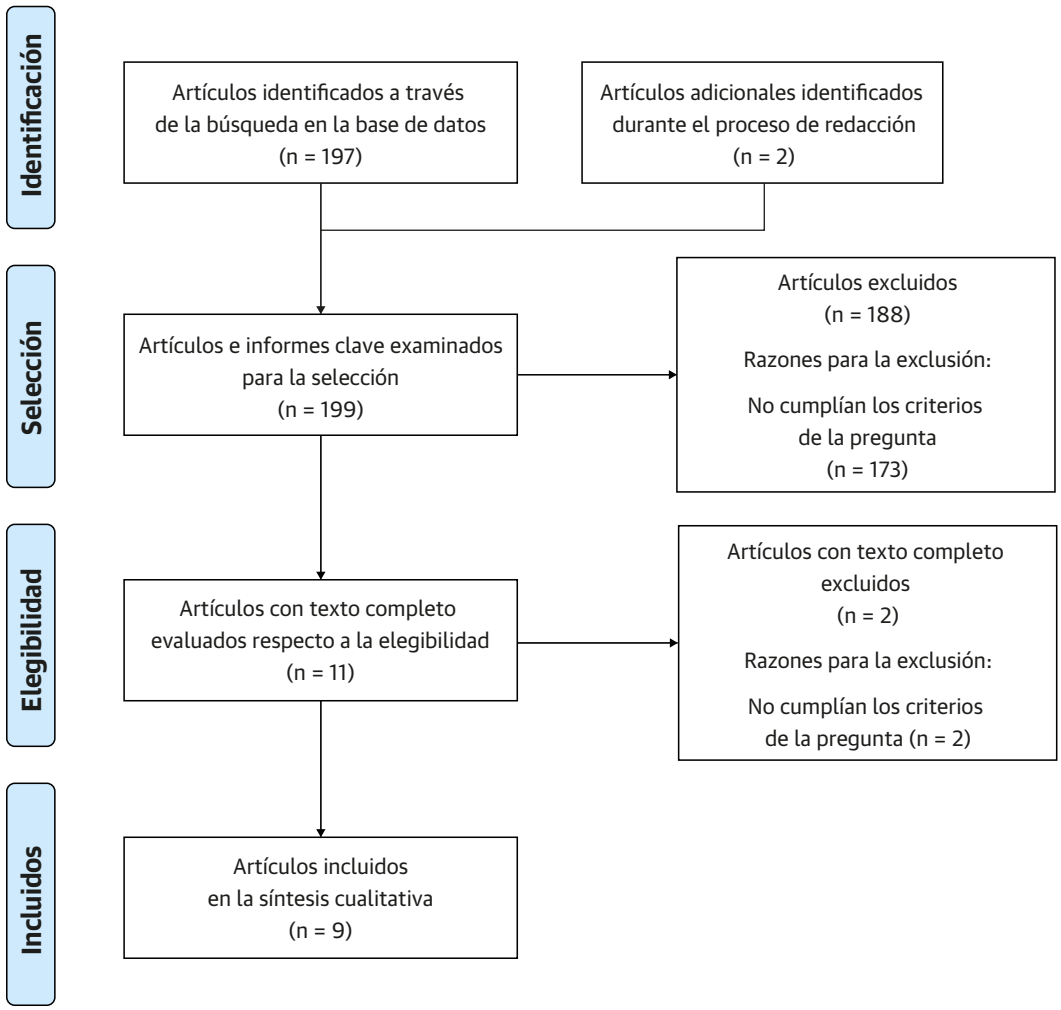


Diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para la selección de los ensayos controlados y aleatorizados del comité de revisión de la evidencia. El número final de artículos fue de 8 (los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 se publicaron en un mismo artículo y se examinan como 2 estudios distintos). Se ha incluido el ensayo ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).

Evaluación de la calidad

Se evaluó el posible sesgo existente en los ECA mediante la *Herramienta de Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane.* En cada ensayo se examinó la calidad de la asignación aleatoria (generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento de los participantes, el personal del estudio y la evaluación de los resultados), la completitud de los datos (datos de resultados incompletos), la notificación (notificación selectiva), otros sesgos, la pertinencia (pertinencia de la muestra de estudio, la intervención, el criterio de valoración, el periodo de seguimiento y el contexto) y la fidelidad (evaluación de la monitorización, la adherencia al protocolo y la validez de los datos). Los resultados globales se presentan esquemáticamente en la **figura 2**, en la que se utilizan códigos de colores para indicar la estimación del riesgo de sesgo: verde (< 10%, riesgo bajo), amarillo (10% a 15%, riesgo leve) y rojo (> 15%, riesgo moderado).

Por lo que respecta a la categoría del enmascaramiento, se observaron deficiencias leves en los ensayos SPIRE (reacción en el lugar de inyección en un 10% de los casos con el tratamiento activo frente al 1,3% con el placebo) (3) y deficiencias moderadas en los ensayos en los que se utilizó niacina (AIM-HIGH [*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides Impact on Global Health Outcomes*] (15) y HPS2 THRIVE) (8). Por lo que respecta a la categoría de pertinencia, se observaron deficiencias leves en el estudio

FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) (tasa de abandonos del 12%) y en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (tasa de abandonos del 15%) (4, 5). En lo relativo a la pertinencia, hubo deficiencias en el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)* (un 19% no completaron el estudio) (2), el estudio AIM-HIGH (tasa de abandonos del 8,4% al año) (15), el estudio HPS2 THRIVE (33% de abandonos en la fase de preinclusión para la evaluación de los lípidos) (8) y en el estudio SPIRE (porcentaje elevado de pacientes con anticuerpos contra el tratamiento y pérdida de la eficacia) (3). En lo relativo a la fidelidad, se observaron deficiencias moderadas en el estudio AIM-HIGH (tasa de falta de adherencia del 25%). En términos generales, las características de los ECA examinados fueron buenas y las evaluaciones fueron aceptables según la Herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo.

Examen de los ECA según las clases de medicación

Ezetimiba

Se ha demostrado que la ezetimiba causa una reducción de la absorción del colesterol en el intestino al actuar sobre la proteína de tipo C1 de Niemann-Pick 1, y habitualmente reduce el C-LDL en alrededor de un 20%. El estudio IMPROVE-IT tuvo como objetivo analizar las repercusiones de la ezetimiba en los resultados de enfermedad cardiovascular (ECV) al añadir este fármaco a un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes que habían sufrido recientemente un SCA (2).

El estudio IMPROVE-IT incluyó a un total de 18.144 participantes de edad > 50 años y hospitalizados por un SCA en los 10 días previos (**tabla 2**) (2). Los pacientes, que recibían tratamiento con una estatina de potencia moderada (simvastatina en dosis de 40 mg) fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con ezetimiba en dosis de 10 mg/d o un placebo. Se presentaron las tasas de eventos de Kaplan-Meier a lo largo de 7 años de seguimiento. La mediana del seguimiento fue de 6 años. En la situación inicial, las concentraciones de C-LDL oscilaron entre 50 y 100 mg/dl (1,3 a 2,6 mmol/l) en los pacientes que recibían un tratamiento hipolipemiante o entre 50 y 125 mg/dl (1,3 a 3,2 mmol/l) en los pacientes sin tratamiento hipolipemiante. La media de la concentración de C-LDL en la situación inicial fue de 93,8 mg/dl (2,4 mmol/l) en cada uno de los grupos. En la **tabla 3** se muestran las concentraciones de lípidos en la situación inicial y los cambios de las concentraciones de lípidos a lo largo de la realización de este ECA y de los demás ensayos que son objeto de la revisión. Las concentraciones medias de C-LDL al cabo de 1 año fueron un 24% inferiores con ezetimiba en comparación con el placebo, con el empleo de un tratamiento de base de una estatina de intensidad moderada (simvastatina en dosis de 40 mg/d). La media de la concentración de C-LDL durante el tratamiento fue de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) con ezetimiba en comparación con 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) con el placebo (2). A lo largo del ensayo, alrededor de la mitad de los adultos (50,6%) asignados aleatoriamente al tratamiento de simvastatina más ezetimiba alcanzaron una concentración de C-LDL de < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) y un valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad < 2,0 mg/dl, en comparación con el 30,5% de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento de simvastatina más placebo.

Durante 7 años de seguimiento, la RRA para el criterio de valoración principal PICOTS fue del 1,8% (HR: 0,90; IC del 95%: 0,84–0,96; NNT: 56 [**tabla 2**]). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte debida a ECV ni de muerte por cualquier causa. Debido probablemente a la duración prolongada del estudio, tan solo un 46% a 47% de los participantes mostraron una buena adherencia a la medicación al final del estudio. Las tasas de adherencia a la medicación fueron similares en los dos grupos del ensayo.

La ezetimiba fue bien tolerada, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos de miopatía, rabdomiólisis, anomalías de las pruebas de la función hepática o cáncer. En un análisis de la seguridad especificado *a priori*, se comparó a los participantes en el estudio IMPROVE-IT que alcanzaron una concentración de C-LDL de < 30 mg/dl (<0,77 mmol/l) con los participantes que alcanzaron una cifra de C-LDL más alta, y se observó que no hubo un aumento significativo del riesgo en cuanto a los 9 parámetros de seguridad preespecificados, incluidos los eventos adversos musculares, hepatobiliares y neurocognitivos (2).

Aunque el beneficio clínico neto observado en el estudio IMPROVE-IT fue modesto, varios análisis secundarios que se habían especificado *a priori* sugirieron una reducción más sustancial del riesgo de ECVA en los participantes que tenían un mayor riesgo. Por ejemplo, se obtuvo una evidencia indicativa de una modificación del efecto según la edad, de tal manera que los individuos de edad > 75 años parecían obtener un beneficio significativamente superior al de las personas de edad < 75 años (valor de p para la interacción, 0,005) (16). En los participantes en el ensayo que tenían diabetes mellitus y fueron asignados aleatoriamente a la ezetimiba la RRA observada fue del 5,5% en comparación con el placebo (HR: 0,85; IC del 95%: 0,78–0,94]), mientras que en los adultos sin diabetes mellitus hubo una RRA no significativa (HR: 0,98; IC del 95%: 0,91–1,04; RRA, 0,7%) con la ezetimiba (16). En un análisis realizado por separado, se estratificó a los participantes según la presencia o ausencia de 9 indicadores secundarios del riesgo, como el tabaquismo actual, la disfunción renal, la diabetes mellitus o la EAP (16). El análisis *post hoc* sugirió que los adultos que tenían la carga más alta de factores de riesgo eran los que presentaban la mayor reduc-

TABLA 2 Características, criterios de valoración y tasas de eventos adversos en los estudios

