



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MAYO 2020
NÚMERO 12

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Historia natural de la fibrilación auricular subclínica detectada mediante dispositivos cardiacos implantables**
Søren Zøga Diederichsen, Ketil Jørgen Haugan, Axel Brandes, Mathias Buus Lanng, Claus Graff, Derk Krieger, Christian Kronborg, Anders Gaarsdal Holst, Lars Køber, Søren Højberg, Jesper Hastrup Svendsen

■ **COMENTARIO EDITORIAL Fibrilación auricular asintomática. Su historia natural y algunos apuntes históricos**
Manlio F. Márquez Murillo

- 17 **Seguridad y eficacia a largo plazo en registros del cierre de orejuela auricular izquierda**
David R. Holmes, JR, Vivek Y. Reddy, Nicole T. Gordon, David Delurgio, Shephal K. Doshi, Amish J. Desai, James E. Stone, JR, Saibal Kar

■ **COMENTARIO EDITORIAL El sinuoso camino de la evidencia científica en el cierre percutáneo de la orejuela izquierda**
Bruno García del Blanco, Gerard Martí Aguasca, Armando Pérez de Prado

PRESENTE Y FUTURO

- 33 **Tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente: Revisión de actualización de JACC**
Juan Guido Chiabrando, Aldo Bonaventura, Alessandra Vecchié, George F. Wohlford, Adolfo G. Mauro, Jennifer H. Jordan, John D. Grizzard, Fabrizio Montecucco, Daniel Horacio Berrocal, Antonio Brucato, Massimo Imazio, Antonio Abbate

■ **COMENTARIO EDITORIAL Pericarditis, una enfermedad que nunca olvida al corazón**
Enrique Ruiz Mori, Katherine Gutarra Chuquin, José Carlos Armendariz Ferrari

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 54 **Efectos hemodinámicos y electrofisiológicos a corto plazo de la resincronización cardiaca mediante estimulación septal ventricular izquierda**
Floor C.W.M. Salden, Justin G.L.M. Luermans, Sjoerd W. Westra, Bob Weijs, Elien B. Engels, Luuk I.B. Heckman, Léon J.M. Lamerichs, Michel H.G. Janssen, Kristof J.H. Clerx, Richard Cornelussen, Subham Ghosh, Frits W. Prinzen, Kevin Vernooij

■ **COMENTARIO EDITORIAL Estimulación septal del ventrículo izquierdo. ¿El comienzo de una nueva era en la Terapia de Resincronización Cardiaca?**
José Maria Tolosana Viu, Josep Brugada Terradellas

PRESENTE Y FUTURO

- 71 **La insuficiencia auricular como entidad clínica: Revisión JACC Tema de la semana**
Felipe Bisbal, Adrian Baranchuk, Eugene Braunwald, Antoni Bayés de Luna, Antoni Bayés-Genís

■ **COMENTARIO EDITORIAL Insuficiencia auricular: una nueva entidad con importantes repercusiones clínicas**
Jesús Álvarez-García, Manuel Martínez-Sellés

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

■ **COMENTARIO EDITORIAL Mensajes de la guía para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a través del control del colesterol**
Fernando Stuardo Wyss, Cristhian Emmanuel Scatularo, Macarena Cousirat Liendo



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.

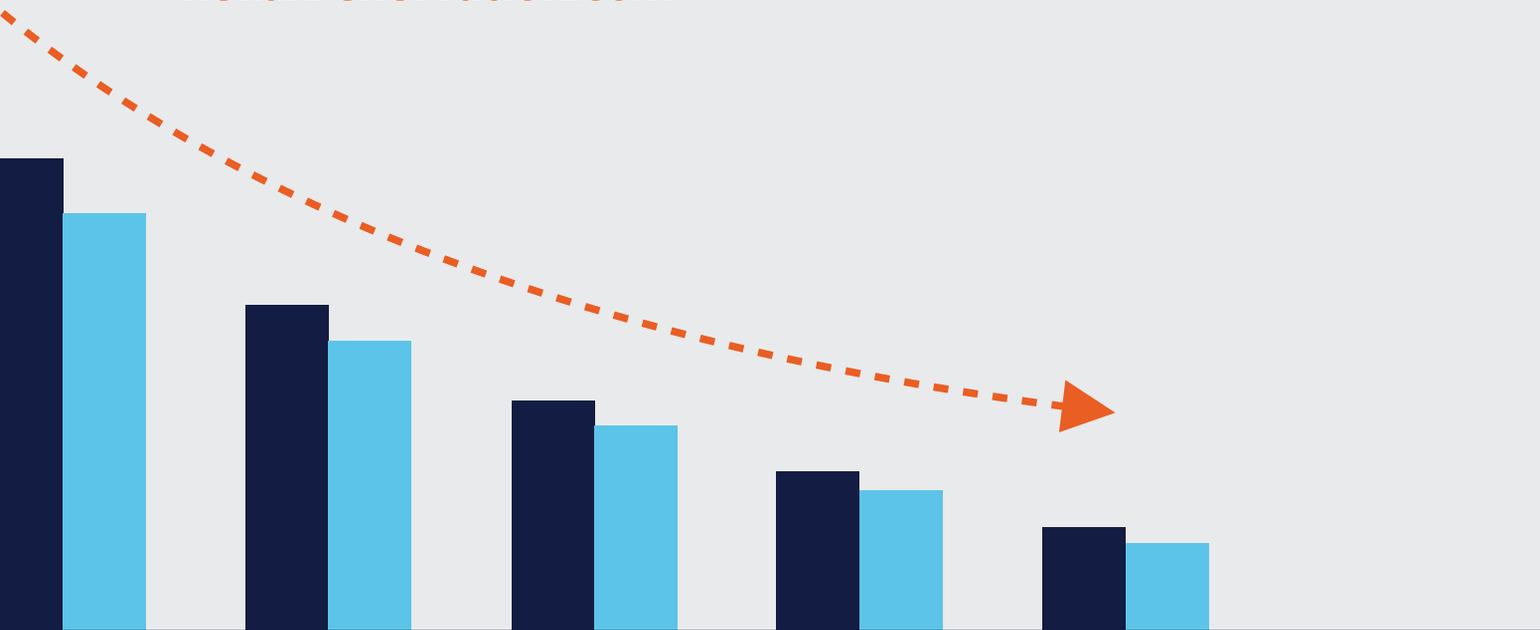
The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, 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.

NEW DATA ON RENAL DENERVATION

Data from the SPYRAL OFF MED Pivotal trial are now available to review. This new information adds to a **growing body of evidence about renal denervation (RDN) from Medtronic.**

RenalDenervation.com



UC202013649 ML ©2020 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo, and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. For distribution only in markets where the Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 04/2020

Medtronic
Further, Together

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Historia natural de la fibrilación auricular subclínica detectada mediante dispositivos cardiacos implantables



Søren Zøga Diederichsen, MD,^a Ketil Jørgen Haugan, MD, PhD,^b Axel Brandes, MD, DMSc,^{c,d} Mathias Buus Lanng, MSE,^e Claus Graff, PhD,^e Derk Krieger, MD, PhD,^{f,g} Christian Kronborg, PhD,^h Anders Gaarsdal Holst, MD, PhD,ⁱ Lars Køber, MD, DMSc,^{a,j} Søren Højberg, MD, PhD,^k Jesper Hastrup Svendsen, MD, DMSc^{a,i}

RESUMEN

ANTECEDENTES Con la aparición de nuevas tecnologías para la monitorización del ritmo cardiaco, la fibrilación auricular (FA) subclínica constituye un verdadero reto para los sistemas sanitarios. Las características de este trastorno son, en gran parte, desconocidas.

OBJETIVOS La finalidad de este estudio fue caracterizar la historia natural de la FA subclínica en pacientes de riesgo de la población general.

MÉTODOS Los autores estudiaron a 590 individuos de ≥ 70 años de edad y sin antecedentes de FA con ≥ 1 de los siguientes trastornos: hipertensión, diabetes, ictus previo o insuficiencia cardiaca, en los que se realizó una monitorización a largo plazo con un dispositivo cardiaco implantable (*loop recorder*) en el marco del estudio LOOP (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals*). La evaluación en la situación basal incluyó la determinación del péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP). Se extrajeron del dispositivo los datos diarios de ritmo cardiaco y síntomas. Las variables de valoración incluyeron la carga de FA, la evolución de la FA, las notificaciones de síntomas y la frecuencia cardiaca durante la FA.

RESULTADOS Se dispuso para el análisis de un total de 685.445 días de monitorización. Se detectaron episodios validados de FA de una duración ≥ 6 min en 205 participantes (35%). La carga de FA fue de una mediana del 0,13% (rango intercuartílico: 0,03% a 1,05%) del tiempo de monitorización y se modificó en un factor de 1,31 (IC del 95%: 1,02 a 1,68) por cada aumento al doble del NT-proBNP. Hubo episodios de FA en un 2,7% (rango intercuartílico: 1,0% a 15,7%) de los días de monitorización tras el inicio de la FA. Se observó una progresión a episodios de 24 h en 33 de los pacientes con FA (16%), mientras que en 46 (22%) no hubo ningún episodio de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización. En 185 (90%) individuos no hubo síntomas en el momento del inicio de la FA, y 178 (87%) no refirieron en ningún momento síntomas relacionados con la FA durante el seguimiento. El promedio de la frecuencia cardiaca durante la FA fue de 96 (rango intercuartílico: 83 a 114) latidos/min, y 24 (rango intercuartílico: 9 a 41) latidos/min mayor que la frecuencia sinusal diurna observada.

CONCLUSIONES Aunque la FA no conocida con anterioridad tuvo una alta prevalencia, la carga fue baja y la progresión fue limitada. Además, los síntomas fueron escasos y la frecuencia cardiaca tan solo presentó una elevación modesta. (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals* [LOOP]; NCT02036450) (J Am Coll Cardiol 2019;74:2771-81) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



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

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FA** = fibrilación auricular**IMC** = índice de masa corporal**NT-proBNP** = péptido natriurético tipo B aminoterminal**RS** = ritmo sinusal

La fibrilación auricular (FA) constituye un factor de riesgo importante para el ictus isquémico, la insuficiencia cardíaca, la demencia y la muerte, y puede requerir también un tratamiento sintomático (1-3). En los pacientes con FA puede resultar beneficioso un tratamiento basado en las guías si se establece el diagnóstico (4). Los estudios realizados han puesto de manifiesto que los episodios de FA detectados con dispositivos cardíacos implantables, incluso si son subclínicos y breves, se asocian a un aumento del riesgo de ictus (5). Ello ha conducido a un interés creciente por la detección sistemática de la FA (6). Estudios recientes han puesto de relieve que la monitorización electrocardiográfica continua con el empleo de dispositivos cardíacos implantables (*implantable loop recorders*) permite identificar una FA no detectada con anterioridad en aproximadamente un 30% de los pacientes con factores de riesgo (7-9). Sin embargo, la fisiopatología de este trastorno es en gran parte desconocida. En la actualidad, las nuevas tecnologías para la detección de la FA subclínica se están extendiendo de las consultas clínicas al mercado general para los consumidores (10,11), y es probable que ello conduzca a un aumento de la población de pacientes a los que se diagnostica esta nueva entidad patológica.

En el presente estudio, realizamos una caracterización detallada de la FA subclínica por lo que respecta a la carga de FA, los factores de riesgo para la carga de FA, la progresión de la FA y los síntomas y la frecuencia cardíaca durante la FA.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El estudio LOOP (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals*) es un ensayo clínico actualmente en curso, iniciado por los investigadores, aleatorizado y controlado, cuya inclusión de participantes ha finalizado ya y

cuya metodología detallada se ha publicado ya anteriormente (12). El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02036450). De forma resumida, se identificó a individuos de la población general mediante el empleo de registros administrativos y se les envió una carta de invitación de 1 de los 4 centros del estudio. Se consideraron aptos para el estudio los individuos de edad ≥ 70 años y que tenían ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo para el ictus: hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o ictus previo. Fueron criterios de exclusión cualquier antecedente de FA (12).

Los individuos aptos fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:3 a un grupo en el que se utilizó un dispositivo cardíaco implantable (Reveal LINQ; Medtronic, Dublín, Irlanda) con monitorización electrocardiográfica continua a través de CareLink Network, o bien a un grupo de control.

Los episodios de FA de nueva aparición detectados por el dispositivo de una duración ≥ 6 min fueron validados de manera independiente por un mínimo de 2 cardiólogos sénior (K.J.H., A.B., S.H, J.H.S.). Si se confirmaba la FA se contactaba con el participante por teléfono y se le ofrecía un seguimiento clínico con inicio de anticoagulación oral. Además, a esos participantes se les preguntó acerca de la presencia de cualquier síntoma relacionado con la FA en el momento del inicio de esta, y se les proporcionó el *Reveal LINQ Patient Assistant* para la notificación de posibles síntomas futuros. La monitorización del ritmo continuó hasta el agotamiento de la batería del dispositivo, la muerte u otro evento de finalización del estudio. El ulterior tratamiento, por ejemplo de control del ritmo o la frecuencia, no se inició según el protocolo del estudio, sino que se basó en la práctica clínica habitual.

Todos los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio LOOP ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Región Capital de Dinamarca (H-4-2013-025) y por la Agencia Danesa de Protección de Datos (2007-58-0015).

Para el presente análisis, la obtención de los datos y la validación de la FA finalizaron el 1 de diciembre de 2018.

Del ^aDepartment of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca; ^bDepartment of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Dinamarca; ^cDepartment of Cardiology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca; ^dDepartment of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; ^eDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca; ^fUniversity Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Suiza; ^gStroke Unit, Mediclinic City Hospital, Dubai, Emiratos Árabes Unidos; ^hDepartment of Business and Economics, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; ⁱLaboratory for Molecular Cardiology, Department of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca; ^jDepartment of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; y ^kDepartment of Cardiology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca. Este estudio iniciado por los investigadores contó con el apoyo de la subvención 12-135225 de The Innovation Fund Denmark, The Research Foundation for the Capital Region of Denmark, la subvención 11-04-R83-A3363-22625 de The Danish Heart Foundation, Aalborg University Talent Management Programme, Arvid Nilssons Fond, Skisreder Per Henriksen, R. og Hustrus Fond y Medtronic. Las opiniones, resultados y conclusiones que se presentan en este artículo son las de los autores y son independientes de las fuentes de financiación. El Dr. Haugan ha recibido subvenciones para viaje y formación de Medtronic, Boston Scientific, Abbott y Biotronik no relacionadas con este trabajo; y ha recibido pagos por conferencias de Boehringer Ingelheim no relacionadas con este trabajo. El Dr. Brandes ha recibido una subvención de investigación de Gilead; y ha recibido pagos por conferencias

Dado que la batería del dispositivo tiene una duración mínima de 3 años, incluimos a todos los participantes en el estudio LOOP a los que se les implantó hasta el 1 de junio de 2015, con objeto de aumentar al máximo la duración de la monitorización.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y DEFINICIONES. Para cada día de monitorización, el dispositivo calcula los siguientes datos del ritmo cardíaco: si hay FA, tiempo en FA en minutos, media de la frecuencia cardíaca durante la FA, y media de la frecuencia cardíaca durante el ritmo sinusal (RS) en latidos/min, calculados por separado durante el día (de 8 am a 8 pm) y durante la noche (medianoche a 4 am). Esta información es transferida de forma automática e inalámbrica cada noche a través de CareLink Network, junto con una documentación electrocardiográfica de cualquier arritmia o notificación de síntomas desde la última transmisión. Para el presente análisis, se extrajeron todas las variables mencionadas de cada uno de los días en todos los participantes.

Con objeto de investigar la historia natural de la FA subclínica, se censuraron para el análisis los participantes en el momento en el que se producía el primero de los siguientes eventos: último día de monitorización del dispositivo (por ejemplo, final de funcionamiento del dispositivo, extracción del dispositivo, muerte u otro evento de finalización del estudio), 1 de diciembre de 2018 (final de obtención de datos para el presente estudio) o fecha de inicio de un tratamiento antiarrítmico que se definió como: ablación de FA, cardioversión eléctrica o fármacos de clase I o clase III. Los datos relativos a la frecuencia cardíaca diaria se censuraron en el momento de inicio de un tratamiento con un betabloqueante, un calcioantagonista no dihidropiridínico o digoxina durante el seguimiento.

La variable de valoración principal fue la carga de la FA, que se definió como la duración acumulada de todos los episodios de FA de una duración ≥ 6 min desde el primer episodio de FA validado en adelante, dividida por la duración total de la monitorización.

Las variables de valoración secundarias fueron las siguientes: duración acumulada de la FA, número de episodios de FA, duración por episodio de FA, número de días con FA, número de días sin FA. Se investigó también la progresión de la FA, de la siguiente forma: en primer

lugar, la progresión se definió por el hecho de llegar a episodios de FA de una duración ≥ 24 h (13), y la progresión hasta llegar a ese punto se investigó mediante el recuento de días con episodios más breves previos al episodio prolongado. En segundo lugar, se investigó la progresión a lo largo del tiempo mediante el tiempo de monitorización desde el primer episodio de FA validado hasta la censura para el análisis. Se calculó la proporción de carga de FA que se producía en la primera mitad de este período de tiempo, y se definió la disminución de la FA como una carga de FA inferior en la segunda mitad del período en comparación con la primera mitad. Por último, la remisión de la FA se definió como una ausencia absoluta de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización.

Otras variables de valoración secundarias para caracterizar mejor la FA fueron los síntomas notificados por el paciente al inicio de la FA y después del inicio, con empleo del *Patient Assistant*, en los días con y sin FA, respectivamente. Los síntomas se investigaron como un parámetro binario que indicaba si se había notificado o no algún síntoma. Por último, para caracterizar los parámetros de frecuencia cardíaca durante la FA en comparación con el período de RS, se calcularon los valores medios de la frecuencia sinusal durante la noche (que se consideró la frecuencia sinusal en reposo) y durante el día, así como la frecuencia durante la FA ponderada por el tiempo de permanencia en RS o en FA por día, respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentaron en forma de media \pm DE para las variables con una distribución normal y en forma de mediana (rango intercuartílico) para las variables de distribución no normal, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante la frecuencia y el porcentaje.

Para evaluar los factores de riesgo para un aumento de la carga de FA, se introdujo la duración acumulada de la FA (número de minutos en FA) como variable dependiente en un modelo de regresión con inflación cero para los datos de recuento a través de la verosimilitud máxima, utilizando la duración de la monitorización como factor de compensación para aplicar un ajuste respecto a las diferencias en el tiempo durante el cual se había aplicado una monitorización a los participantes. Este modelo in-

de Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Sharp and Dohme y Bristol-Myers Squibb no relacionadas con este trabajo. El Dr. Krieger ha formado parte de un Medtronic Focus Group. El Dr. Holst es empleado de Novo Nordisk, sin relación con este trabajo. El Dr. Køber ha recibido honorarios por conferencias de Bayer, AstraZeneca, Orion Pharma, Novartis y Sanofi, no relacionados con este trabajo; y ha formado parte de comités directivos de ensayos financiados por Novartis. El Dr. Svendsen ha formado parte de consejos asesores de Medtronic; y ha recibido honorarios por conferencias y subvenciones de investigación de Medtronic en relación con este trabajo, además de una subvención de investigación de Gilead, no relacionada con este trabajo. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 8 de julio de 2019; original revisado recibido el 2 de setiembre de 2019, aceptado el 13 de setiembre de 2019.

TABLA 1 Características iniciales de la población del estudio (N = 590)	
Varones	337 (57,1)
Edad, años	76,3 ± 4,2
Consumo de alcohol, U/semana	5,0 (1,0-12,0)
Tabaquismo, paquetes-años	9,0 (0,0-28,0)
Insuficiencia cardiaca	24 (4,1)
Infarto de miocardio previo	55 (9,3)
CABG previo	39 (6,6)
Hipertensión	533 (90,3)
Diabetes	172 (29,2)
Ictus previo	107 (18,1)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,9 (1,2)
Medicaciones	
Betabloqueantes	141 (23,9)
Calcioantagonistas	207 (35,1)
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	14 (2,4)
Inhibidores de renina-angiotensina	352 (59,7)
Estatinas	316 (53,6)
Diuréticos	176 (29,8)
Antiagregantes plaquetarios	291 (49,3)
Fármacos antidiabéticos	147 (24,9)
Biomarcadores	
Presión arterial sistólica, mmHg	151,7 ± 18,8
Presión arterial diastólica, mmHg	84,8 ± 11,6
Altura, cm	170,8 ± 8,7
Peso, kg	80,5 ± 15,2
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,5 ± 4,5
Creatinina (μmol/l)	87,2 ± 23,6
Troponina T, ng/l	14,6 ± 6,5
NT-proBNP, pmol/l	16,0 (9,0-28,0)
PCRas, mg/l	2,0 (1,0-4,0)
Los valores corresponden a n (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). CABG = cirugía de bypass arterial coronario; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.	

cluía una regresión binomial negativa (con log-link) y una regresión de inflación cero binomial (con logit-link) en que se usaron variables idénticas como factores de regresión. Para el conjunto de todos los individuos, la parte cero de este modelo calculaba la probabilidad de que se detectara una FA, mientras que para los individuos con FA, la parte de recuento calculaba el cociente de tasas de incidencia para la cantidad de FA. Se elaboró un modelo multivariante con ajuste para los parámetros de edad, sexo, insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica (cirugía de bypass arterial coronario y/o infarto de miocardio previo) e ictus previo. Se incluyeron una a una las siguientes variables iniciales: presión arterial sistólica y diastólica, altura, peso, índice de masa corporal (IMC) y análisis de sangre; creatinina, propéptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y troponina T. Se aplicaron los siguientes métodos de diagnóstico del modelo: se investigó la distribución marginal de los datos mediante la comparación de las frecuencias observadas y

ajustadas para los recuentos de duración acumulada de la FA a través de un diagrama tipo *rootogram* (14), y se visualizó la distribución de los residuos en gráficos Q-Q con el empleo de residuos de cuantiles aleatorizados (15).