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
ACCELERATE Lincoff et al, 2017 (6) 28514624	12.092 Mediana de seguimiento de 26 meses *Adherencia* ■ Tratamiento activo 83% ■ Placebo 81,2% ■ Basado en el % de adultos que abandonaron la medicación de forma temprana; no se indican recuentos de comprimidos	Evacetrapib 130 mg al día ■ 95% tratados con alguna estatina ■ 45%–46% tratados con una estatina en dosis alta	*Inclusión:* ■ Enfermedad vascular de alto riesgo (SCA en los 30–365 días previos, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP, DM, EC) ■ C-HDL < 80 mg/dl ■ TG < 400 mg/dl ■ C-LDL < 100 mg/dl o 70 mg/dl salvo que ya estén siendo tratados con estatinas durante 30 días o presenten intolerancia a las estatinas *Exclusión (cardiovascular):* SCA, ictus o accidente isquémico transitorio en los 30 días previos, revascularización programada Media de edad, 64,8 años y 65,0 años 23% mujeres 18% no blancos	Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,97 (IC del 95%: 0,85–1,10). ■ Tasas de eventos (7,2% frente a 7,5%), p = 0,59 ■ RRA: 0,3% ■ NNT: 333 Criterio de valoración secundario del CRE ■ HR: 1,01 (IC del 95%: 0,91–1,11) ■ Tasas de eventos (12,9% frente a 12,8%), p = 0,91 ■ RRA: sin reducción del riesgo ■ NNT: n. d.	Hipertensión Placebo 10,1% frente a Evacetrapib 11,4%, p = 0,02 Cambio absoluto de PA Placebo PAS 0±14,3 mm Hg frente a Evacetrapib PAS 1,2±14,4 mm Hg
dal-OUTCOMES Schwartz et al, 2017 (14) 23126252	15.871 Mediana, 31 meses *Adherencia* ■ Tratamiento activo 79% ■ Placebo 81% ■ Basado en el % de participantes que continuaron tomando la medicación del estudio durante todo el estudio ■ El 89% de los participantes de cada grupo tuvieron una adherencia de como mínimo el 80% a la medicación del estudio	Dalcetrapib 600 mg al día 97% en tratamiento con una estatina No se indica la intensidad ni la dosis	*Inclusión* ■ Hospitalización previa por SCA, IM con ICP ■ Objetivo de LDL inicial < 100 mg/dl, preferiblemente 70 mg/dl, pero no se excluye si es superior *Exclusión (cardiovascular)* ■ TG > 400 mg/dl Media de edad 60,3±9,1 años 20% mujeres 12% no blancos	Criterio principal de valoración del CRE No se indica Criterio de valoración secundario del CRE No se indica Criterio principal de valoración del estudio Muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal, ictus isquémico, angina inestable o paro cardiaco con reanimación. ■ HR: 1,04 (0,93–1,16) ■ Tasas de eventos 9,2% frente a 9,1%, p = 0,52	■ La media de la PAS se mantuvo en aproximadamente 0,6 mm Hg más con dalcetrapib en comparación con el placebo (p < 0,001) ■ Mayor incidencia de hipertensión con el dalcetrapib (7,3% frente a 6,5%) pero menor diferencia en la notificación de hipertensión como evento grave (0,6% frente a 0,3%) ■ Mayor incidencia de diarrea, 6,8 frente a 4,3
REVEAL The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group (7) 28847206	30.449 Mediana de seguimiento 4,1 años *Adherencia* ■ Tratamiento activo 84,9% ■ Placebo 84,7% ■ Basado en la adherencia notificada por el propio participante a ≥ 80% del tratamiento programado	Anacetrapib 100 mg al día Se ajustó la dosis de atorvastatina para alcanzar un C-LDL < 77 mg/dl	*Inclusión* ■ Adultos de edad > 50 años ■ Antecedentes de IM, EAP, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular o DM con enfermedad coronaria sintomática *Exclusión (cardiovascular)* ■ SCA o ictus < 3 meses antes de la asignación aleatoria ■ Intervención de revascularización coronaria programada Media de edad 67 ± 8 años 18,1% mujeres No se indica la participación de individuos no blancos 28,3% de participantes en China	Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,93 (IC del 95%: 0,87–1,00) ■ Tasas de eventos 9,8% frente a 10,5%, p = 0,05 ■ RRA: 0,7% ■ NNT: 142 Criterio de valoración secundario del CRE* ■ HR: 0,93 (IC del 95%: 0,88–0,99) ■ Tasas de eventos 13,6% frente a 14,5%, p = 0,02 ■ RRA: 0,9% ■ NNT: 111	■ Incidencia de DM de nueva aparición inferior en el grupo de anacetrapib en comparación con el grupo de placebo (5,3% frente a 6,0%; p = 0,0496) ■ Tasa ligeramente superior de elevaciones moderadas de creatina cinasa (10–40 × LSN) con el anacetrapib en comparación con el placebo (14 casos frente a 9 casos, en ambos casos 0,1%); tasa ligeramente inferior de elevaciones más graves (> 40 × LSN) 0% frente a 0,1% ■ Filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m^2 aparecida en más pacientes con anacetrapib que con placebo (11,5% frente a 10,6%, p = 0,04) ■ Valor ligeramente superior con anacetrapib en comparación con el placebo en la PAS (en 0,7 mm Hg) y en la PAD (en 0,3 mm Hg) en la visita final. ■ No hubo diferencia significativa en las tasas de eventos adversos graves atribuidos a la hipertensión (1,0% con anacetrapib frente a 0,9% en el grupo de placebo)

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
IMPROVE-IT Cannon et al, 2015 (2) 26039521	18.144 Mediana de seguimiento 6 años *Adherencia* Tratamiento activo 58% Placebo 58% Adherencia notificada tras una mediana de 6 años	Ezetimiba 10 mg al día Simvastatina 40 mg, con opción de aumento a 80 mg si el C-LDL es > 79 mg/dl. Después de junio de 2011, tan solo se permitió la dosis de 40 mg dada la reglamentación de la FDA	*Inclusión* ■ Edad ≥ 50 años ■ Hospitalizados por un SCA en los 10 días previos ■ LDL ≥ 50 mg/dl pero ≤ 125 mg/dl si no hay tratamiento hipolipemiante previo ■ LDL ≥ 50 mg/dl pero ≤ 100 mg/dl si hay > 4 sem de tratamiento hipolipemiante ■ TG ≤ 350 mg/dl *Exclusión* ■ Inestabilidad clínica ■ CABG como tratamiento para el evento índice de SCA ■ Tratamiento previo con estatinas de intensidad superior a la de simvastatina en dosis de 40 mg (es decir, simvastatina en dosis de 80 mg, atorvastatina en dosis ≥ 40 mg o rosuvastatina a cualquier dosis) Media de edad 63,6 ± 9,8 años 24% mujeres 16% no blancos	Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,90 (IC del 95%: 0,84–0,96) ■ Tasas de eventos (20,4% frente a 22,2%), p = 0,003 ■ RRA: 1,8% ■ NNT: 56 Criterio de valoración secundario del CRE ■ HR: 0,94 (IC 95%: 0,89–0,99) ■ Tasas de eventos (32,7% frente a 34,7%) p = 0,016 ■ RRA: 2% ■ NNT: 50	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de elevaciones de la ALT > 3 × LSN, las tasas de eventos adversos relacionados con la vesícula biliar, colecistectomía, eventos adversos de tipo muscular o cáncer de nueva aparición o recaída o agravamiento del existente
AIM-HIGH Boden et al (15) 22085343	3.414 Media de seguimiento 3 años *Adherencia* ■ Tratamiento activo 74,6% ■ Placebo 79,9% ■ Basado en las tasas de abandono; de los que continuaban con el tratamiento ■ El 90% de los tratados con niacina y el 93,3% de los tratados con placebo tomaron ≥ 75% del fármaco del estudio	1,5–2 g de niacina de liberación prolongada Simvastatina en dosis de 40–80 mg una vez al día, más ezetimiba en dosis de 10 mg una vez al día, si es necesario, para mantener el C-LDL en 40–80 mg/dl	*Inclusión* ■ Edad ≥ 45 años ■ ECV establecida (enfermedad coronaria estable documentada, enfermedad cerebrovascular o carotídea o EAP) ■ HDL baja (< 40 mg/dl en los varones, < 50 mg/dl en las mujeres) ■ TG 150–400 mg/dl ■ C-LDL < 180 mg/dl si no tomaba estatinas antes del estudio *Exclusión* En las 4 sem previas a la inclusión, habían sido hospitalizados por un SCA o se les había practicado una intervención de revascularización programada o si habían tenido un ictus en las 8 sem previas	Criterio principal de valoración del CRE No se indica Criterio de valoración secundario del CRE No se indica Criterio principal de valoración del estudio: muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal, ictus isquémico, hospitalización por SCA o revascularización cerebral o coronaria debida a síntomas ■ HR: 1,02 (IC del 95%: 0,87–1,21) ■ Tasas de eventos (16,4% frente a 16,2%) p = 0,8 ■ RRA: Sin reducción del riesgo ■ NNT: n. d.	Tasas superiores con niacina en comparación con el placebo de: ■ Rubefacción, prurito (6,1% frente a 2,5%) ■ Síntomas gastrointestinales (1,5% frente a 0,7%) ■ Glucemia aumentada (1,5% frente a 0,8%)
HPS2 THRIVE (HPS2-THRIVE Collaborative Group) (8) 25014686	25.673 Mediana de seguimiento 3,9 años *Adherencia* ■ Tratamiento activo 69,9% ■ Placebo 80,1% ■ Basado en la adherencia notificada por el propio paciente a ≥ 80% del fármaco del estudio	2 g de niacina de liberación prolongada más 40 mg de laropiprant al día	*Inclusión* ■ Edad 50–80 años ■ IM previo, enfermedad cerebrovascular, EAP o DM con signos de enfermedad coronaria sintomática *Exclusión* ■ < 3 meses tras un SCA, IM o ictus ■ Tratamiento con simvastatina en dosis de 80 mg más ezetimiba, atorvastatina en dosis de 20–80 mg, o rosuvastatina en dosis de 10–40 mg	Criterio principal de valoración del CRE No se indica Criterio de valoración secundario del CRE No se indica Criterio principal de valoración del estudio Primer evento vascular mayor, definido como un evento coronario mayor (IM no mortal o muerte por causas coronarias), ictus de cualquier tipo o revascularización coronaria o no coronaria ■ HR: 0,96 (IC del 95%: 0,90–1,03) ■ Tasas de eventos (13,2% frente a 13,7%) p = 0,29 ■ RRA: n. d. ■ NNT: n. d.	DM de nueva aparición Empeoramiento del control de la glucemia ■ Sistema gastrointestinal (exceso absoluto, 1,0%; p < 0,001) ■ Sistema musculoesquelético (exceso absoluto, 0,7%; p < 0,001) ■ Piel (exceso absoluto, 0,3%; p = 0,003) ■ Infección (exceso absoluto, 1,4%; p < 0,001) ■ Hemorragia (exceso absoluto, 0,7%; p < 0,001)

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
FOURIER (Sabatine et al) (12) 25773607	27.564 Mediana de seguimiento 2,2 años *Adherencia* ■ Tratamiento activo 88% ■ Placebo 87% ■ Basado en el número de pacientes que toman la medicación del estudio; no se presentan detalles de la adherencia	Evolocumab en dosis de 140 mg cada 2 sem o de 420 mg una vez al mes ■ Estatina de alta intensidad 69,5% ■ Estatina de intensidad moderada 30,2%	*Inclusión* ■ Edad 40–85 años ■ ECVA clínicamente evidente (IM previo, ictus no hemorrágico o EAP sintomática) ■ C-LDL en ayunas más reciente ≥ 70 mg/dl o C-no-HDL ≥ 100 mg/dl después de ≥ 2 semanas de tratamiento hipolipemiante estable ■ TG en ayunas < 400 mg/dl ■ MÁS ■ *Como mínimo 1 factor de riesgo mayor* (DM, edad > 65 años, IM o ictus no hemorrágico previo en los últimos 6 meses, tabaquismo diario actual, antecedentes de IM, ictus, EAP sintomática) ■ *O bien 2 factores de riesgo menores* (antecedentes de revascularización no debida a un IM, estenosis residual > 40% en ≥ 2 vasos grandes, C-HDL más reciente < 40 mg/dl en los varones y < 50 mg/dl en las mujeres, PCRas más reciente > 2,0 mg/l, C-LDL más reciente ≥ 130 mg/dl o C-no-HDL ≥ 160 mg/dl, síndrome metabólico) *Exclusión (cardiovascular)* ■ IM o ictus en las 4 semanas previas ■ Clase III o IV de la NYHA o valor más reciente de la fracción de eyección < 30% ■ Cualquier ictus hemorrágico previo ■ PA no controlada ■ Taquicardia ventricular no controlada o recurrente Media de edad 62,5 ± 9,1 años 25% mujeres 15% no blancos	Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,80 (IC del 95%: 0,73–0,88) ■ Tasas de eventos (5,9% frente a 7,4%) p < 0,001 ■ RRA: 1,5% ■ NNT: 67 Criterio de valoración secundario del CRE ■ HR: 0,85 (IC del 95%: 0,79–0,92) ■ Tasas de eventos (9,8% frente a 11,3%), p < 0,001 ■ RRA: 1,5% ■ NNT: 67	Reacciones en el lugar de inyección más frecuentes con el evolocumab (2,1% frente a 1,6%), el 90% se consideraron leves, el 0,1% de cada grupo abandonaron el tratamiento a causa de una reacción

ción del riesgo de ECVA con el empleo de ezetimiba. Aproximadamente una cuarta parte de la población del estudio IMPROVE-IT fue considerada de alto riesgo, en función de la presencia de como mínimo 3 indicadores de riesgo. En los participantes de alto riesgo, la RRA fue del 6,3% (IC del 95%: 2,3%–9,7%) a lo largo de 6 años con el empleo de ezetimiba en comparación con el placebo, con un NNT de 16. En cambio, el 45% de la población del estudio no tenía más de 1 indicador de riesgo y no presentó una reducción significativa del riesgo con el uso de ezetimiba en comparación con el placebo (valor de p para la interacción = 0,01). En términos generales, el estudio IMPROVE-IT mostró que la ezetimiba producía una reducción modesta del riesgo de ECVA a lo largo de 7 años de seguimiento, cuando se aplicaba ampliamente en una población que había sufrido un SCA y que recibía un tratamiento de base con estatinas.