Los análisis complementarios en los individuos con FA incluyeron modelos de regresión lineal de la frecuencia cardiaca durante la FA, y el cociente de la frecuencia cardiaca durante la FA respecto a la frecuencia sinusal en reposo, y modelos de regresión logística de la remisión de la FA y de la progresión de la FA a episodios de 24 horas. Se investigó también el cociente de la carga de FA durante los últimos 6 meses posteriores al primer episodio de FA validado (con transformación logarítmica) en un modelo de regresión lineal. Estos modelos se ajustaron para los mismos factores de riesgo que se emplearon en el modelo que se ha descrito anteriormente en el texto. Se aplicaron métodos diagnósticos para evaluar adecuadamente la linealidad de los datos y la normalidad y homocedasticidad de los residuos en los modelos de regresión lineal, y para evaluar la linealidad logit, los valores atípicos y la multicolinealidad en los modelos logísticos. Por último, después de 1 año de monitorización, se investigaron las tasas de mortalidad según la detección de una FA durante el primer año. En todas las regresiones, se utilizó una transformación logarítmica del NT-proBNP y de la PCRas para normalizar la distribución.

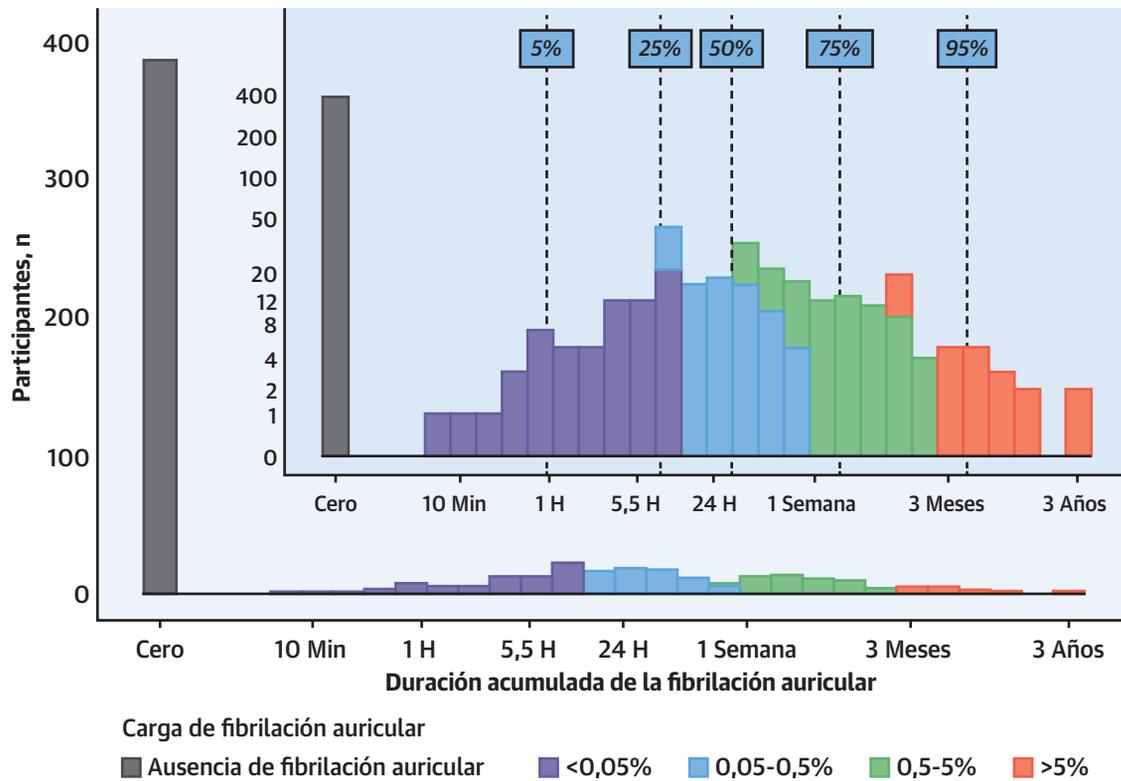
Se utilizó el programa informático R versión 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) para el acceso a los datos y su manejo, así como para el análisis estadístico y la presentación.

RESULTADOS

POBLACIÓN Y SEGUIMIENTO. En total, se implantó un dispositivo *loop recorder* a 597 participantes en el estudio entre febrero de 2014 y junio de 2015. Siete de ellos fueron excluidos del presente análisis debido a que no se recuperaron los datos de diarios (Tabla 1 online). Así pues, la población del estudio la formaron 590 individuos cuyas características basales se muestran en la tabla 1. En estos participantes se realizó una monitorización continua durante una mediana de 40,2 (37,6 a 42,4) meses. Hubo un total de 30 muertes, y la causa de muerte más frecuente fue el cáncer (53%), seguido de la enfermedad cardiovascular (33%). La tasa de mortalidad fue de 1,6 (1,1 a 2,2) por 100 personas-año.

Un total de 205 participantes (35%) presentaron episodios validados de FA de una duración ≥6 min, y en 188 (92%) se inició anticoagulación oral. La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes en los que se detectó una FA durante el primer año (*hazard ratio*: 4,51; IC del 95%: 2,08 a 9,58). Siete participantes (1,2%) fueron censurados para el análisis cuando se inició un tratamiento anti-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Historia natural de la fibrilación auricular subclínica: histograma de la duración acumulada de la fibrilación auricular



Diederichsen, S.Z. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2771-81.

Evaluación de 590 pacientes con monitorización continua durante una mediana de 40,2 (37,6 a 42,4) meses. El eje x es una escala logarítmica de la duración acumulada de la FA, y el eje y indica el número de participantes. En el recuadro se muestran los mismos datos con un eje y logarítmico. Las líneas verticales trazos indican los centiles 5, 25, 50, 75 y 95 de la duración acumulada de FA en los 205 pacientes con FA, que son de 57 min, 9 h, 34 h, 11 días y 131 días, respectivamente.

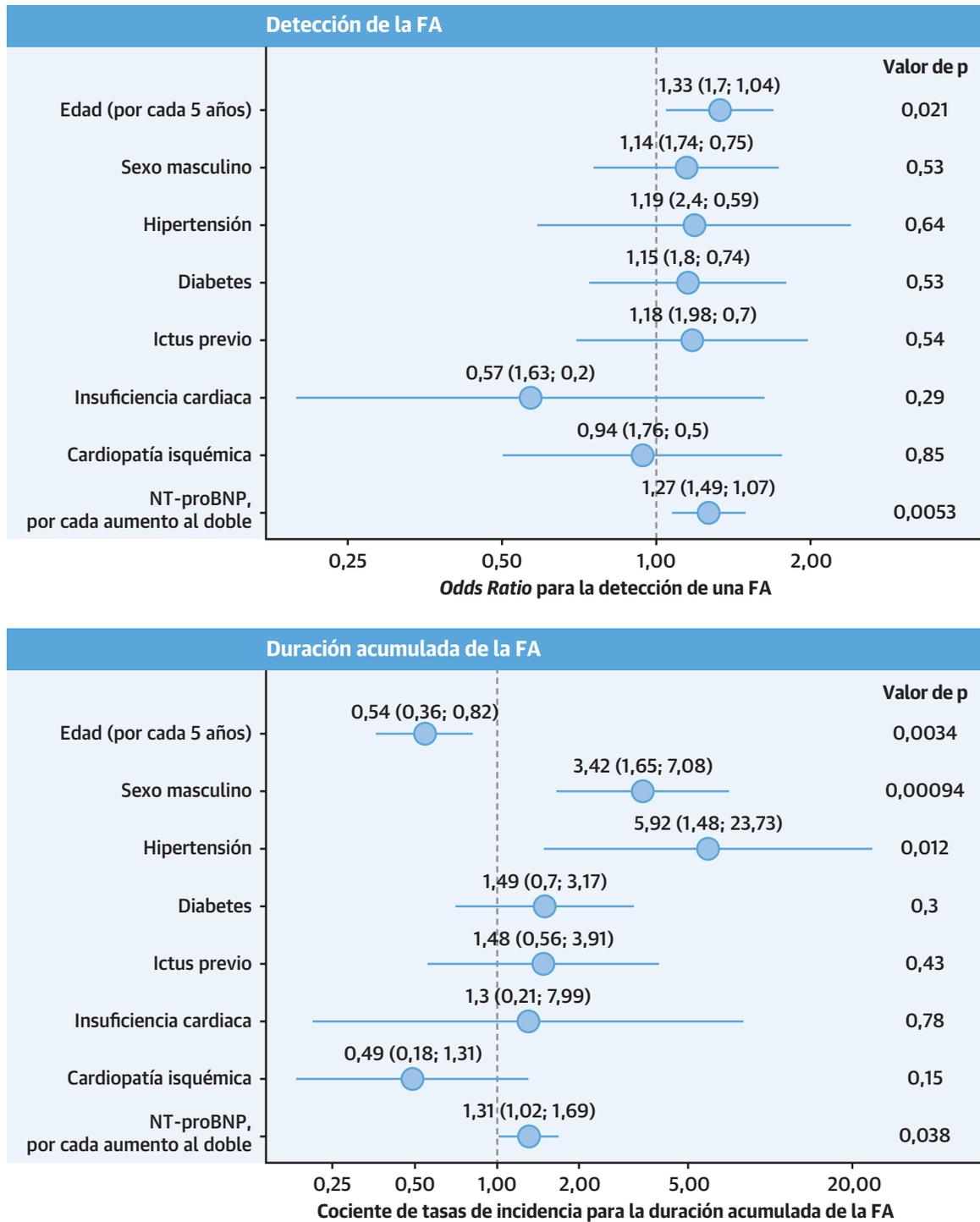
arrítmico durante la monitorización (5 al realizar una cardioversión, 2 al realizar una ablación), y la mediana de tiempo transcurrido hasta la censura para el análisis fue de 30 (21 a 32) meses. Con ello se dispuso de un total de 685.445 días de datos diarios continuos de ritmo cardíaco para el análisis. El número de días en los que no se dispuso de datos durante la monitorización fue de 1412 (0,2% del total de días de monitorización).

En 132 participantes (22%; 75 con FA, 57 sin FA), se inició un nuevo tratamiento con un betabloqueante, un calcioantagonista no dihidropiridínico o digoxina tras una mediana de 12 (5,7 a 22) meses, y se censuraron para el análisis específicamente los datos de frecuencia cardíaca a partir de este punto temporal.

CARGA DE FA Y FACTORES DE RIESGO. La distribución de la duración acumulada de la FA por persona se muestra en la Ilustración central. En los 205 sujetos con FA, la carga de FA fue de <0,05%, 0,05% a 0,5%, 0,5% a 5% y >5% en 66 (32%), 68 (33%), 53 (26%) y 18 (9%)

sujetos, respectivamente, mientras que la media de carga de FA fue de $2,98 \pm 11,24\%$ y la mediana fue de 0,13% (0,03% a 1,05%) (figura 1 online). No se observaron diferencias en cuanto al inicio de tratamiento anticoagulante entre los distintos grupos de carga de FA (X^2 , $p = 0,2$).

En el modelo multivariable, la mayor edad y una concentración superior de NT-proBNP se asociaron a un aumento de la probabilidad de detección de una FA (figura 1, cuadro superior), mientras que en los sujetos en los que se detectó una FA, la menor edad, el sexo masculino, los antecedentes de hipertensión y una cifra superior de NT-proBNP se asociaron a un aumento del cociente de tasas de incidencia de la duración acumulada de la FA (figura 1, cuadro inferior). Esto se puso de manifiesto también por la mayor carga de FA en los sujetos de menor edad (<76 años), varones, hipertensos o con una concentración de NT-proBNP más alta (≥ 40 pmol/l), respectivamente (tabla 2 online). Los demás marcadores no mostraron una asociación con la cantidad de FA.

FIGURA 1 Asociación entre las variables iniciales y la detección de la FA y la duración acumulada de la FA, N = 590

En la figura se presentan los resultados de un modelo de regresión de inflación cero para los datos de recuento. La variable dependiente es la duración acumulada de la FA de los pacientes. En el **cuadro superior** se presentan los valores de *odds ratio* para tener alguna FA (parte de inflación cero del modelo) y en el **cuadro inferior** se indican los cocientes de tasas de incidencia para la duración acumulada de la FA (la parte de recuento del modelo). El modelo se ha ajustado para los parámetros de duración de la monitorización, edad, sexo, hipertensión, diabetes, ictus previo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica (definida por los antecedentes de la cirugía de bypass arterial coronario y/o infarto de miocardio) y NT-proBNP. FA = fibrilación auricular; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.

TABLA 2 Características de la carga de FA en 205 pacientes con FA

	Todos los sujetos con FA (n = 205)	Grupo de carga de FA			
		<0,05% (n = 68)	0,05%-0,5% (n = 66)	0,5%-5% (n = 53)	>5% (n = 18)
Carga de FA, %	0,13 (0,03-1,05)	0,02 (0,006-0,30)	0,14 (0,08-0,18)	1,70 (0,90-2,80)	15,3 (8,7-36,5)
Episodios de FA, n	24 (5-105)	5 (2-11)	21 (9-49)	126 (82-284)	266 (51-676)
Mediana de duración del episodio, h	0,4 (0,2-1,5)	0,2 (0,1-1,0)	0,4 (0,2-1,6)	0,4 (0,2-1,5)	0,7 (0,3-11,7)
Media de duración del episodio, h	0,9 (0,3-3,1)	0,6 (0,2-1,5)	1,1 (0,3-3,5)	1,3 (0,4-5,7)	7,8 (0,9-26,4)
Duración máxima del episodio, h	6,7 (2,7-17,1)	1,8 (0,9-3,6)	7,2 (4,7-12,6)	18,2 (11,2-48)	576 (30-3498)
Días de monitorización con FA	20 (5-127)	4 (2-10)	16 (8-38)	142 (71-271)	650 (239-947)
Proporción de días con FA					
Del total de días con monitorización, %	1,9 (0,5-11,3)	0,3 (0,2-0,9)	1,4 (0,6-3,5)	13,3 (6,5-24,9)	57,8 (23,1-84,2)
De los días posteriores al primer episodio de FA validado, %	2,7 (1,0-15,7)	0,6 (0,4-1,6)	1,9 (1,1-5,2)	15,7 (8,6-27,5)	72,2 (47,8-91,3)
Cualquier día con FA ≥5,5 h	118 (57,6)	8 (12,1)	43 (63,2)	49 (92,5)	18 (100,0)
Cualquier episodio ≥24 h	33 (16,1)	0 (0,0)	2 (2,9)	17 (32,1)	14 (77,8)
Cualquier episodio ≥ 7 días	13 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)	10 (55,6)
FA en la primera mitad de la monitorización, %*	56,2 (30,0-94,3)	97,8 (60,2-100)	58,4 (34,0-89,3)	36,9 (20,7-57,7)	35,1 (15,4-48,0)
Disminución de la FA†	113 (55,1)	53 (77,9)	40 (60,6)	16 (30,2)	4 (22,2)
Remisión de la FA‡	46 (22,4)	33 (48,5)	11 (16,7)	1 (1,9)	1 (5,6)

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o n (%). * Porcentaje de duración acumulada de la FA que se produjo en la primera mitad del periodo de monitorización desde el inicio de la FA hasta el final de la monitorización.† Presencia de disminución de la FA, definida como una reducción de la carga de FA en la segunda mitad en comparación con la primera mitad del periodo de monitorización comprendido entre el inicio de la FA y el final de la monitorización.‡ Presencia de remisión de la FA, definida como una FA de cero en los últimos 6 meses o más de monitorización.
FA = fibrilación auricular.

DURACIÓN DEL EPISODIO DE FA Y PROGRESIÓN. El número total de episodios de FA en el conjunto de datos fue de 23.591, y el número de días de monitorización con FA fue de 24.259. En la **tabla 2** se enumeran las características de la FA agrupadas según la carga de FA.

Un total de 33 sujetos (5,6% del total de pacientes, 16,1% de los pacientes con FA) alcanzaron el criterio de FA de duración ≥24 h, y en 28 casos (85%) esto fue precedido de episodios de FA más breves; hubo una mediana de 20 (7 a 51) días con episodios breves previos al primer episodio de FA de 24 h. En 18 de estos sujetos (55%), se habían detectado episodios breves >6 meses antes del primer episodio de FA de 24 h. En la **figura 2** se presenta el ritmo cardíaco en los 6 meses previos y posteriores al primer episodio de FA de 24 horas por paciente.

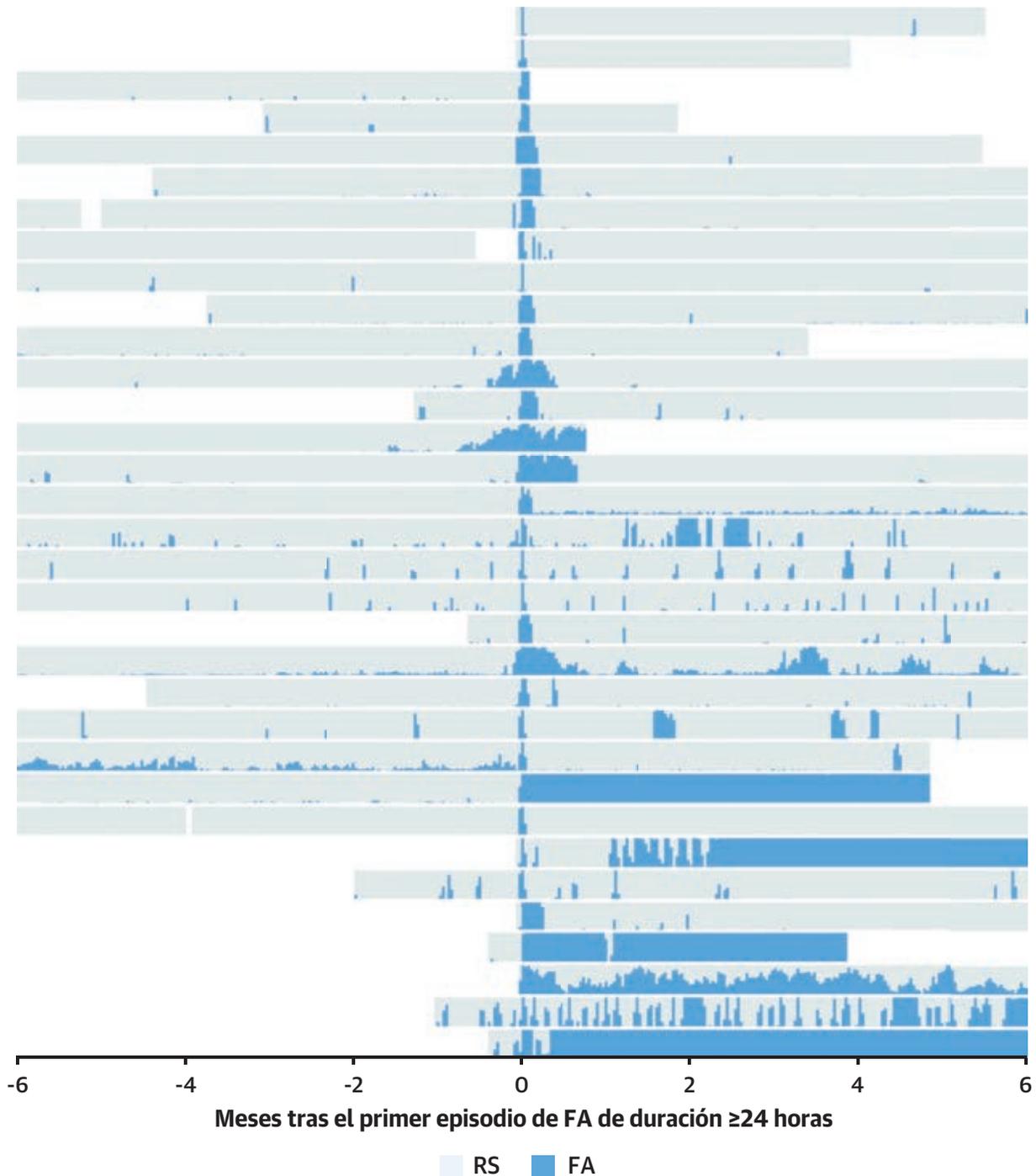
Por lo que respecta a la progresión a lo largo del tiempo, en 113 sujetos (55,1% del total de los que presentaron FA) hubo una reducción de la carga en la segunda mitad en comparación con la primera mitad del periodo de monitorización tras el inicio de la FA (**tabla 2**). En un total de 46 sujetos (22,4% del total de los que presentaron FA) hubo una remisión espontánea completa de la FA, lo cual significa que no presentaron más episodios de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización. En la **figura 3** y la **figura 2 online** se muestra la FA en cada persona.

En los análisis complementarios, no hubo ninguna variable que mostrara una asociación con los episodios de FA de 24 h, mientras que la hipertensión y el ictus previos

se asociaron a una disminución de la probabilidad de remisión de la FA; y la hipertensión, el ictus previo y la insuficiencia cardíaca se asociaron a un valor más alto del cociente de carga de FA durante los últimos 6 meses respecto a los primeros 6 meses tras el primer episodio de FA validado (**tabla 3 online**).

SÍNTOMAS DE FA Y FRECUENCIA CARDÍACA. En la **figura 4** se presenta la carga global de síntomas, la cual indica que 185 del total de sujetos con FA (90,2%) afirmaron no tener ningún síntoma en el momento de inicio de la FA, y 178 (86,8%) no utilizaron en ningún momento el *Patient Assistant* para notificar síntomas durante la FA tras su inicio.