Inhibidores de PCSK9

La PCSK9 es una proteína secretada que se une a los receptores de LDL, con lo que acelera su degradación. Se ha demostrado que los individuos que presentan mutaciones de pérdida de función del gen PCSK9 tienen unas concentraciones de C-LDL a lo largo de la vida inferiores, así como una notable reducción de las tasas de eventos de ECVA (17). Se están desarrollando diversas estrategias terapéuticas para inhibir la PCSK9; sin embargo, se han realizado ECA a gran escala con criterios de valora-

TABLA 2 Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
					Continúa en la página siguiente
SPIRE-1 y SPIRE-2 (Ridker et al) (3) 28304242 Estudio interrumpido prematuramente a causa de anticuerpos antifármaco elevados que atenuaron la reducción de las LDL	SPIRE-1 ■ 16.817 ■ Mediana de seguimiento 7 meses *Adherencia* ■ No se indica SPIRE-2 ■ 10.621 ■ Mediana de seguimiento 12 meses *Adherencia* ■ No se indica	Bococizumab en dosis de 150 mg por vía subcutánea cada 2 sem SPIRE-1 ■ 99,1% con alguna estatina ■ 91,7% con estatinas en dosis altas SPIRE-2 ■ 83,2% con alguna estatina ■ 73,3% en dosis altas	*Inclusión en ambos estudios* ■ Evento cardiovascular previo o antecedentes de DM, ERC o EAP con características de riesgo cardiovascular adicionales o antecedentes de HF ■ Si no hay eventos CV previos, se requiere ≥ 1 factor de riesgo adicional (antecedentes de tabaquismo, C-HDL < 40 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad > 2,0 mg/l, lipoproteína(a) > 50 mg/dl, microalbuminuria o signos de estenosis coronaria asintomática en las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardiacas) y edad ≥ 50 años en los varones y ≥ 60 años en las mujeres; el valor de corte de la edad en los pacientes con HF fue ≥ 35 años en los varones y ≥ 45 años en las mujeres Criterios de inclusión adicionales en el estudio SPIRE-1 ■ Atorvastatina, ≥ 40 mg al día; rosuvastatina, ≥ 20 mg al día; o simvastatina, ≥ 40 mg ■ C-LDL ≥ 70 mg/dl SPIRE-2 Se acepta la intolerancia a las estatinas C-LDL > 100 mg/dl	(Todas las tasas de eventos se expresan por 100 años-persona) SPIRE-1 Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 1,03 (IC del 95%: 0,82–1,30) ■ Tasas de eventos 2,49 frente a 2,59, p = 0,78 ■ RRA y NNT: n. d. Criterio de valoración secundario del CRE ■ HR: 0,99 (IC del 95%: 0,80–1,22) ■ Tasas de eventos 3,01 frente a 3,02, p = 0,94 ■ RRA y NNT: n. d. SPIRE-2 Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,74 (IC del 95%: 0,60–0,92) ■ Tasas de eventos 2,66 frente a 3,57, p = 0,007 ■ RRA: 0,91 ■ NNT: 110 Criterio de valoración secundario del CRE ■ HR: 0,79 (IC del 95%: 0,65–0,97) ■ Tasas de eventos 3,32 frente a 4,19, p = 0,019 ■ RRA: 0,87 ■ NNT: 115	Reacciones en el lugar de inyección mayores con el bococizumab, 10,2% frente a 1,3%
ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz et al) (5)	18.924 Mediana de seguimiento 2,8 años *Adherencia* ■ Tratamiento activo 96,4% ■ Placebo 96,6% ■ Basado en las tasas de abandono del estudio	Alirocumab en dosis de 75–150 mg cada 2 sem Se ajustó la dosis del fármaco para alcanzar un objetivo de LDL de 25–50 mg/dl; cambio a un placebo si se alcanzaba un valor de LDL < 15 mg/dl Estatina de alta intensidad en el 88,6% Intensidad baja o moderada en el 8,8%	*Inclusión* ■ Edad > 40 años ■ SCA en los últimos 1–12 meses ■ LDL ≥ 70 mg/dl o no-HDL ≥ 100 mg/dl o apoB ≥ 80 mg/dl ■ Estatina de alta intensidad ≥ 2 semanas *Exclusión (cardiovascular)* ■ Hipertensión no controlada ■ Insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la NYHA ■ Fracción de eyección < 25% ■ TG > 400 mg/dl Media de edad 58 años 25% mujeres No se indica la participación de individuos no blancos	Criterio principal de valoración del CRE ■ HR: 0,85 (IC del 95%: 0,78, 0,93) ■ Tasas de eventos 9,5% frente a 11,1%, p < 0,001 ■ RRA: 1,6% ■ NNT: 63 Criterio de valoración secundario del CRE† ■ HR: 0,87 (IC del 95%: 0,81, 0,94) ■ Tasas de eventos 13,7% frente a 15,6%, p < 0,001 ■ RRA: 1,9% ■ NNT: 53	Reacción en el lugar de inyección 3,8% frente a 2,1%, HR: 1,82 (IC del 95%: 1,54–2,17)

*Los criterios de valoración incluyeron tan solo la muerte coronaria, no la muerte por ECV.

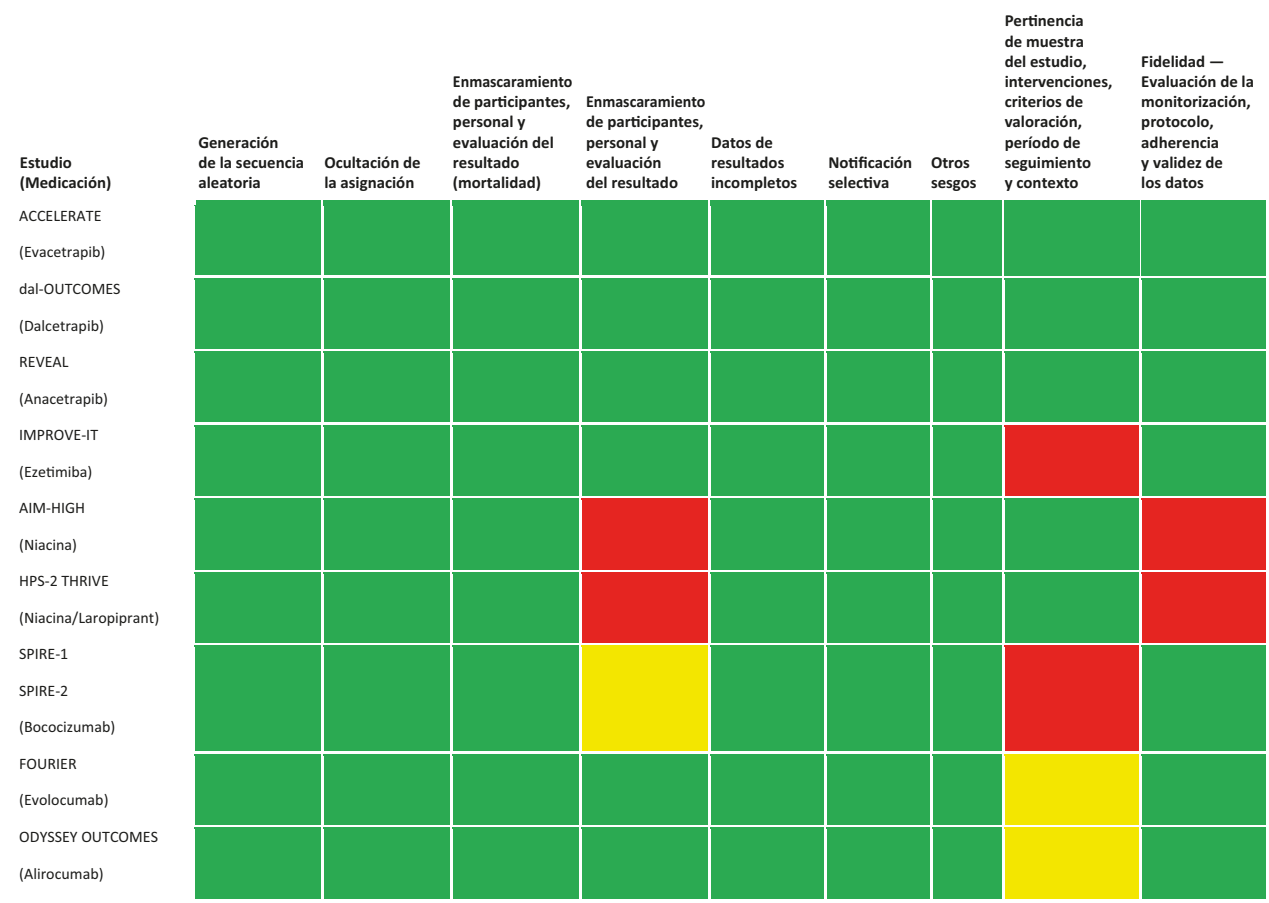
† Incluye tan solo la muerte por enfermedad coronaria, no la muerte por ECV.

ACC indica *American College of Cardiology*; SCA, síndrome(s) coronario(s) agudo(s); ALT, alanina aminotransferasa; apoB, apolipoproteína B; RRA, reducción del riesgo absoluto; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PA, presión arterial; CABG, cirugía de bypass arterial coronario; EC, enfermedad arterial coronaria; IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; PCR, proteína C reactiva; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; PAD, presión arterial diastólica; DM, diabetes mellitus; CRE, comité de revisión de la evidencia; FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; HF, hipercolesterolemia familiar; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HR, *hazard ratio*; PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; i.v., intravenoso; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; NNT, número necesario a tratar; NYHA, *New York Heart Association*; EAP, enfermedad arterial periférica; ICP, intervención coronaria percutánea; PAS, presión arterial sistólica; TG, triglicéridos; y LSN, límite superior de la normalidad.

ción clínicos tan solo para los tratamientos de anticuerpos monoclonales.

En los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 se incluyó a pacientes con una ECVA conocida o un riesgo elevado de ECVA, y se les trató con bococizumab en dosis de 150 mg administradas por vía subcutánea cada 2 semanas en comparación con un placebo (**tabla 2**) (3). Los dos ensayos tuvieron algunas pequeñas diferencias en sus criterios de inclusión. En el estudio SPIRE-1 se incluyó a un total de 16.817 individuos con una concentración de C-LDL de

FIGURA 2 **Evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para los ensayos seleccionados por el comité de revisión de la evidencia**



Código de colores para las estimaciones del sesgo: Verde (< 10%, riesgo bajo), amarillo (10% a 15%, riesgo leve) y rojo (> 15%, riesgo moderado). Los ensayos clínicos fueron los siguientes: ACCELERATE (*Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes*) dal-OUTCOMES (*Study of RO4607381[dalcetrapib] in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome*) REVEAL (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification*) IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides Impact on Global Health Outcomes*) HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) SPIRE-1 and SPIRE-2 (*Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects*) FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)* ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).

≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l), y en el estudio SPIRE-2 se incluyó a 10.621 individuos con una concentración de C-LDL de ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l). En el estudio SPIRE-1 se exigió un tratamiento de base con al menos 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina o 40 mg de simvastatina, mientras que el 16,8% de los participantes en el estudio SPIRE-2 tenían una intolerancia a las estatinas. En consecuencia, la concentración inicial de C-LDL en el estudio SPIRE-1 fue inferior a la observada en el estudio SPIRE-2 (93,8 mg/dl frente a 133,9 mg/dl (2,4 frente a 3,5 mmol/l)).

Después de una mediana de seguimiento de 7 meses en el estudio SPIRE-1 y de 12 meses en el estudio SPIRE-2, el promotor del ensayo abandonó el desarrollo del bococizumab y detuvo los ensayos de forma prematura debido a que se observó un título elevado de anticuerpos antifármaco dirigidos contra el bococizumab que atenuaba la reducción del C-LDL. En el conjunto de los dos ensayos, el C-LDL se redujo en un 56% a las 12 semanas pero luego este se redujo a un 41,8% a las 52 semanas (**tabla 3**). No se observó reducción alguna en las tasas de eventos con bococizumab en el estudio SPIRE-1. Sin embargo, en el estudio SPIRE-2 se observó una RRA del 0,91% (2,66% [tratamiento activo] frente al 3,57% [placebo] de eventos por 100 años-persona, p = 0,007) por lo que respecta al criterio principal de valoración PICOTS, y una RRA del 0,87% (3,32% [tratamiento activo] frente al 4,19% [placebo], p = 0,012) en lo relativo al criterio de valoración

TABLA 3 Valor inicial y cambio de los lípidos y otros marcadores séricos con la adición de una medicación liporreguladora al tratamiento de estatinas

Estudio	C-LDL* (mg/dl)	C-HDL* (mg/dl)	Triglicéridos* (mg/dl)	Marcadores séricos adicionales
dal-OUTCOMES (Schwartz et al) (14)	Inicial Dalcetrapib 76,4 ± 26,4 Placebo 75,8 ± 25,9 Sin efecto apreciable durante el estudio	Inicial Dalcetrapib 42,5 ± 11,7 Placebo 42,2 ± 11,5 % de cambio Aumento respecto al valor inicial en un 4%–11% con el placebo frente a un 31%–40% con dalcetrapib	Inicial Dalcetrapib 134,2 ± 73,6 Placebo 133,0 ± 73,6 % de cambio Aumento respecto al valor inicial en un 6%–17% con el placebo frente a un 4%–10% con dalcetrapib	**Mediana de % de cambio de la PCRas a los 3 meses** 18% de aumento con dalcetrapib en comparación con el placebo
ACCELERATE (Lincoff et al) (6)	Inicial Evacetrapib 81,6 ± 28,4 Placebo 81,1 ± 27,8 Cambio a los 3 meses Evacetrapib −31,1 ± 27,6% Placebo +6,0 ± 29,0%	Inicial Evacetrapib 45,3 ± 11,7 Placebo 45,3 ± 11,7 Cambio a los 3 meses Evacetrapib 133,2 ± 57,2 Placebo 1,6 ± 17,5	Mediana (RIC) inicial Evacetrapib 128 (95-179) Placebo 128 (94-178)	**Lp(a)** Valor inicial nmol/l (RIC) Evacetrapib 29,1 (11,1–106,8) Placebo 29,1 (10,8–108,1) % de cambio Evacetrapib −22,3 (−50,6 a 0) Placebo 0 (−15,4 a 14,9) **Mediana de % de cambio de la PCRas a los 3 meses** Evacetrapib 8,6 (−27,0–63,3) frente a placebo 0 (−32,1–52,4) p < 0,001
REVEAL (The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group) (7)	Inicial 61 ± 15 en ambos grupos Punto medio del estudio Anacetrapib 38 Placebo 64 41% de disminución con anacetrapib	Inicial 40 ± 10 en ambos grupos Punto medio del estudio Anacetrapib 85 Placebo 42 Aumento del 104% con anacetrapib	Inicial No se indica Punto medio del estudio Anacetrapib 136 Placebo 146	Concentraciones iniciales de **apoB, Lp(a)** no indicadas ApoB en el punto medio del estudio Anacetrapib 54 mg/dl Placebo 66 mg/dl Lp(a) en el punto medio del estudio Anacetrapib 43 nmol/l Placebo 58 nmol/l
HPS-2 THRIVE (HPS2-THRIVE Collaborative Group) (8)	Inicial 63 ± 17 A lo largo de 4 años, disminución de 10 mg/dl con niacina/laropiprant	Inicial 43,9 ± 11,2 A lo largo de 4 años, aumento de 6 mg/dl con niacina/laropiprant	No se indican los valores iniciales A lo largo de 4 años, disminución de 33 mg/dl con niacina/laropiprant	No se indican las concentraciones iniciales de **apoB**. A lo largo de 4 años, disminución de 7 mg/dl con niacina/laropiprant No se indican los valores iniciales de **Lp(a)**. Al cabo de 1 año, se alcanzaron niveles inferiores con niacina/laropiprant (50,7 ± 2,3) en comparación con el placebo (60,3 ± 2,6), p = 0,006
AIM-HIGH (Boden et al) (15)	Inicial 74,0 ± 22,7 Año 3 Niacina 65,2 ± 21,8 Placebo 68,3 ± 19,3	Inicial 34,9 ± 5,6 Año 3 Niacina 44,1 ± 11,3 Placebo 39,1 ± 7,7	Inicial 163 Año 3 Niacina 120 Placebo 152	**ApoB** Inicial 82,9 ± 20,7 Año 3 Niacina 70,4 ± 19,7 Placebo 77,6 ± 16,9 Lp(a) (RIC) inicial Niacina 36,0 (13,4–126,3) Placebo 32,6 (13,1–120,3) Lp(a) año 1 Niacina 27,1 (8,3–106,5) Placebo 30,6 (10,9–121,1)
IMPROVE-IT (Cannon et al) (2)	Mediana (RIC) inicial en ambos grupos 95,0 (79,0–110,2) 1 año Ezetimiba 50,0 (39,0–62,0) Placebo 67,0 (55,0–81,0) 24% de reducción adicional con ezetimiba en comparación con el placebo	Mediana (RIC) inicial en ambos grupos 40,0 (33,0–49,0) 1 año Ezetimiba 47,0 (40,0–56,0) Placebo 46,0 (39,0–55,0)	Mediana (RIC) inicial Ezetimiba 120,0 (85,0–172,0) Placebo 121,0 (85,0–172,0) 1 año Ezetimiba 104,0 (77,0–143,0) Placebo 116,0 (84,0–165,0) p < 0,001	**ApoB** Inicial 91,0 (78,0–106,0) en ambos grupos 1 año Ezetimiba 67,0 (56,0–81,0) Placebo 79,0 (67,0–93,0) p < 0,001
SPIRE-1 y SPIRE-2* (Ridker et al) (3) Estudio interrumpido prematuramente a causa de anticuerpos antifármaco elevados que atenuaron la reducción de las LDL	SPIRE-1 inicial 93,8 SPIRE-2 inicial 133,9 % de cambio a 1 año SPIRE-1 -44,9% Bococizumab +6,5% Placebo SPIRE-2 -40,6% Bococizumab +2,6% Placebo	SPIRE-1 inicial 47,4 SPIRE-2 inicial 47,3 % de cambio a 1 año SPIRE-1 +7,6% Bococizumab +2,5% Placebo SPIRE-2 +8,6% Bococizumab +2,6% Placebo	SPIRE-1 inicial 124,8 SPIRE-2 inicial 154 % de cambio a 1 año SPIRE-1 -4,6% Bococizumab +9,0% Placebo SPIRE-2 -8,0% Bococizumab +4,6% Placebo	**ApoB** SPIRE-1 inicial 80,1 SPIRE-2 inicial 105,8 % de cambio a 1 año SPIRE-1 -48,4% Bococizumab +5,1% Placebo SPIRE-2 -40,6% Bococizumab +2,6% Placebo **Lp(a)** SPIRE-1 inicial 18,8 SPIRE-2 inicial 19,9 % de cambio a 1 año SPIRE-1 -23,7% Bococizumab +5,8% Placebo SPIRE-2 -19,0% Bococizumab +5,9% Placebo

Continúa en la página siguiente

TABLA 3 Continúa

Estudio	C-LDL* (mg/dl)	C-HDL* (mg/dl)	Triglicéridos* (mg/dl)	Marcadores séricos adicionales
FOURIER (Sabatine et al) (4)	Inicial (RIC) 92 (80-109) en ambos grupos Mediana (RIC) a las 48 sem Evolocumab 30 (19-46) Placebo 88 % de cambio a las 48 sem Evolocumab disminución del 59% (IC del 95%: 58%-60%) Placebo disminución del 4,3% A las 48 sem, C-LDL < 25 mg/dl en el 42% de los pacientes tratados con evolocumab frente a < 0,1% de los tratados con placebo (p < 0,001)	Inicial (RIC) 44 (37-53) en ambos grupos Mediana de % de cambio a las 48 sem Evolocumab aumento del 8,4% Placebo aumento del 0,3%	Inicial (RIC) 134 (101-183) evolocumab 133 (99-181) placebo Mediana de % de cambio a las 48 sem Evolocumab disminución del 16,2% Placebo disminución del 0,7%	**Lp(a)** Inicial Placebo 37 (13-164) Evolocumab 37 (13-166) Disminución del 26,9% con evolocumab, sin cambios con placebo (p < 0,001) **ApoB** Aumento del 2,7% con placebo Reducción del 46% con evolocumab (p < 0,001) La PCR fue de 1,7 mg/l (RIC 0,9-3,6) en la situación inicial y a las 48 sem fue de 1,4 mg/l (RIC 0,7-3,1) en ambos grupos de tratamiento.
ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz et al) (5)	Mediana (RIC) inicial 92 ± 31 en ambos grupos Mediana a los 12 meses Alirocumab 48 Placebo 96 Mediana a los 48 meses Alirocumab 66 Placebo 103	Mediana (RIC) inicial 43 (37-50) Alirocumab 42 (36-50) Placebo	Mediana (RIC) inicial 129 (94–181) Alirocumab 129 (95–183) Placebo	**ApoB** inicial 83 ± 21 Alirocumab 83 ± 22 Placebo **Lp(a)** Mediana inicial (RIC) 21 (7-59) Alirocumab 22 (7-60) Placebo

*Las concentraciones se expresan en forma de media ± desviación estándar, salvo que se indique lo contrario.

ACC indica *American College of Cardiology;* apoB, apolipoproteína B; IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; RIC, rango intercuartílico; Lp(a), lipoproteína(a); y C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

secundario PICOTS. Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los 2 grupos. Sin embargo, hubo una tasa más alta de reacciones en el lugar de inyección (10,4% con el tratamiento activo frente a 1,3% con el placebo, p < 0,001) con el bococizumab. Las tasas de mialgias, diabetes mellitus de nuevo diagnóstico y cataratas fueron similares en los 2 grupos, al igual que ocurrió con las concentraciones de enzimas en plasma (aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina cinasa).

En el ensayo FOURIER se incluyó a un total de 27.564 pacientes de entre 40 y 85 años de edad, con una ECV clínicamente manifiesta (es decir, IM, ictus no hemorrágico o EAP sintomática) y otros factores de riesgo adicionales. Se asignó a los participantes aleatoriamente el tratamiento con evolocumab (140 mg mediante inyección subcutánea cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes) o bien un placebo indistinguible (**tabla 2**) (4). Los pacientes presentaron una concentración de C-LDL en ayunas de ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) o una concentración de colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL) de ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l) con el empleo de una estatina a la dosis máxima tolerada, con o sin ezetimiba. Es de destacar que el 69% estaban en tratamiento con una estatina de alta intensidad, un 30% tomaban una estatina de intensidad moderada y a un 5% se les trataba con ezetimiba. Los participantes tenían una enfermedad vascular estable, y habían sufrido un IM (81%) o un ictus (20%) una mediana de aproximadamente 3,3 años antes de la inclusión en el estudio; se excluyó a los que habían sufrido un IM o un ictus en las 4 semanas previas a la inclusión. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,2 años.