La frecuencia cardíaca sinusal diurna ponderada fue inferior en los sujetos con FA en comparación con los sujetos sin FA, con una mediana de 74 (67 a 79) latidos/min frente a 76 (70 a 82) latidos/min; p = 0,0007 (**figura 3 online**). En los individuos con FA, la frecuencia cardíaca mínima fue la que se observó durante el RS en reposo, mientras que hubo un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 (6 a 14) latidos/min durante el día y un aumento adicional de 24 (9 a 41) latidos/min durante la FA, hasta alcanzar una mediana de 96 (83 a 114) latidos/min (**figura 5**). Los sujetos con una mayor carga de FA presentaron valores inferiores de la frecuencia cardíaca durante la FA (**figuras 4 y 5 online**). Los sujetos sin síntomas en el momento de inicio de la FA presentaron una frecuencia cardíaca durante la FA inferior a la de los sujetos con síntomas: mediana de 95 (81 a 109) frente a 122 (109 a

FIGURA 2 Ritmo cardiaco antes y después del primer episodio de FA de 24 horas (n = 33)

En la figura se presentan datos de monitorización continua de todos los sujetos con episodios de FA de una duración ≥ 24 h. Se muestran los 6 meses previos y posteriores al primer episodio de FA de 24 horas. La **altura de cada columna azul** indica el tiempo en FA por día, entre 0 y 24 h, mientras que el color **gris** corresponde al ritmo sinusal. Las **zonas vacías** corresponden al tiempo sin monitorización continua, por ejemplo, antes del implante del dispositivo, después de la censura para el análisis u otros eventos de finalización del estudio o los datos no disponibles en la transmisión a distancia. FA = fibrilación auricular; RS = ritmo sinusal.

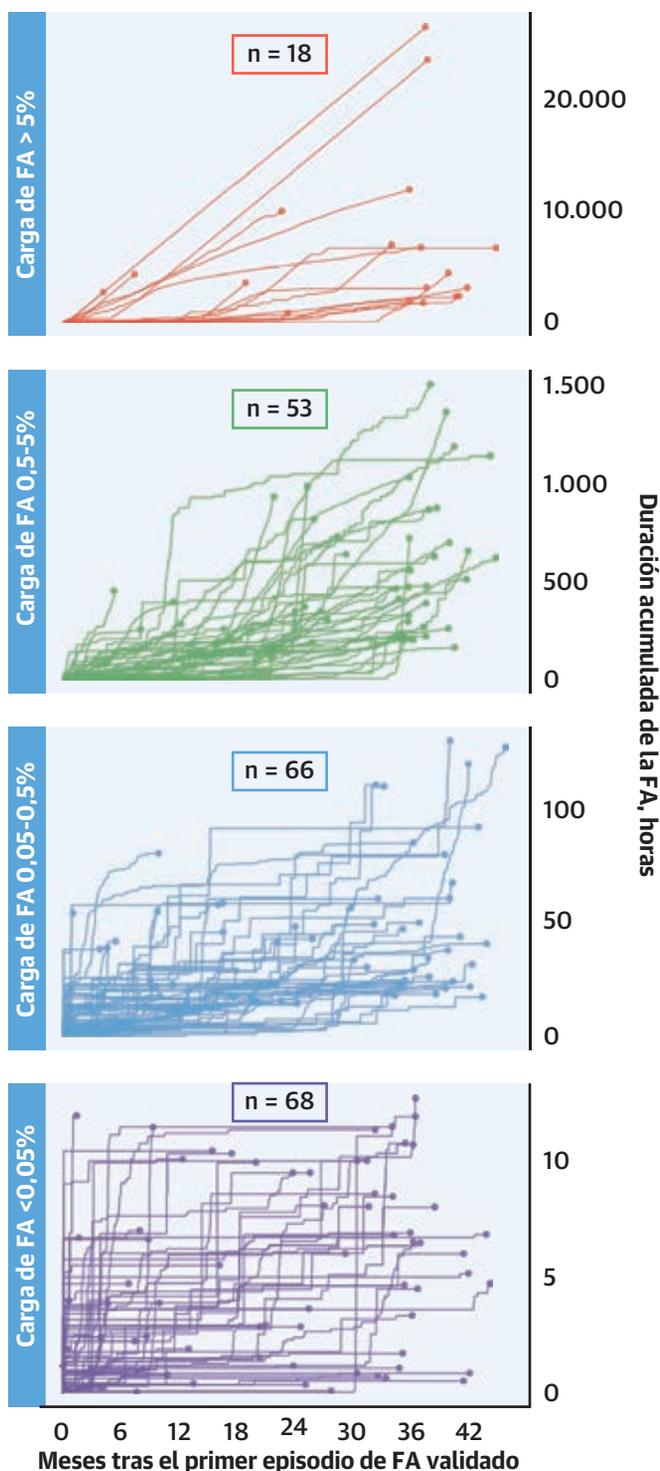
135) latidos/min ($p < 0,0001$) (figuras 6 y 7 online). Los valores iniciales más altos de IMC y de NT-proBNP mostraron una asociación independiente con una frecuencia cardiaca inferior durante la FA y un cociente de la frecuencia cardiaca durante la FA respecto a la frecuencia sinusal en reposo más bajo (tabla 3 online).

DISCUSIÓN

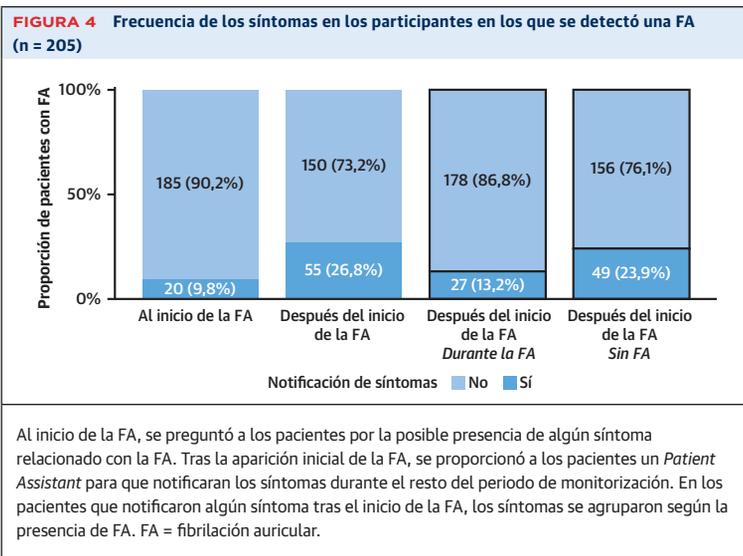
RESULTADOS CLAVE. Hemos investigado el ritmo cardiaco en 590 participantes reclutados en la población general, sin historia previa de FA pero con factores de riesgo para el ictus. Durante una monitorización continua a lo largo de una mediana de 40,2 meses, observamos lo siguiente: 1) aunque se detectó una FA en un 35% de los participantes, la mediana de carga de FA fue de tan solo un 0,13%, y únicamente en un 2,7% de los días posteriores al primer episodio de FA validado hubo alguna FA; 2) la carga de FA fue mayor en los participantes de menor edad, varones, con antecedentes de hipertensión y con concentraciones de NT-proBNP más altas en la situación inicial; 3) la progresión de la FA fue heterogénea, ya que un 16% y un 6,3% de los participantes con FA presentaron episodios de una duración ≥ 24 h y ≥ 7 días, respectivamente, mientras que la FA tan solo apareció de forma transitoria en muchos pacientes; 4) hubo muy pocos pacientes que recibieron tratamiento antiarrítmico a pesar de la monitorización de la FA, y los síntomas fueron casi siempre inexistentes, tanto al inicio de la FA como durante la monitorización posterior; y 5) la frecuencia cardiaca durante la FA subclínica fue relativamente lenta (mediana de 96 latidos/min), y presentó un aumento tan solo modesto en comparación con la frecuencia sinusal diurna.

CARGA DE FA. En estudios previos se ha investigado la prevalencia de la FA subclínica en pacientes con factores de riesgo (7-9). Además de la detección de la FA, en este estudio se presenta la carga de FA expresada como porcentaje del tiempo de monitorización. Aparte del hecho de que esta carga fuera baja, los episodios fueron generalmente de corta duración y tan solo en un pequeño porcentaje de los días de monitorización tras el primer episodio hubo alguna FA (tabla 2). Dado que es necesaria una monitorización continua para evaluar la totalidad del tiempo en que un sujeto está en FA, los estudios previos se han centrado principalmente en pacientes portadores de un dispositivo cardiaco implantable, aunque en los estudios antes mencionados se abordó la carga de FA por semana (8) o por mes (9). En un análisis *post hoc* de las cohortes de los estudios TRENDS (*A Prospective Study of the Clinical Significance of Atrial Arrhythmias Detected by Implanted Device Diagnostics*) y OMNI (*Assessing Therapies in Medtronic Pacemaker, Defibrillator, and Cardiac*

FIGURA 3 Progresión de la FA a lo largo del tiempo (n = 205)



Cada línea corresponde a la duración acumulada de la FA de un participante, desde la aparición inicial de la FA hasta el último día de monitorización (que se indica con un punto). El eje x corresponde al tiempo transcurrido desde el primer episodio de FA validado y el eje y indica las horas acumuladas de FA. Así pues, una recta horizontal indica un ritmo sinusal. FA = fibrilación auricular.



Resynchronization Therapy Devices), en el que se investigaron pacientes portadores de un dispositivo cardíaco implantable convencional, de los cuales un 20% a 27% tenían antecedentes de FA en la situación inicial, se observó una media de carga de FA del $3 \pm 7\%$ en los que tenían una FA paroxística según lo registrado por el dispositivo (16). En nuestro estudio, los pacientes con FA tuvieron una carga media del $3 \pm 11\%$, aunque la mediana del 0,13% (0,03% a 1,05%) era más representativa (figura 1 online).

Además, hemos analizado si los marcadores determinados en la situación basal se asocian a la carga de FA. Es de destacar que el NT-proBNP se asoció no solo a la aparición de FA, sino también a la cantidad de FA aparecida.

Se han sugerido varias definiciones de la carga de FA. La FA se define a menudo por el episodio de FA más prolongado observado (8,9) o por la cantidad acumulada máxima de FA durante un día (7,17,18) o durante una semana (19). En el estudio TRENDS antes mencionado, la carga de FA se definió inicialmente como la duración máxima diaria de la FA en 30 días, con intervalos temporales móviles con solapamiento de 1 día (20). Cabe argumentar que el porcentaje de tiempo transcurrido en FA es una definición más intuitiva de la carga de FA (21). Por último, investigamos la FA como factor de riesgo para la mortalidad. Aunque la detección de la FA durante el primer año se asoció a un aumento de la mortalidad, la tasa de eventos fue insuficiente para poder analizar una posible relación dosis-respuesta con la carga de FA. Un ulterior seguimiento facilitará la investigación respecto a cuál es el umbral de carga de FA que eleva el riesgo de complicaciones.

PROGRESIÓN DE LA FA A LO LARGO DEL TIEMPO. La FA se considera a menudo una enfermedad progresiva,

según el principio de que “FA engendra FA” derivado de los estudios experimentales (22), y el concepto bien establecido de que el remodelado auricular estructural y eléctrico causa una progresión de la FA (23). Uno de los resultados más interesantes de nuestro estudio fue que, en vez de ser progresiva, la FA subclínica fue a menudo un trastorno autolimitado o transitorio.

Los estudios de cohortes con el empleo de dispositivos implantables en los que se ha incluido a pacientes con y sin FA clínica han definido la progresión como una transición de episodios breves a un único episodio más prolongado (13,17), o a una determinada duración acumulada de la FA en un periodo de monitorización especificado (19). Con el empleo de estas definiciones, la progresión se observará con bastante frecuencia. En nuestro estudio, el 58% y el 16% de los sujetos con FA alcanzaron una carga de FA en 1 día de $\geq 5,5$ y ≥ 24 h, respectivamente, en la mayor parte de los casos precedida de un episodio más breve. Sin embargo, aprovechando nuestra determinación de la carga de FA durante todo el tiempo, pusimos de manifiesto que el 55% de los sujetos con FA presentaron una disminución espontánea de la carga de FA a lo largo del tiempo, mientras que un 22% tuvieron una FA de exactamente cero en los últimos 6 meses o más de monitorización (tabla 2). Así pues, en futuros pacientes que presenten una FA subclínica detectada mediante técnicas modernas de monitorización continua, en general no debiera considerarse que tienen una enfermedad progresiva. De todos modos, el curso de la FA es muy heterogéneo en distintos pacientes, ya que algunos de ellos presentaron una progresión tras un período prolongado de carga muy baja o tras haber alcanzado una cantidad considerable de FA (figura 3, figura 2 online).

El control de los factores de riesgo ha resultado algo prometedor para limitar la progresión de la FA en otras poblaciones (24). En nuestro estudio observacional, no observamos ninguna influencia de los valores iniciales de IMC, NT-proBNP u otros marcadores, si bien la hipertensión, el ictus previo y la insuficiencia cardíaca se asociaron a la progresión de la carga de FA a lo largo del tiempo (tabla 3 online). En estudios previos de cohortes con dispositivos cardíacos implantables se ha descrito que el sexo masculino, la mayor edad, el IMC y los antecedentes de hipertensión se asociaron a una evolución a episodios de mayor duración (13,18).

FRECUENCIA CARDIACA Y CARGA DE SÍNTOMAS. Con el empleo de los datos de ritmo cardíaco diarios pudimos calcular la media ponderada de la frecuencia cardíaca durante todos los episodios de FA y durante la totalidad del tiempo pasado en RS, por participante. Aunque la frecuencia cardíaca durante la FA subclínica estaba aumentada en comparación con la frecuencia sinusal, continuaba

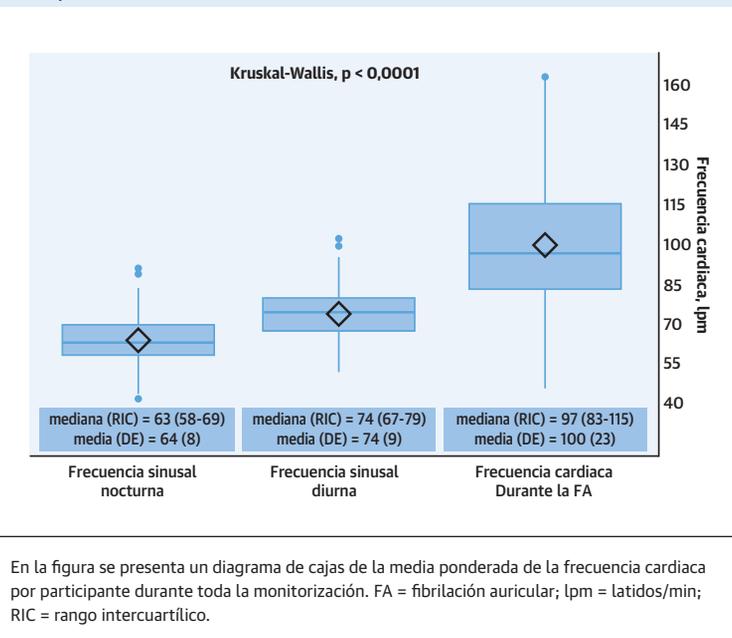
siendo más bien baja, en especial en los sujetos con una carga de FA >5%; 84 (77 a 96) latidos/min (figuras 4 y 5 online).

En un estudio previo de detección sistemática, se preguntó específicamente a los pacientes sobre los síntomas al inicio de la FA y se observó que un 93% eran asintomáticos (9), lo cual es comparable al valor del 90% observado en nuestra cohorte. En los que sí presentaron síntomas, estos podían deberse a un aumento de la frecuencia cardíaca durante la FA (figuras 6 y 7 online). Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en el que se evalúan los síntomas relacionados con la FA registrados mediante transmisión a distancia. Tan solo un 13% notificaron en algún momento síntomas en un día con FA, mientras que el 24% notificaron síntomas en días con FA de cero (figura 4). Ello resalta nuevamente el hecho de que investigamos realmente la FA subclínica. La baja prevalencia de los síntomas relacionados con la FA es algo que debe tenerse en cuenta al evaluar a pacientes que presentan episodios de FA de corta duración detectados por un dispositivo. Es decir, hasta que no se haya determinado si está justificada o no una anticoagulación oral (4), el objetivo del posible tratamiento debe ser la reducción de los síntomas y la modificación de los factores de riesgo.

En estudios previos de pacientes a los que se ha practicado una ablación se ha observado que la presencia de síntomas no muestra una buena correlación con la presencia de FA (1). Esto se ha observado también en cohortes de sujetos con dispositivos cardíacos implantables. Glotzer *et al.* (25) estudiaron a 312 pacientes con y sin antecedentes de arritmias auriculares y observaron que la mayor parte de los pacientes tenían un nivel como mínimo moderado de síntomas en algún momento del seguimiento: 82% en los pacientes con una FA subclínica registrada en el dispositivo, 62% en los pacientes sin FA. Sin embargo, en este estudio se registraron los síntomas en visitas de seguimiento y no mediante transmisiones a distancia. En términos generales, la mala correlación entre los síntomas y la FA apunta al concepto de que la detección de la FA mediante el cribaje depende en gran manera de la intensidad de monitorización del ritmo cardíaco.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, en el modelo de los factores de riesgo respecto a la carga de FA, la distribución de la carga de FA en porcentaje y la duración acumulada de FA en minutos presentaron en ambos casos una notable asimetría con sesgo hacia la derecha y tenían muchos ceros debido a los participantes sin detección de FA (Ilustración central, figura 1 online). Así pues, utilizamos una regresión de recuento con inflación cero (duración acumulada de la FA) con un ajuste respecto a la duración de la monitorización para disponer de un mode-

FIGURA 5 Características de la frecuencia cardíaca en los participantes en los que se detectó una FA, n = 205



lo de la cantidad de FA por unidad de tiempo. Se contempló la posibilidad de utilizar un modelo de nivel mínimo binomial negativo con 2 partes, pero la bondad de ajuste era inferior. En segundo lugar, los resultados dependen de la capacidad del dispositivo para la detección y la monitorización de la FA. Aunque el algoritmo utilizado tenía una sensibilidad muy alta (>93%), la especificidad podría reducirse, en especial para los episodios breves (26,27). Por consiguiente, se aplicó un método de validación riguroso. En un análisis de sensibilidad, incluimos los episodios de FA de duración <6 min no validado en la estimación de la carga de FA para los pacientes con FA: mediana 19 (4 a 60) episodios por participante. La inclusión de estos episodios aumentó la mediana de carga de FA del 0,13% al 0,14% y no modificó ninguno de los factores asociados a la FA acumulada (figura 1). En tercer lugar, dado que la edad más avanzada se asociaba a la probabilidad de detección de una FA, aunque con asociación inversa con la carga de FA, a pesar del ajuste según la duración de la monitorización, esto indica un posible sesgo de selección, por ejemplo porque los individuos de mayor edad con mayor carga de FA no sobrevivieran hasta la inclusión en el estudio, no fueran aptos para la inclusión por los antecedentes de FA o incluso porque fueran reacios a participar. En cuarto lugar, aunque se pidió a los sujetos con FA que notificaran todo posible síntoma con el empleo del *Patient Assistant*, la ausencia de notificaciones de síntomas no corresponde necesariamente a una ausencia de estos. Sin embargo, hubo más sujetos que notificaron síntomas durante el RS que durante la FA.

CONCLUSIONES

Aunque se detectó con frecuencia una FA no conocida anteriormente mediante la monitorización continua a largo plazo en una población general con riesgo de ictus, la carga de FA fue baja, y la FA fue a menudo un trastorno autolimitado. Los síntomas fueron escasos y se dieron con frecuencia sin que hubiera FA. La frecuencia cardiaca durante la FA subclínica tan solo aumentó de forma modesta en comparación con las frecuencias en ritmo sinusal.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias al Prof. Dan Atar, University of Oslo and Oslo University Hospital Ullevål, Noruega, Prof. Gregory Y.H. Lip, The University of Liverpool y Liverpool Heart and Chest Hospital, Reino Unido y Prof. Mårten Rosenqvist, Karolinska Institutet y Danderyd Hospital, Suecia, por su colaboración en el estudio gracias a su conocimiento experto aportado en el comité asesor internacional del estudio. Los autores dan las gracias a las enfermeras de investigación y otros colegas de los departamentos de cardiología de Rigshospitalet, Zealand University Hospital Roskilde, Bispebjerg Hospital y Odense University Hospital, por la colaboración en la inclusión de pacientes, obtención de datos y realización de las implantaciones de los dispositivos cardiacos.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Søren Zøga Diederichsen, Department of Cardiology, The Heart Centre, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, 2100 København, Dinamarca. Correo electrónico: Soeren.Zoega.Diederichsen@regionh.dk. Twitter: @SDiederichsen.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Se puede detectar una FA subclínica con el empleo de una monitorización continua a largo plazo del ritmo cardiaco, pero la carga de FA es con frecuencia baja y generalmente aumenta de forma lenta a lo largo del tiempo. Los factores de riesgo para una mayor carga de FA son el sexo masculino, la hipertensión y los niveles superiores de NT-proBNP.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar el tipo, la cronología y la intensidad de las intervenciones destinadas a mejorar los resultados clínicos en los pacientes con una FA subclínica detectada mediante la monitorización del ritmo cardiaco a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:612-9.
- Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7:447-56.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
- Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1407-15.
- Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320:478-84.
- Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population. *JAMA Cardiol* 2017;2:1120-7.
- Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation* 2017;136:1276-83.
- Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, et al. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in patients at risk for thromboembolic events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm* 2017;14:955-61.
- Li KHC, White FA, Tipoe T, et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11606.
- Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:66-75.
- Diederichsen SZ, Haugan KJ, Køber L, et al. Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): rationale and design of a large randomized controlled trial. *Am Heart J* 2017;187:122-32.
- Wong JA, Conen D, Van Gelder IC, et al. Progression of device-detected subclinical atrial fibrillation and the risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2603-11.
- Kleiber C, Zeileis A. Visualizing count data regressions using rootograms. *Am Stat* 2016;70:296-303.
- Dunn PK, Smyth GK. Randomized quantile residuals. *J Comput Graph Stat* 1996;5:236-44.
- Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840-8.
- Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm* 2018;15:376-83.
- Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508-16.
- Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden,

progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2019;21:404-13.

20. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.

21. Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e623-44.

22. Rostock T. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2153-60.

23. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.

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

25. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.

26. Sanders P, Pürerfellner H, Pokushalov E, et al. Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac

monitor: results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm* 2016;13:1425-30.

27. Mittal S, Rogers J, Sarkar S, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm* 2016;13:1624-30.

PALABRAS CLAVE carga de fibrilación auricular - progresión de la fibrilación auricular - monitorización continua - frecuencia cardíaca - síntomas

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

COMENTARIO EDITORIAL

Manlio F.
Márquez Murillo

Fibrilación auricular asintomática. Su historia natural y algunos apuntes históricos

Manlio F. Márquez Murillo

EL ESTUDIO LOOP

El estudio con el acrónimo "LOOP" se refiere a un ensayo controlado aleatorizado e iniciado por el investigador que espera reunir 6,000 participantes asignados al azar en una proporción 3:1 a un grupo control o a recibir un dispositivo de monitoreo implantable, "implantable loop recorder" en inglés, de ahí el acrónimo. Los participantes son daneses con 70 años o más y con al menos una de las siguientes condiciones: hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o antecedente de infarto cerebral (que aquí se abreviará como EVC, enfermedad vascular cerebral o *stroke* en lengua inglesa). Los criterios de exclusión incluyen el antecedente de FA documentada y recibir anticoagulación oral (ACO). El objetivo primario es el tiempo hasta el EVC o la embolia sistémica, mientras que los objetivos secundarios incluyen el tiempo hasta el diagnóstico de FA y la muerte. Como su título completo lo establece -Fibrilación auricular detectada mediante monitor de asa implantable para la prevención de EVC en individuos de alto riesgo- la idea básica detrás de este estudio es, nuevamente, definir si identificar FA mediante estos dispositivos puede servir para prevenir un EVC mediante ACO debido a que al detectar FA se iniciará ACO.

En este primer análisis del estudio LOOP, Diederichsen et al (1) incluyeron 590 individuos cuyo monitoreo duró un poco más de 3 años (mediana de 40 meses). Partieron primero de conocer en este grupo, que no tenía historia de FA, la incidencia de FA de ≥ 6 minutos de duración. Así, encontraron que 35% de los sujetos ($n=205$), sin historia previa de FA, había desarrollado este desenlace. Este dato es lo esperado debido a que estudios previos señalan esta incidencia alrededor del 30% en población similar. De esos 205 con FA, solo en 10% se correlacionó con síntomas por lo que se estableció que un 90%, 185 individuos, tenían FA "subclínica" o asinto-

mática. Por otro lado, de esos 205, en 118 (92%) se inició ACO, ya sabremos los resultados de esto en algún otro documento de los investigadores. ¿Cuál fue la evolución de los 185 con FA "subclínica"? Los autores informan que 33 pacientes llegaron a desarrollar una FA de 24 horas o más de duración, eso constituye el 16% de los individuos con FA subclínica. Un total de 113 individuos (55.1%) presentaron recurrencia de la FA al principio pero después los episodios tendieron a disminuir (de manera más técnica, los autores dividieron el período después de la detección del primer episodio de FA en dos mitades y dijeron "los episodios de FA fueron menores en la segunda mitad que en la primera mitad"). Del total con FA, 46 sujetos (22.4%) no tuvieron FA en, por lo menos, 6 meses antes del final del monitoreo lo que sugiere que la FA "desapareció" o lo que los autores denominaron "remisión completa y espontánea".

LA FA COMO ENFERMEDAD PROGRESIVA

Desde el trabajo clínico pionero de Sir James Mackenzie de finales del siglo XIX y principios del XX, y que fue condensado en su tratado de 1908 "Enfermedades del Corazón" quedó claro que la FA es una enfermedad progresiva. Él lo describió así: "en muchos casos, estos ataques de corta duración son capaces de recurrir con frecuencia cada vez mayor hasta que [la arritmia] se vuelve permanente"(2). De ahí la tradicional clasificación de la FA en paroxística y permanente ("crónica") que tanto tiempo duró (3). Bueno, pues además de establecer esto, Mackenzie también describió el primer caso de FA asintomática "en un hombre bajo mi cuidado en el hospital Mount Vernon cuyo corazón podía ser detectado con latidos irregulares muchas veces al día, estos episodios duraban desde media hora hasta dos horas. Esta irregularidad era debida a FA, como lo demuestran los registros del polígrafo y del ECG. Él mismo paciente no era consciente del

ritmo alterado". Paulatinamente esta constatación se fue haciendo mucho más evidente, sobre todo con el avance y amplia difusión del monitoreo electrocardiográfico ambulatorio y después con los registros de electrogramas intracardíacos de los marcapasos, que era relativamente común documentar episodios de FA sin que el paciente se diera cuenta. Desde un principio a esto se le denominó FA "asintomática" y no fue sino hasta fecha muy reciente -en relación a la larga historia de esta arritmia- cuando Healey y cols la denominaron FA "subclínica" (apenas en el año 2012). Este detalle es importante por si alguien hace una búsqueda en PubMed/MEDLINE ya que encontrará muchas menos referencias bajo las palabras clave "subclinical atrial fibrillation" que con "asymptomatic atrial fibrillation".

FA SUBCLÍNICA, ASINTOMÁTICA O SILENTE Y RIESGO DE EMBOLIA CEREBRAL

Desde hace mucho hay una gran interrogante: si tener una FA sintomática y bien documentada se asocia con riesgo de embolia cerebral ¿sería posible también que el tener FA asintomática/subclínica/silente se asocie con riesgo embólico? Múltiples estudios se han enfocado a intentar demostrar esta hipótesis con mayor o menor suerte y sin que esté del todo bien definido este asunto todavía y motivo por el cual aún no se lleva a cabo en este subtipo de FA la práctica ahora común en la FA sintomática de anticoagular a los que la padecen. Es importante comprender de donde viene el valor de corte de los 5 a 6 minutos que se usan para evaluar el riesgo embólico en los pacientes con FA asintomática. Como se señaló, los marcapasos tienen la capacidad de diagnosticar episodios de frecuencia auricular rápida ("*atrial high rate episodes*" o AHRE) que como el software no puede distinguir entre taquicardia auricular o fibrilación auricular también se denominan "episodios de TA/FA". Sin embargo, debido a que en muchos casos estos supuestos episodios arrítmicos no son realidad ni TA ni FA (falsos positivos), en 2011 Pollak y cols. estudiaron los electrogramas de episodios de frecuencia auricular rápida de 56 pacientes (sí, 56 pacientes) y observaron que 88% de los episodios de duración mayor de 5 minutos sí correspondían con fibrilación o flutter auricular (4). Mientras más larga la duración de estos episodios mayor la probabilidad de que realmente se trate de una verdadera arritmia auricular por lo que otros investigadores utilizan mejor el criterio de 6 minutos, como en el presente estudio. Sin embargo, conviene precisar que los marcapasos estudiados en 2001 tenían tecnologías que ahora son muy antiguas, de hecho una de las marcas que se estudiaron, Guidant, ya ni siquiera existe. Regresando al tema, en el 2016 Vázquez publicó una revisión donde se incluyen los resultados de los principales estudios que señalan el riesgo de presentar un EVC

cuando se detecta al menos un episodio de TA/FA o AHRE en un dispositivo (5). En el estudio MOST (Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MObde Selection Trial), el tener al menos un episodio de "AHRE" de 5 minutos se asoció con un HR de 2.79 veces riesgo de desarrollar un punto final combinado de EVC no fatal o muerte (6). En 2012 los investigadores del estudio ASSERT (ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial) informaron los resultados del riesgo de infarto cerebral por FA asintomática, encontraron un HR de 2.49 veces mayor riesgo del punto combinado final de infarto cerebral isquémico o embolia sistémica cuando se detectaron episodios de "AHRE" de al menos 6 minutos (7). Dos años después, en 2014, señalaron que, aunque esa información es válida, no encontraron una relación temporal directa entre la presencia de los episodios de AHRE y la ocurrencia del infarto cerebral (sólo uno de 51 pacientes presentaron FA subclínica el mismo día del infarto cerebral) (8). Esta información causó gran revuelo entre la comunidad científica y apoya la noción de que existe una miocardiopatía auricular, que la FA es un marcador de una enfermedad auricular y no la causa directa del infarto cerebral (9). Este concepto no es nuevo tampoco, volviendo a Mackenzie, en la 3ª edición (1914) de su libro de cardiología él escribió: "Pronóstico: debemos tener en mente que la FA es en realidad un síntoma de algún cambio miocárdico, y que, para ser lógicos, debemos siempre considerarla desde el punto de vista de una afección miocárdica. Somos en el presente tan ignorantes de la enfermedad miocárdica, que nos vemos forzados a poner por delante un síntoma como si éste fuese en realidad una enfermedad." Bueno, pues el tiempo pasa y el conocimiento avanza, dejamos de ser ignorantes en algunos aspectos y nuevos conceptos nos son presentados: en este mismo número de JACC en Español Felipe Bisbal y cols. han presentado a la comunidad científica su concepto de "Insuficiencia Auricular" como una nueva entidad clínica que puede dar coherencia a todas muchas de las aparentes discrepancias en el conocimiento de la FA (10).

¿PROGRESA LA FA SUBCLÍNICA IGUAL A LO QUE ESTABLECIÓ MACKENZIE PARA LA FA SINTOMÁTICA?

El estudio LOOP también va enfocado hacia el objetivo de demostrar que la ACO puede ser de utilidad para prevenir infarto cerebral en FA subclínica, esperemos nos aporte información importante. Por lo pronto, Diederichsen y cols. presentan un primer análisis epidemiológico que aporta muchos datos relevantes que concuerdan con lo que muchos hemos constatado en clínica aunque desconocíamos las cifras. Por ejemplo, no todos los casos en los que se documenta una FA evolucionan hacia una FA

permanente. En este estudio los autores consideran que hubo una remisión de la FA en 22% de los pacientes, aunque este dato se debe tomar con reserva porque haría falta un seguimiento muchísimo más largo para realmente hablar de remisión completa. A este 22% se le suma un 55% en los cuales la FA “disminuyó”, es decir que hubo una reducción de los episodios de FA durante el seguimiento (más episodios al inicio, menos hacia el final). Este gran porcentaje, 77%, traduce lo comentado anteriormente de que tener FA subclínica no es equivalente a una “sentencia de muerte” de que siempre desarrollarás FA manifiesta y constituye una observación muy relevante que se debe tomar en cuenta en la toma de decisión de anticoagular a un paciente por FA subclínica, sobre todo sin historia de EVC. Por otro lado, los autores observaron que sólo en un 22% de pacientes la FA subclínica progresó hacia formas sostenidas de FA: en un 16% de los sujetos se llegó a desarrollar FA de 24 horas o más de duración y en un 6.3% incluso mayor de 7 días. Es probablemente en estos dos últimos grupos donde la ACO podría tener un papel en la prevención de EVC en sujetos sin historia de EVC. ¿Cuáles fueron los factores de riesgo para desarrollar FA de “larga duración”? Los autores analizan este punto en forma indirecta y de varias maneras. Para ello decidieron estudiar lo que se conoce como la “carga de FA”, es decir, la cantidad de episodios de FA en relación al tiempo de monitoreo. Encontraron que la pro-

gresión o el incremento de la carga de FA en el seguimiento se asoció con factores de riesgo ya conocidos (hipertensión, EVC previo e insuficiencia cardiaca), y solo en algunos análisis encontraron una relación significativa con biomarcadores como el pro-BNP (que al final del día traduce también insuficiencia cardíaca).