La mediana de concentración de C-LDL en la situación inicial fue de 92 mg/dl y se redujo en un 59% hasta llegar a una mediana de 30 mg/dl en el grupo de tratamiento activo a las 48 semanas (**tabla 3**). En el grupo de evolocumab hubo también una reducción del C-no-HDL de un 51%, de la lipoproteína(a) de un 27% y de los triglicéridos de un 16%, así como un aumento del C-HDL de un 8%. El criterio de valoración principal PICOTS se dio en un 5,9% de los participantes del grupo de tratamiento activo frente a un 7,4% de los del grupo de placebo (HR: 0,80; IC del 95%: 0,73–0,88; p < 0,001; RRA: 1,5%; NNT: 67), sin que se apreciara ninguna diferencia en la mortalidad por ECV ni en la mortalidad por cualquier causa. El criterio de valoración secundario PICOTS se dio en un 9,8% y un 11,3% de los participantes del grupo de evolocumab y el grupo de placebo, respectivamente (HR: 0,85; IC del 95%: 0,79–0,92; p < 0,001; RRA: 2,5%; NNT: 40). Los eventos adversos graves fueron comparables en los dos grupos de tratamiento del ensayo (24,8% frente a 24,7%), y tan solo las reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con el tratamiento de evolocumab (2,1% frente a 1,6%). No hubo diferencias en las tasas de diabetes mellitus, eventos adversos de tipo muscular o elevaciones de las pruebas de la función hepática (18). El riesgo de eventos neurocognitivos fue similar en los dos grupos, tanto

en el conjunto del ensayo como en un subgrupo de participantes en los que se realizaron pruebas cognitivas más detalladas (19). No hubo indicio alguno de efectos nocivos en el 10% de participantes con una concentración de C-LDL de < 10 mg/dl durante el estudio (20).

En el ensayo FOURIER se evaluó a una población de pacientes con unas concentraciones de C-LDL subóptimas a pesar del empleo del máximo tratamiento tolerado con estatinas, de modo que la mayoría tomaban estatinas de alta intensidad. El estudio tuvo unas tasas de abandonos modestas (12% a 13%) que fueron similares en los 2 grupos de tratamiento y las pérdidas del seguimiento fueron mínimas (< 0,1%). La reducción observada en el criterio de valoración principal según la definición de los *Cholesterol Treatment Trialists* fue de tan solo un 20% a pesar de la reducción de 62 mg/dl en la concentración de C-LDL, lo cual era inferior a lo que se hubiera previsto en función de lo indicado por los metanálisis anteriores (11).

Se han presentado otros análisis de subgrupos adicionales del ensayo FOURIER. Se observó que los pacientes del ensayo con una EAP presentaban una reducción del RR similar, con una RRA mayor que la de los pacientes sin EAP. El evolocumab redujo también los eventos mayores en las extremidades en el conjunto de todos los participantes (21). Los participantes con una concentración de proteína C reactiva más alta mostraron también una RRA superior con el tratamiento de evolocumab, lo cual era atribuible a su mayor riesgo inicial de ECVA. En el estudio FOURIER, incluso a una concentración de C-LDL de < 20 mg/dl, hubo una relación monotónica entre la concentración de C-LDL alcanzada y el riesgo de ECVA: un C-LDL inferior con el tratamiento se asoció a un menor riesgo de ECVA (20).

En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES se evaluó a pacientes con un SCA reciente (en los 1-12 meses previos [mediana, 2,6 meses] a la inclusión) y una concentración de C-LDL de ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) o una concentración de C-no-HDL de ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l) a pesar de un tratamiento con estatinas, predominantemente de alta intensidad (89%) (**tabla 2**) (5). Se incluyó a un total de 18.924 pacientes en la asignación aleatoria al tratamiento bisemanal con inyecciones de alirocumab en dosis de 75 mg o 150 mg o de un placebo indistinguible, con el objetivo de alcanzar una concentración de C-LDL de entre 25 mg/dl y 50 mg/dl (0,6 y 1,3 mmol/l). Se realizó, con enmascaramiento, un cambio del tratamiento para pasar a un placebo cuando la concentración de C-LDL era de < 15 mg/dl (< 0,4 mmol/l) (7,7%). La mediana de duración del seguimiento fue de 2,8 años, es decir, ligeramente superior a la del estudio FOURIER.

En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, la concentración inicial de C-LDL fue de 92 mg/dl (2,4 mmol/l) y las concentraciones se redujeron hasta ser aproximadamente un 48% inferiores a los 12 meses, con unos efectos relativamente persistentes a los 48 meses, mientras que el C-LDL no se modificó con el placebo. Las concentraciones de C-HDL aumentaron unos pocos mg/dl con el tratamiento activo y el promedio de concentración de triglicéridos fue similar en la situación inicial, con una media de aproximadamente 120 mg/dl (3,1 mmol/l) con el tratamiento activo en comparación con 140 mg/dl (3,6 mmol/l) a lo largo de la realización del ensayo (**tabla 3**) (5). La diferencia menor entre las concentraciones de C-LDL en el análisis según el tratamiento y el de intención de tratar a lo largo del ensayo es atribuible en parte a la reducción del tratamiento, según el diseño del ensayo en los participantes que alcanzaron unas concentraciones de C-LDL de < 15 mg/dl (< 0,4 mmol/l). El criterio de valoración principal PICOTS se dio en un 9,5% y 11,1% de los participantes, respectivamente (HR: 0,85; IC del 95%: 0,78–0,93; RRA: 1,6%; NNT: 63) tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, sin extrapolación. La tasa de mortalidad por cualquier causa fue inferior en el grupo de alirocumab (3,5% frente a 4,1%; HR: 0,85; IC del 95%: 0,73–0,98; RRA: 0,6%; NNT: 167). En los análisis de subgrupos predefinidos que se realizaron en los tres estratos definidos según el C-LDL inicial (< 80, 80-100, ≥ 100 mg/dl (< 2,1, 2,1-2,6, ≥ 2,6 mmol/l)) los participantes tratados con el fármaco activo del grupo de concentración más alta de C-LDL fueron los que presentaron la RRA más alta, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en el beneficio relativo entre los grupos (p para la interacción 0,09). El riesgo de eventos adversos graves, eventos adversos de tipo muscular, elevación de las pruebas de la función hepática y trastornos neurocognitivos no mostró diferencias entre el alirocumab y el placebo. Las reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con el alirocumab (3,8% frente a 2,1%).

El ensayo ODYSSEY OUTCOMES confirmó el efecto beneficioso del tratamiento con un anticuerpo monoclonal humano contra la PCSK9 para reducir el riesgo de ECVA. La reducción del RR de un 15% fue similar a la observada en el estudio FOURIER, a pesar de una duración ligeramente mayor del ensayo, con una reducción potente del C-LDL. La reducción de la mortalidad por cualquier causa, que constituye una nueva observación importante con el tratamiento de PCSK9, se consideró atribuible en parte a la inclusión de pacientes con un SCA reciente (ODYSSEY OUTCOMES) en vez de pacientes con una enfermedad isquémica estable crónica (FOURIER).

Inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol

La CETP facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las HDL y las partículas aterógenas que contienen apolipoproteína B. Se ha demostrado que los fármacos que inhiben la CETP reducen significativamente el C-LDL y aumentan el C-HDL; sin embargo, un

ECA del torcetrapib fue interrumpido prematuramente a causa de los efectos colaterales negativos fuera de la diana (22). Para el presente análisis, examinamos ensayos de otros 3 inhibidores de la CETP publicados después de diciembre de 2009. Ninguno de los inhibidores de la CETP mostró una reducción significativa del criterio de valoración principal PICOTS (**tabla 2**) 6, 7, 14.

En el estudio dal-OUTCOMES, a un total de 15.871 adultos que habían sufrido un SCA reciente se les asignó aleatoriamente el tratamiento con dalcetrapib o con un placebo (14). En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 76 mg/dl (1,9 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 42 mg/dl (1,1 mmol/l) (**tabla 3**). En el grupo de dalcetrapib, hubo un efecto mínimo en el C-LDL; en cambio, el C-HDL aumentó del 31% al 40%. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, el estudio dal-OUTCOMES fue interrumpido prematuramente por futilidad. No se indicaron las tasas de eventos del criterio principal de valoración PICOTS. El criterio de valoración principal del estudio fue la combinación de la muerte por enfermedad coronaria, un evento coronario grave no mortal (IM, hospitalización por angina inestable con signos objetivos de isquemia miocárdica aguda o paro cardiaco con reanimación) o ictus isquémico (9,1% [placebo] frente a 9,2%; HR: 1,04; IC del 95%: 0,93–1,16). Los adultos del grupo de dalcetrapib presentaban una presión arterial sistólica 0,6 mm Hg superior a la de los asignados aleatoriamente al placebo.

Los análisis *post hoc* del estudio dal-OUTCOMES sugieren que los polimorfismos del gen *ADCY9* desempeñaron un papel importante en el efecto del tratamiento con dalcetrapib. En un estudio de asociación de genoma completo con 5.479 participantes del dal-OUTCOMES, los que tenían un genotipo AA en rs1967309 presentaron un riesgo de eventos cardiovasculares con dalcetrapib un 39% inferior al observado con el placebo, mientras que los que tenían un genotipo GG mostraron un aumento del 27% en el número de eventos con este fármaco (23). El dalcetrapib no redujo de forma significativa el riesgo de ECVA en los individuos con el genotipo heterocigoto AG. Un estudio posterior mostró que el tratamiento con dalcetrapib, en comparación con el de placebo, comportó un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, sin ninguna mejora de la salida del colesterol en los participantes con los fenotipos GG y AG, pero condujo a unas concentraciones estables de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y a una mejora de la salida del colesterol en los individuos con el genotipo AA (24). La eficacia y la seguridad del dalcetrapib se están investigando actualmente de forma selectiva en el estudio Dal-genE (NCT02525939), un ECA del dalcetrapib en comparación con un placebo en individuos adultos con el genotipo AA que habían sido hospitalizados recientemente por un SCA. No está clara la posibilidad de generalización de los resultados farmacogenómicos del estudio dal-OUTCOMES, puesto que no hubo interacción del genotipo de rs1967309 con los resultados de ECVA en un estudio posterior de casos y controles anidado en un ECA en el que se utilizó un inhibidor de CETP diferente, el evacetrapib (25).

En el ensayo ACCELERATE (*Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes*), a un total de 12.092 adultos con un riesgo elevado de ECVA (un SCA en los 30 a 365 días previos, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP o diabetes mellitus con enfermedad coronaria) se les asignó aleatoriamente un tratamiento con evacetrapib en comparación con el placebo; todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con estatinas (6). En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 81,3 mg/dl (2,1 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 41,3 mg/dl (1,1 mmol/l). A pesar de una disminución del 31,1% en el C-LDL y un aumento del 133% en el C-HDL con el evacetrapib, el estudio ACCELERATE fue interrumpido de forma prematura por futilidad, después de una mediana de seguimiento de 28 meses (tasa de eventos del 7,5% frente al 7,2%; HR: 0,97; IC del 95%: 0,85–1,10). La media de la presión arterial sistólica aumentó en 1,2 mm Hg con el evacetrapib.

El estudio REVEAL ha sido el ensayo clínico más grande realizado con un inhibidor de la CETP y el que ha tenido un seguimiento más prolongado hasta la fecha. En el estudio REVEAL, se compararon 100 mg de anacetrapib una vez al día con un placebo en 30.449 adultos con antecedentes de IM, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP o diabetes mellitus con enfermedad coronaria sintomática (7). Todos los participantes fueron tratados también con atorvastatina, con el objetivo de reducir la concentración de C-LDL a < 77 mg/dl (< 1,99 mmol/l). La media de edad fue de 68 años, y un 88% de los participantes tenían antecedentes de enfermedad coronaria. En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 61 mg/dl (1,5 mmol/l), la media de concentración de C-no-HDL fue de 92 mg/dl (2,3 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 40 mg/dl (1,0 mmol/l). Con el tratamiento de anacetrapib, la media de concentración de C-LDL se redujo en 26 mg/dl (0,67 mmol/l) (-41%), la concentración de C-no-HDL se redujo en 17 mg/dl (0,43 mmol/l) (-18%) y la concentración de C-HDL aumentó en 43 mg/dl (1,1 mmol/l) (+103%).

A lo largo de 4 años de seguimiento, la tasa del criterio principal de valoración PICOTS con el anacetrapib en comparación con el placebo fue del 9,1% frente al 9,7% (HR: 0,93; IC del 95%: 0,86–1,00; p = 0,052), con una RRA del 0,6% y un NNT de 160. Los efectos adversos observados en el estudio REVEAL incluyeron una incidencia elevada de elevaciones modestas de la creatina cinasa (10 a 40 veces el límite superior del intervalo normal)

con el anacetrapib en comparación con el placebo y unas tasas inferiores de elevaciones más intensas de la creatina cinasa (> 40 veces el límite superior del intervalo normal). Los pacientes tratados con anacetrapib presentaron una presión arterial sistólica ligeramente superior (0,7 mm Hg) y una presión arterial diastólica también ligeramente superior (0,3 mm Hg) a la de los tratados con el placebo. La diabetes mellitus de nueva aparición fue menos frecuente en el grupo de anacetrapib que en el grupo placebo (5,3% frente a 6,0%; cociente de tasas, 0,89; IC del 95%: 0,79–1,00; p = 0,05). Se observó la aparición de una filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m^2 en más pacientes del grupo de anacetrapib que del grupo placebo (11,5% frente a 10,6%; p = 0,04). No hubo diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a la aparición de albuminuria. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de cáncer entre los dos grupos. A finales de 2017, el promotor del anacetrapib abandonó el desarrollo del fármaco debido a que los efectos de prevención de la ECVA observados en el ensayo REVEAL fueron modestos.

Niacina

La niacina aumenta las concentraciones de C-HDL y reduce las de C-LDL y las de triglicéridos. El *Coronary Drug Project*, un ensayo anterior de prevención secundaria en los varones, demostró que la niacina en monoterapia reducía el riesgo a largo plazo de resultados de ECVA en comparación con un placebo (26). De igual modo, los estudios de la niacina o de la niacina de liberación prolongada combinada con estatinas han sugerido una mejora en variables de valoración indirectas, en comparación con las estatinas solas (27, 28). Recientemente se han realizado dos ECA grandes –AIM-HIGH y HPS2-THRIVE– en los últimos años para evaluar el efecto de la adición de niacina al tratamiento de base con estatinas en cuanto a la reducción del riesgo de resultados de ECVA (**tabla 2**) (8, 29).

En el ensayo AIM-HIGH se evaluó el papel de la niacina de liberación prolongada en pacientes con una ECVA establecida que habían alcanzado ya el objetivo pretendido de concentración de C-LDL (29). A un total de 3.414 pacientes se les asignó aleatoriamente niacina (1.500 a 2.000 mg/d) o un placebo, además del tratamiento de las LDL basado en objetivos, con el uso de una estatina y/o ezetimiba. Los pacientes recibieron entre 40 y 80 mg de simvastatina, con o sin ezetimiba, con el objetivo de mantener una concentración de C-LDL de < 80 mg/dl (< 2,0 mmol/l). El seguimiento de los pacientes se mantuvo durante aproximadamente 3 años.

Aunque en el grupo de niacina del estudio AIM-HIGH se demostró un aumento del C-HDL (de 35 a 42 mg/dl [0,9 a 1,08 mmol/l]), junto con una reducción de las concentraciones de triglicéridos y de C-LDL, el ensayo se interrumpió prematuramente por una falta de eficacia (**tabla 3**). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y de placebo por lo que respecta a la muerte por ECV o el IM. Las tasas de eventos de una variable de valoración muy parecida al criterio de valoración principal PICOTS fueron del 8,1% con el placebo y del 9,1% con la niacina (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90–1,42). Esta variable de valoración principal combinada del estudio AIM-HIGH incluía la muerte por ECV, el IM no mortal, el ictus isquémico, la hospitalización por SCA y la revascularización cerebral o coronaria motivada por síntomas, pero no incluía la muerte por ictus. En términos generales, los efectos adversos graves fueron muy poco frecuentes en este ECA. Hubo más pacientes tratados con niacina que pacientes tratados con placebo que abandonaran la medicación del estudio, en la mayoría de los casos por rubefacción o prurito. No hubo ninguna señal de alarma de interés preocupante en cuanto a la seguridad en ninguno de los dos grupos.

El segundo estudio realizado con niacina fue el HPS2-THRIVE, en el que se evaluaron los efectos de la niacina (en combinación con laropiprant, un antagonista de las prostaglandinas, con objeto de reducir la rubefacción) en pacientes con una ECVA establecida que estaban siendo tratados ya con una estatina y/o con ezetimiba (8). A un total de 25.673 adultos en tratamiento con estatinas se les asignó un tratamiento con 2 g de niacina de liberación prolongada más 40 mg/d de laropiprant o bien un placebo indistinguible. La mediana de seguimiento fue de 3,9 años, y el criterio principal de valoración fue la aparición del primer evento vascular mayor (IM, muerte por enfermedad coronaria, ictus o revascularización).

De manera similar a lo observado en el estudio AIM-HIGH, los participantes en el estudio HPS2-THRIVE presentaron una mejora de los lípidos, sin reducción de los eventos de ECV. La combinación de niacina y laropiprant produjo una concentración inferior de C-LDL (reducción media de 10 mg/dl [0,25 mmol/l]) y una concentración superior de C-HDL (aumento medio de 6 mg/dl (0,15 mmol/l), en comparación con el placebo (**tabla 3**). No se observaron efectos significativos sobre el riesgo combinado de ECV (13,2% en el grupo de tratamiento frente a 13,7% en el grupo de placebo; cociente de tasas, 0,96; IC del 95%: 0,90–1,03; p = 0,29). No se indicaron las tasas de eventos del criterio principal de valoración PICOTS. La tasa de finalización del estudio fue del 71,6% con la niacina y del 82,6% con el placebo. La combinación de niacina y laropiprant se asoció a un aumento del riesgo de efectos secundarios graves, incluidos los de empeoramiento del control de la diabetes y anomalías gastrointestinales, musculares y cutáneas, así como a un aumento del riesgo de infecciones y hemorragias.

Tanto en el estudio HPS2-THRIVE como en el estudio AIM-HIGH se observó una ausencia de mejora en los eventos vasculares mayores con la adición de la niacina de liberación prolongada en los pacientes con aterosclerosis

establecida y unas concentraciones bien controladas de C-LDL con un tratamiento a base de estatinas. Además, el tratamiento con niacina produjo un aumento de los efectos secundarios graves. Estos datos reducen significativamente el valor de la niacina como fármaco liporregulador al añadirlo a un tratamiento de base con estatinas.

DISCUSIÓN

La eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas para la prevención secundaria de los eventos de ECVA están bien establecidas. Sin embargo, incluso en los pacientes tratados con estatinas en dosis altas, tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en las cohortes contemporáneas, el riesgo de nuevos eventos en 5 años oscila entre el 10% y el 30%, según la población estudiada (30-32). En consecuencia, a muchos pacientes se les ofrece un tratamiento lipídico adicional para reducir en mayor medida el riesgo de ECVA. Hay un número limitado de ensayos clínicos basados en eventos en los que se ha examinado la eficacia de diversos tratamientos liporreguladores al añadirlos a un tratamiento de base con estatinas, en personas con un riesgo elevado de ECVA o con una ECVA bien establecida. Tal como se resumen en la presente revisión sistemática, se examinaron varias clases de medicaciones, incluidos los inhibidores de la CETP, la niacina, la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9. Los mecanismos de acción específicos de cada una de estas clases impidieron realizar un metanálisis formal, y hemos resumido los datos para cada una de las clases de medicación liporreguladora por separado.

A pesar de los efectos favorables en múltiples parámetros lipídicos, el beneficio clínico neto fue muy diverso con las distintas medicaciones examinadas. Se observó una reducción de las concentraciones de C-LDL con la ezetimiba, los inhibidores de PCSK9, la niacina y algunos inhibidores de la CETP. Se observaron concentraciones crecientes de C-HDL con los inhibidores de la CETP, la niacina y los inhibidores de PCSK9. No se notificaron cambios uniformes en otros marcadores lipídicos. Hubo una reducción de la lipoproteína(a) con los inhibidores de PCSK9, la niacina y algunos inhibidores de la CETP; se observó también un cierto grado de reducción de los triglicéridos en cada una de las clases de medicación examinadas.

Los estudios de la ezetimiba (IMPROVE-IT) y de los inhibidores de PCSK9 (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) mostraron una reducción significativa, aunque modesta, del RR de eventos clínicos (2, 4, 5). La RRA para la combinación de los eventos de ECVA fue de entre un 1,5% y un 2%, y el NNT fue de entre 50 y 70 a lo largo de los intervalos de estudio presentados. Una consideración importante es la de que en los estudios FOURIER y ODYSSEY se presentaron solamente resultados para un seguimiento de 2,2 y 2,8 años, respectivamente, mientras que históricamente se han utilizado ensayos de una duración ≥ 4 años para evaluar la eficacia de los nuevos productos farmacéuticos destinados a reducir los eventos de ECVA.

Los resultados de los dos ensayos en los que se añadió niacina al tratamiento de base con estatinas (AIM-HIGH, HPS2 THRIVE) no mostraron reducción alguna de los eventos de ECVA, y la niacina aumentó los efectos secundarios adversos, como el de empeoramiento del control de la glucemia. Un ensayo con el inhibidor de la CETP anacetrapib (REVEAL) se asoció a una reducción de los eventos (con una RRA de 0,9% para el criterio de valoración secundario PICOT) a pesar de una disminución del 41% en la concentración de C-LDL con el tratamiento. Se obtuvieron resultados nulos en ensayos realizados con el evacetrapib (ACCELERATE) y con el dalcetrapib (dal-OUTCOMES). En la actualidad se está estudiando si el tratamiento con dalcetrapib puede aportar una reducción de los eventos de ECVA en un estudio prospectivo dirigido a pacientes seleccionados según la farmacogenómica.

Los eventos adversos sufridos por los participantes en los diversos ensayos se examinaron de forma cualitativa. Se observó una mayor incidencia de mialgias tan solo con la niacina. Ninguno de los ensayos evidenció un aumento de las concentraciones de creatina cinasa con las diversas medicaciones liporreguladoras examinadas. De igual modo, tan solo el tratamiento con niacina se asoció a un empeoramiento del control de la glucemia, mientras que se observó una mejoría leve con el anacetrapib. Los participantes en el estudio SPIRE presentaron una mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección en comparación con los del grupo de placebo (10,4% frente a 1,3%), pero la incidencia fue inferior con el evolocumab (2,1% [tratamiento activo] frente a 1,6% [placebo]) y con el alirocumab (3,8% [tratamiento activo] frente a 2,1% [placebo]). Ninguno de los estudios presentó un aumento de la incidencia de cáncer.

Es importante señalar que muchos de los participantes de los estudios FOURIER y ODYSSEY alcanzaron unas concentraciones de C-LDL que fueron sustancialmente inferiores a las observadas anteriormente en ensayos de estatinas, sin que hubiera indicio alguno de efectos nocivos. En el estudio FOURIER, un 10% de los participantes alcanzaron concentraciones de C-LDL de < 20 mg/dl (0,51 mmol/l). No se observó aumento alguno de la incidencia de cataratas ni de deterioro cognitivo. El estudio de ampliación *FOURIER Open-Label Extension* (FOURIER OLE, NCT03080935) realizado en participantes en el estudio FOURIER con hasta 5 años de seguimiento deberá ayudar a proporcionar una perspectiva adicional respecto a las consecuencias a más largo plazo del tratamiento con evolocumab.

Se determinaron los porcentajes de pacientes que completaron cada uno de los ensayos clínicos. En los ensayos diseñados para una duración de 2 años, las tasas de finali-

zación del ensayo fueron altas, habitualmente superiores al 95% de los pacientes aleatorizados al inicio del ensayo. En cambio, el ensayo IMPROVE-IT tuvo una duración de 7 años, y la tasa global de pacientes que lo completaron fue del 46% al 47% de los incluidos en la aleatorización.

La reducción del riesgo de ECVA alcanzada con los nuevos tratamientos se ha evaluado tradicionalmente con la HR o la RR. Sin embargo, dado que el tratamiento con dosis altas de estatinas ha pasado a ser el tratamiento estándar para los pacientes con una ECVA establecida o un riesgo elevado de ECVA, la magnitud de la reducción del riesgo fue menor que la observada inicialmente cuando se compararon las estatinas con un placebo. Por ejemplo, en el *Heart Protection Study*, el tratamiento con simvastatina en dosis de 40 mg en comparación con un placebo, en 20.536 adultos con ECVA o diabetes mellitus, alcanzó una reducción del RR del 25% y una RRA del 5,4% para los eventos vasculares mayores (33). Otros parámetros de valoración alternativos, como la RRA, el NNT y los análisis de coste-efectividad, adquirirán cada vez mayor valor para intentar determinar el beneficio global de los nuevos tratamientos destinados a reducir la ECVA. En un análisis realizado antes de la publicación de los estudios FOURIER y ODYSSEY, Robinson *et al* sugirieron que el beneficio adicional, y por consiguiente el valor mínimo del NNT, para los inhibidores de PCSK-9 o la ezetimiba sería probablemente máximo en los adultos con un mayor riesgo global (34). Aunque tanto en el estudio IMPROVE-IT como en el FOURIER y en el ODYSSEY se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo en las poblaciones globales de estudio, los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes con un mayor riesgo, como los que tienen múltiples factores de riesgo, eran los que mostraban una mayor reducción de los eventos de ECVA.

La presente revisión sistemática se encargó para evaluar los tratamientos que modifican las concentraciones de C-LDL con objeto de reducir el riesgo de ECVA en individuos que están siendo tratados ya con estatinas. Sin embargo, tiene interés tener en cuenta que se están investigando también activamente otras vías del desarrollo de la aterosclerosis, como la inflamación. Por ejemplo, el canakinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la interleucina-1β, un modulador proximal de la interleucina-6 y la proteína C reactiva. En el ensayo CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study*) se incluyó a un total de 10.061 adultos con antecedentes previos de IM y una PCR de alta sensibilidad > 2 mg/l y se les asignó aleatoriamente un tratamiento con inyecciones de canakinumab (50 mg, 150 mg o 300 mg) o de un placebo cada 3 meses (35). Todos los participantes estaban siendo tratados con estatinas en la situación inicial. El ensayo no mostró cambio alguno de las concentraciones de C-LDL, pero hubo una reducción notable de la proteína C reactiva y una disminución del 12% en el riesgo combinado de ECVA (HR: 0,88; IC del 95%: 0,79–0,97). A los 48 meses de seguimiento, el riesgo absoluto de ECVA fue del 4,5% con el placebo y del 3,95% con el tratamiento activo, lo cual supone una RRA del 0,55% y un NNT de 182. El canakinumab se asoció a una mayor incidencia de infecciones mortales, neutropenia y trombocitopenia, con una incidencia inferior de artritis y cánceres mortales. Los estudios de tratamientos antiinflamatorios en adultos con ECVA incluyen el estudio CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial;* NCT01594333) de las dosis bajas de metotrexato y el ensayo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*; NCT02551094) de la colchicina. En el estudio STRENGTH (*A Long-Term Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia*; NCT02104817), se incluyó a adultos con ECVA o con un riesgo elevado y una concentración baja de C-HDL y triglicéridos elevados, a los que se asignó aleatoriamente la administración de epanova o de un placebo. De igual modo, el estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA*; NCT01492361), en el que se utiliza el éster etílico de icosapent, se está realizando para evaluar el tratamiento con ácidos grasos omega-3 en participantes que reciben un tratamiento de base con estatinas.

En conclusión, hemos realizado una revisión sistemática de la evidencia reciente obtenida en ensayos clínicos respecto a la magnitud del efecto beneficioso y el efecto nocivo de la adición de otros fármacos liporreguladores a un tratamiento de base con estatinas. Hubo pocas evidencias que respaldaran el empleo de los inhibidores de la CETP y ninguna que respalda el uso de la niacina en personas con un riesgo elevado de ECVA en las que ya se usa un tratamiento de base con estatinas. Por lo que respecta a la ezetimiba y a 2 inhibidores de PCSK9, los resultados de los ensayos mostraron una reducción modesta del riesgo absoluto de ECVA y un perfil de seguridad favorable con las medicaciones con las que se completaron ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63 Pt B:2889–934.

2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–97.

3. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med. 2017;376:1527–39.

4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with

cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376: 1713–22.

5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097–107.

6. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1933–42.

7. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1217–27.

8. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release-niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014;371:203–12.

9. 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285–350.

10. 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.

11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–81.

12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500–9.

13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563–74.

14. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;367: 2089–99.

15. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011; 365:2255–67.

16. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation. 2018;137:1571–82.

17. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006; 354:1264–72.

18. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:941–50.

19. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med. 2017;377:633–43.

20. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017;390:1962–71.

21. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137:338–50.

22. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007;357:2109–22.

23. Tardif JC, Rheaume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. Circ Cardiovasc Genet. 2015;8:372–82.

24. Tardif JC, Rhainds D, Brodeur M, et al. Genotype-dependent effects of dalcetrapib on cholesterol efflux and inflammation: concordance with clinical outcomes. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9:340–8.

25. Nissen SE, Pillai SG, Nicholls SJ, et al. ADCY9 genetic variants and cardiovascular outcomes with evacetrapib in patients with high-risk vascular disease: a nested case-control study. JAMA Cardiol. 2018;3:401–8.

26. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986;8:1245–55.

27. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation. 2004;110: 3512–7.

28. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001; 345:1583–92.

29. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365:2255– 67.

30. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69: 1386–95.

31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350:1495–504.

32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425–35.

33. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360:7–22.

34. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2412–21.

35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377: 1119–31.

PALABRAS CLAVE **Comité de revisión de la evidencia de ACC/AHA, Guías de práctica clínica de ACC/AHA, biomarcadores, puntuación de calcio arterial coronario, farmacológico, enfermedad cardiovascular, colesterol, colesterol-LDL, diabetes mellitus, tratamiento farmacológico, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa/estatinas, hipercolesterolemia, lípidos, cumplimiento del paciente, prevención primaria, evaluación del riesgo, comentario sobre reducción del riesgo, comentario sobre tratamiento del riesgo, prevención secundaria, ezetimiba, inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)**

APÉNDICE 1. RELACIONES DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) DEL COMITÉ DE REVISIÓN DE LA EVIDENCIA — REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA (AGOSTO DE 2018)

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/ Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Peter W. F. Wilson *(Presidente)*	Emory University School of Medicine, Department of Medicine	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tamar S. Polonsky *(Vicepresidente)*	University of Chicago Medicine	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	■ AstraZeneca*	Ninguna
Amit Khera	Profesor Ayudante de Medicina, University of Texas Southwestern Medical Center	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Andrzej S. Kosinski	Profesor Asociado de Bioestadística Duke University Department of Biostatistics and Bioinformatics Durham, NC	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Jeffrey T. Kuvin	Jefe de Sección, Cardiovascular Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael D. Miedema	Director de Prevención Cardiovascular, Minneapolis Heart Institute	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 ≥ 5% de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a ≥ $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. 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 competidor del abordado en el documento; o c) la persona o un miembro de su hogar, tiene una posibilidad razonable de obtener una ganancia o una pérdida económica, profesional o de otro tipo como resultado de las cuestiones/temas que se abordan en el documento.

*El 1 de marzo de 2018 (después de que se hubiera completado la redacción de esta revisión sistemática excepto por la inclusión del estudio ODYSSEY OUTCOMES), la Dra. Polonsky, tras haber examinado su lista de CMS Open Payments Data en la página web, se dio cuenta de que había sido IP local en el ensayo STRENGTH, financiado por AstraZeneca, y comunicó de inmediato este hecho al Grupo de Trabajo. Tan solo se reclutó a 1 paciente, y la Dra. Polonsky no recibió ningún apoyo salarial directo, pero según las normas de ACC/AHA, esto constituiría una relación con la industria y, por consiguiente, en interés de una plena transparencia, se ha añadido esta nota al pie.

AACVPR indica American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; AAPA, American Academy of Physician Assistants; ABC, Association of Black Cardiologists; ACC, American College of Cardiology; ACPM, American College of Preventive Medicine; ADA, American Diabetes Association; AGS, American Geriatrics Society; AHA, American Heart Association; APhA, American Pharmacists Association; ASPC, American Society for Preventive Cardiology; PCNA, Preventive Cardiovascular Nurses Association.

COMENTARIO EDITORIAL

Carlos Ignacio Ponte-Negretti

Lipidología y Prevención Cardiovascular

"La era de las combinaciones llegó para quedarse"

Carlos Ignacio Ponte-Negretti[a] y Livia T. Machado H.[b]

LA REDUCCIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) ES UN DESAFÍO MUNDIAL

La carga de muerte y discapacidad debido a enfermedades cardio-, cerebro- y renovasculares es cada vez mayor. De hecho, estas patologías son en conjunto la primera causa de mortalidad en todo el globo, con más de 17 millones de fallecidos anualmente por estas condiciones. Esta cifra representa el 40% de todas las causas de muerte, siendo más importante este problema en países de medianos y bajos ingresos, en donde la mortalidad cardiovascular supera el 43% en comparación con el 23% de los países de altos ingresos (1).

En los últimos 30 años se han consolidado los avances de la cardiología preventiva y ha quedado claro que la dislipidemia, específicamente el colesterol contenido en las partículas de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), es uno de los principales factores de riesgo modificables para la ECV (2). De hecho, hay quienes aseguran que "sin colesterol no hay aterosclerosis" (3).

La consecuencia clínica de todo esto es que la reducción efectiva del C-LDL, mediante cualquier estrategia, debe ser un objetivo no negociable y llegar a la meta de C-LDL es indispensable cuando se habla de reducción de riesgo cardiovascular (RCV). Esta aseveración se basa en los resultados de múltiples ensayos clínicos hechos en diferentes poblaciones con distintos niveles de riesgo, tanto con estatinas como con terapia no estatínica, incluyendo el bypass ileal. Estos resultados en conjunto constituyen una muy fuerte, consistente y robusta evidencia (4) que demuestra que la reducción de RCV es directamente proporcional a la reducción de C-LDL.

Es por ello que hasta la fecha, la terapia hipolipemiante se basa sin ninguna duda en una óptima reducción de C-LDL, principalmente con estatinas por ser la clase de droga más estudiada. Pero inclusive en los pacientes que llegan a valores definidos como meta persiste un riesgo residual secundario a una serie de causas: clínicas, epidemiológicas y fisiopatológicas. Específicamente en el área de la lipidología, estas causas serían dos: 1º no lograr valores ideales de C-LDL y 2º la persistencia de concentraciones elevadas de partículas ricas en triglicéridos (Tg) y sus remanentes en pacientes que estén en terapia adecuada con estatinas y en meta de C-LDL (5).

En relación al primer punto, la pregunta que salta a la vista inmediatamente es: ¿Cuál es el valor ideal de C-LDL? ¿Y cómo lograrlo? Los ensayos clínicos con ezetimibe (EZT) y los anticuerpos monoclonales contra la convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (i-PCSK9) han ayudado a despejar esta duda fundamental en el campo de la cardiología preventiva, específicamente en los ensayos con i-PCSK9 se alcanzaron valores tan bajos de C-LDL como ≤ 20 mg/dl, lo que se acompañó de una incremental y proporcional reducción de riego de manera segura. Este hecho ha resucitado con mucha fuerza el viejo aforismo de "cuanto más bajo, mejor", inclusive han promovido el planteamiento de la hipótesis del "colesterol cero" (6).

Estas evidencias obligan a un cambio de paradigma en la terapia hipolipemiante, ya que tenemos que llegar a valores cada vez más bajos de C-LDL para lograr la máxima reducción de RCV. La realidad es que en un número no despreciable de pacientes, sobre todo los de riesgo alto y muy alto, no lo podremos lograr con estatinas exclusivamente; por lo que deberemos utilizar cada vez más tera-

[a]Unidad de Riesgo Cardiometabólico Instituto Médico La Floresta Caracas/Venezuela. Directiva: Sociedad Venezolana de Cardiología. Board Las Américas International Atherosclerosis Society. Chairman Crastman Fellowship Sociedad Inter Americana de Cardiología. Correspondencia: ciponten@gmail.com; [b]Directora Nutriconsult. Clínica santa Sofía Caracas. Presidenta Capítulo crecimiento y desarrollo Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura

pia de combinación, una estrategia de uso común desde hace tiempo en hipertensión y diabetes.

Recientemente Peter W.F.Wilson y cols en una revisión conjunta del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) (7) publicada en este número de JACC en Español, hacen una evaluación sistemática de los más recientes ensayos clínicos aleatorizados que compararon el efecto de la reducción de C-LDL en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal, con estatinas solas comparado con estatinas más otra terapia (i-PCSK9, EZT, niacina, con y sin laropiprant y los inhibidores de la proteína transportadora de esteres de colesterol i-CETP).

Para escoger los ensayos a analizar los autores establecieron que debían haber sido publicados posterior al año 2013 (fecha de publicación de las últimas guías de lípidos del ACC y AHA), ser aleatorizados, doble ciego y además debían tener una N ≥1000 pacientes.

Se identificaron al final 10 estudios que cumplieron estas características pre especificadas.

Los resultados ratifican lo que hemos venido comentando, la terapia de combinación para lograr reducir el C-LDL a niveles cada vez más bajos, sobre todo en los pacientes con riesgo alto y muy alto que lo ameriten es superior a la monoterapia con estatina sola. De hecho, el análisis de Wilson y cols evidencia que es posible con la terapia combinada llegar a la meta de C-LDL en un número mayor de pacientes y en consecuencia lograr una mayor reducción de RCV y sobre todo, y no menos importante, cuando los autores hacen el análisis de seguridad se demuestra que se logran valores muy bajos de C-LDL con una incidencia de efectos sin diferencia significativa a la de los grupos placebo.

En forma más específica el análisis sistemático de Wilson y cols demostró una relación positiva entre la intensidad en la reducción de C-LDL y una proporcional reducción de RCV en los ensayos con EZT (IMPROVE-IT) (8) y con los i-PCSK9 Evolocumab (FOURIER) (9) y Alirocumab (ODYSEY) (10).

Esta relación no la consiguieron en los estudios con niacina con y sin laropiprant y con los i-CETP. En estos últimos estudios no se demostró beneficio significativo, seguro y costo efectivo en la reducción de RCV al menos en los ensayos clínicos estudiados en esta publicación (11-15).

En relación a los estudios con EZT y con los I-PCSK9, no hay publicada una comparación directa de ninguna de estas estrategias por lo que solo se puede ser descriptivo en las conclusiones pero en el análisis de Wilson y cols hay datos importantes a destacar: primero las reducciones absolutas de riesgo para el punto primario en los 3 estudios fue baja. Esto se ve claramente en la **tabla 1** extraída de los datos de esta publicación que resume estos hallazgos.

Una teoría para explicar este hecho es que posiblemente la mayoría de los pacientes venían recibiendo terapia con dosis altas de estatina, y su C-LDL basal era relativamente bajo comparado con los estudios clásicos previos con estatinas. También es cierto que estos números mejoran significativamente a medida que el riesgo de los pacientes es mayor, como lo evidencia el análisis de subgrupos de los 3 estudios mencionados, por lo que para ser costo efectivos es imprescindible escoger muy bien a los pacientes según su riesgo y utilizar estas terapias exclusivamente en aquellos pacientes en los que el riesgo lo justifique.

No menos importante es destacar lo que claramente también se analizó en esta publicación, la seguridad demostrada en estos ensayos siendo la incidencia de efectos adversos muy baja y similar a placebo. Este hecho capital aclara dudas del pasado y nos debe dar seguridad a la hora de necesitar llegar a metas de C-LDL muy bajas, por ejemplo en el FOURIER 10% de los pacientes tuvieron valores de C-LDL ≤ 20 mg sin reportarse aumento de efectos adversos (16). La conclusión del sistemático análisis hecho por estos autores es en definitiva que las terapias las cuales al combinarse con estatinas reducen significativamente los valores de C-LDL y en forma proporcional y significativa el RCV son exclusivamente EZT y los I-PCSK9.

TABLA 1 **Valores de C-LDL basal y al final del estudio, reducciones de riesgo absolutas y relativas y número necesario a tratar del punto primario en los estudios: IMPROVE-IT, FOURIER y ODISEY**

Estudio (Punto primario)	C-LDL (mg/dl) Basal promedio ambos grupos	C-LDL Final (mg/dl)	RAR	RRR	NNT
IMPROVE-IT MCV, ECV mayor e Ictus	95	EZT 50 Plc 65	1,8%	10% HR: 0.90 (IC 95%: 0.84–0.96	56
FOURIER MCV, IM, Ictus, Admisión por AI o revascularización	92	Ev 30 Plc 88	1,5%	20%: HR: 0.80 (IC 95%: 0.73–0.88)	67
ODYSEY MCV, IM no fatal, Ictus isquémico, Hospitalización por AI	92	Al 48 Plc 96	1.6%	15% HR: 0.85 (IC 95%: 0.78, 0.93)	63

RAR: Reducción absoluta de riesgo. RRR: Reducción relativa de riesgo. NNT Número necesario a tratar. HR Hazard ratio. EZT: Ezetimide. Ev: Evolocumab. Al Alirocumab. Plc: Placebo. MCV: Muerte cardiovascular, Im Infarto al miocardio, AI: Angina inestable.

Por el contrario, niacina y los i-CETP no demostraron ningún beneficio.

Esta conclusión de Wilson y cols sin duda sienta las bases para decidir cuál estrategia farmacológica es la mejor opción para combinar con estatinas con el objetivo de lograr la mayor reducción de C-LDL y en consecuencia la mayor reducción de RCV y servirá como fuente bibliográfica clave para las futuras guías.

No podemos finalizar este editorial sin mencionar los resultados recientemente publicados del estudio REDUCE-IT (17), los cuales complementan perfectamente los resultados del análisis del ACC/AHA. Este ensayo clínico incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de alto riesgo, recibiendo estatinas, que estaban para el momento de inclusión en meta de C-LDL pero tenían valores de triglicéridos ≥150mg/dl, y se comparó la combinación de estatina más 4 gramos de un éster etílico purificado de ácido eicosapentaenoico (EPA), contra estatina más placebo. Al final del estudio se evidenció una RRA de 4.8% con una RRR de 24.8 % (p<0,00000001) de ECV mayores, con un NNT de 21 a favor de la combinación de estatinas más EPA, demostrando que en pacientes con C-LDL en objetivo pero con Tg elevados, estos son causa de riesgo residual, y tratarlos efectivamente mejorará este riesgo en forma significativa e independiente.

En definitiva, estos hechos comentados en conjunto tanto el estudio de Wilson y cols como el estudio REDUCE-IT complementan y refuerzan lo planteado por nosotros al principio de este editorial: el marco conceptual de la terapia hipolipemiante para reducir de forma óptima el riesgo cardiovascular en esta era de la medicina personalizada y de precisión ha cambiado (18). Se han definido tres nuevos paradigmas:

1. Los niveles objetivo de C-LDL deben ser cada vez más bajos, sobre todo en pacientes de riesgo alto y muy alto.
2. La persistencia de valores elevados de Tg en pacientes de riesgo alto y muy alto, aun estando en objetivo de C-LDL, es causa de riesgo residual y deben ser tratados.
3. La terapia de combinación para tratar óptimamente C-LDL y otras partículas aterogénicas, es una alternativa comprobada que mejora la reducción de RCV de forma segura y debe ser utilizada de forma cada vez más rutinaria pero individualizada. Se debe iniciar en la mayoría de los casos terapia con estatinas solas para bajar C-LDL hasta la meta definida según el riesgo de cada paciente. Luego según se logre o no la cifra objetivo de C-LDL, después del tiempo adecuado y dependiendo de la persistencia o no de valores elevados de Tg, se debe escoger entre EZT, i-PCSK9 o ácidos grasos Ω 3.

Por todo esto planteamos que en Lipidología y Prevención Cardiovascular: "La era de las combinaciones llegó para quedarse".

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilles R Dagenais et al, Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study, The Lancet (2019). DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0

2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. . Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2572

3. S Mundi, M Massaro, E Scoditti, M Annunziata Carluccio, V W M van Hinsbergh, MLIruela-Arispe, R De Caterina; Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review, Cardiovascular Research, Volume 114, Issue 1, 1 January 2018, Pages 35–52

4. Silverman MG , Ference BA , Im K , Wiviott SD , Giugliano RP , Grundy SM , Braunwald E , Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk eduction Among Different Therapeutic Interventions A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1289-97

5. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res 2016;118:547-563.

6. Masana, L . Girona, J. Ibarretxe, D. Rodríguez-Calvo, R. Rosales, R . Vallve, J-C. Rodríguez-Borjabad, C. Guardiola, M. Rodríguez, M. Guaita-Esteruelas, S, Oliva,I.M Martinez-Micaelo, N. Heras, M. Ferré, Ribalta, J. Plana, N.. Clinical and Pathophysiological Evidence Supporting the Safety of Extremely C-LDL Levels. the Zero-LDL Hypothesis. Journal of Clinical Lipidology. 2018. . 12. 10.1016/j.jacl.2017.12.018.

7. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA /ACC / AACVPR /AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/AGS/ APhA/ ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood colesterol. JACC 2019; 73: 3210-3227..

8. R.P. Giugliano, C.P. Cannon, M.A. Blazing, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Circulation, 137 (2018), pp. 1571-1582

9. M.S. Sabatine, L.A. Leiter, S.D. Wiviott, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 5 (2017), pp. 941-950

10. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, et al. Odisey randomized control trial: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med, 379 (2018), pp. 2097-2107 11.)

11. Group HTC, M.J. Landray, R. Haynes, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients N Engl J Med, 371 (2014), pp. 203-212

12. AIM-HIGH Investigators, W.E. Boden, J.L. Probstfield, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med, 365 (2011), pp. 2255-2267

13. A.M. Lincoff, S.J. Nicholls, J.S. Riesmeyer, et al.Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease N Engl J Med, 376 (2017), pp. 1933-1942

14. Group HTRC, L. Bowman, J.C. Hopewell, et al. Effects of anacetrapib in patients with atheroscle-

rotic vascular disease N Engl J Med, 377 (2017), pp. 1217-1227

15. G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M. Abt, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med, 367 (2012), pp. 2089-2099

16. R.P. Giugliano, T.R. Pedersen, J.G. Park, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial Lancet, 390 (2017), pp. 1962-1971

17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812792

18. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine. Circulation 2018;137:2551-2553.