¿CON QUÉ OTROS FACTORES SE PUEDE RELACIONAR LA PROGRESIÓN DE LA FA?

Por todo lo antes analizado en el trabajo de Diederichsen y cols. resulta muy interesante, aunque nos hubiese gustado conocer como estaban muchos otros aspectos o factores involucrados en la fisiopatología de la FA, incluyendo factores genéticos (11), anatómicos, electrofisiológicos y más recientemente biomarcadores como los microRNAs (12) Desde el punto de vista de la electrofisiología auricular hubiese sido sumamente interesante conocer los electrocardiogramas, específicamente cuál era la duración y la morfología de la onda P. Esto debido al concepto actual es que la FA es en realidad una miocardiopatía auricular y como tal puede tener una traducción electrofisiológica que a su vez se puede manifestar en el ECG de superficie y que se conoce como síndrome de Bayés (13,14). Seguramente todo esto ya lo deben de estar pensando en analizar Diederichsen y colegas y en un futuro cercano podamos leer sus estudios al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, et al. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2771-2781. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.050
- Mackenzie J. Auricular fibrillation. In: Willius FA, Keys TE, eds. *Classics of Cardiology*. New York: Dover Publications, Inc.; 1961:769-793.
- Cárdenas M. *La Clínica de Las Arritmias*. 2a ed. Mexico City: La Prensa Médica Mexicana, S. A.; 1987.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(4):424-429. doi:10.1046/j.1460-9592.2001.00424.x
- Nosiglia HV. Accidente cerebrovascular criptogénico, fibrilación auricular subclínica y anticoagulación. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2016;31(1):28-35.
- Glotzer T V., Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: Report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107(12):1614-1619. doi:10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120-129. doi:10.1056/NEJ-Moa1105575
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129(21):2094-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2239-2251. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.557
- Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):222-232. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.013
- Medeiros-Domingo A. Genética. In: Marquez MF, ed. *Fibrilación Auricular*. 1st ed. Mexico City: PyDesa; 2013:27-33.
- Sánchez-Muñoz F, Márquez-Murillo M, del Rivero-Morfín P, Orenes-Piñero E, Marín F. Moléculas pequeñas no codificadas de ácido ribonucleico (microRNA). In: Marquez MF, ed. *Fibrilación Auricular*. 2nd ed. Mexico City: PyDesa; 2018:25-32.
- Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómicoelctrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84(1):32-40. doi:10.1016/j.acmx.2013.10.004
- Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R. Relation of Advanced Interatrial Block to Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Am J Cardiol.* 2020.



Seguridad y eficacia a largo plazo en registros del cierre de orejuela auricular izquierda

David R. Holmes, Jr, MD,^a Vivek Y. Reddy, MD,^b Nicole T. Gordon, BSEE,^c David Delurgio, MD,^d Shephal K. Doshi, MD,^e Amish J. Desai, MD,^f James E. Stone, JR, MD,^g Saibal Kar, MD^h

RESUMEN

ANTECEDENTES Los datos a largo plazo existentes sobre la seguridad y la eficacia del cierre de la orejuela auricular izquierda (OAI) para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular continúan siendo limitados.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar los datos de seguridad y eficacia a 4,5 a 5 años de 2 registros obligatorios del cierre de la OAI de la *Food and Drug Association* de Estados Unidos (CAP [*Continued Access to PROTECT-AF*] y CAP2 [*Continued Access to PREVAIL*]).

MÉTODOS Dos registros de pacientes a los que se han implantado dispositivos de cierre de la OAI constituyen la mayor fuente de datos de seguimiento. Los registros estaban asociados a sus respectivos ensayos clínicos aleatorizados, el ensayo PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation*) y el ensayo PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*), en los que se utilizaron los mismos criterios de valoración (criterio principal de valoración de la eficacia consistente en la combinación de ictus, embolia sistémica, muerte de causa cardiovascular o inexplicada y seguridad).

RESULTADOS En el CAP se incluyó a 566 pacientes con una media de seguimiento de 50,1 meses (2293 pacientes-año), y en el CAP2 a 578 pacientes con una media de seguimiento de 50,3 meses (2227 pacientes-año). Los pacientes del CAP2 tenían una edad significativamente mayor y un valor más alto de la puntuación CHA₂DS₂-VASC (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo) (4,51 frente a 3,88; p < 0,001). El éxito de la intervención fue similar en ambos registros (94%). La variable de valoración principal combinada se produjo con una frecuencia de 3,05 por 100 pacientes-año en el CAP y de 4,80 por 100 pacientes-año en el CAP2; los eventos que contribuyeron a este criterio de valoración fueron en su mayor parte de muerte de causa cardiovascular/inexplicada (1,69 por 100 pacientes-año en el CAP y 2,92 por 100 pacientes-año en el CAP2). El ictus hemorrágico fue significativamente menos frecuente que el ictus isquémico (0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y 0,09 por 100 pacientes-año en el CAP2), y las tasas totales de ictus fueron significativamente inferiores a las predichas por la puntuación CHA₂DS₂-VASC (reducción del 78% en el CAP, reducción del 69% en el CAP2).

CONCLUSIONES Estos registros, que incluyen los datos de seguimiento más amplios y más prolongados de pacientes tratados con el dispositivo Watchman, respaldan el uso del cierre de la OAI como tratamiento seguro y eficaz para la anticoagulación a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular no valvular, y documentan la tasa más baja de ictus hemorrágico identificada en esta población. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:2878-89) © 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 ^aMayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^bIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ^cBoston Scientific, St. Paul, Minnesota; ^dEmory University, Atlanta, Georgia; ^ePacific Heart Institute, Santa Monica, California; ^fLegacy Health Cardiology, Portland, Oregon; ^gNorth Mississippi Medical Center, Tupelo, Missouri; y el ^hCenter of Advanced Cardiac and

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****TRD** = trombo relacionado con el dispositivo**GI** = gastrointestinal**OAI** = orejuela auricular izquierda**FANV** = fibrilación auricular no valvular**ECA** = ensayo clínico aleatorizado**RRR** = reducción del riesgo relativo**ETE** = ecocardiografía transesofágica

El uso creciente del dispositivo de cierre de la orejuela auricular izquierda (OAI) para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV) aborda la necesidad clínica insatisfecha que tienen muchos pacientes con riesgo de ictus que o bien no son tratados con anticoagulación o bien no cumplen ese tratamiento (1-7). Es importante recopilar datos a más largo plazo sobre el uso de los dispositivos de cierre de la OAI para documentar la seguridad y la eficacia (2,8-10). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) iniciales (11-14) del dispositivo de cierre de la OAI Watchman (Boston Scientific, Dublín, Irlanda) en comparación con la anticoagulación con warfarina-PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*)- se acompañaron de registros diseñados para continuar recogiendo datos sobre los resultados a más largo plazo y permitieron un acceso continuado a la tecnología antes de la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos (12). Estos registros (CAP [*Continued Access to PROTECT-AF*] y CAP2 [*Continued Access to PREVAIL*]) contienen el número más amplio y el seguimiento más prolongado de pacientes a los que se ha implantado el único dispositivo autorizado por la FDA en el contexto de un ensayo clínico. En este artículo se documenta la experiencia total final de 5 años del CAP y el seguimiento de 4 años del CAP2.

MÉTODOS

Las características del dispositivo y la técnica de implante del dispositivo Watchman se han descrito ya con anterioridad (11). De forma resumida, el dispositivo autoexpandible, disponible en 5 tamaños, consta de un marco de nitinol con barbas de fijación y un tejido de po-

liéster permeable. Después de una punción transeptal estándar, el dispositivo se aplica de forma percutánea con el empleo de una vaina de calibre 12 F, habitualmente bajo guía de ecocardiografía transesofágica (ETE). Tras el implante, los pacientes fueron tratados con warfarina con un objetivo de Índice Normalizado Internacional (INR) de 2,0 a 3,0 y ácido acetilsalicílico (81 mg) durante 45 días, seguido de clopidogrel (75 mg) más ácido acetilsalicílico (81 a 325 mg) si no se observaba una fuga peridispositivo de >5 mm durante el seguimiento de 45 días tras la ETE, para continuar finalmente con ácido acetilsalicílico (325 mg) de forma indefinida a partir de los 6 meses después del implante.

REGISTRO CAP. El registro CAP no aleatorizado (NCT00129545) (12) complementa el ECA original PROTECT-AF; la inclusión se inició el 7 de agosto de 2008 y finalizó el 30 de junio de 2010, con la inclusión de un total de 566 pacientes que continuaron en el seguimiento hasta su visita de los 5 años o hasta la salida del estudio. Los pacientes cumplían unos criterios de inclusión/exclusión idénticos y fueron objeto de un seguimiento con validación de las variables de valoración utilizadas en el ensayo PROTECT-AF. Los pacientes incluidos tenían una FANV que requería prevención del ictus y la embolia sistémica; eran aptos para el uso de warfarina; y tenían una puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus e ictus/accidente isquémico transitorio previos) de estratificación del riesgo de ictus ≥1. La puntuación CHADS₂ utilizada inicialmente ha sido sustituida por la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo). Se calculó retrospectivamente la puntuación CHA₂DS₂-VASc con el empleo de los elementos que forman la puntuación, registrados de forma prospectiva. Los criterios de exclusión importantes incluyeron la contraindicación para el uso de warfarina y la presencia de un trombo intracardiaco o de un contraste ecográfico

Vascular Interventions, Los Angeles, California. El Dr. Holmes forma parte del consejo asesor (no remunerado) de Boston Scientific. El Dr. Reddy ha recibido apoyo de subvenciones para investigación y ha sido consultor de Boston Scientific, Abbott y Biosense Webster (significativo); y ha sido consultor y posee acciones de Surecor (significativo). La Sra. Gordon es empleada asalariada de Boston Scientific. El Dr. Delurgio ha recibido pagos por conferencias y apoyo para investigación y ha sido consultor de Abbott Medical y Boston Scientific. El Dr. Doshi ha recibido apoyo de subvenciones para investigación, ha sido consultor y ha actuado como Investigador Principal Nacional del CAP2 para Boston Scientific (significativo). El Dr. Desai ha formado parte de un consejo asesor y ha sido mentor para Boston Scientific. El Dr. Stone ha realizado labores de consultoría a través de formación de médicos y mentor de casos para Boston Scientific. El Dr. Kar ha recibido apoyo de subvenciones para investigación, ha formado parte del consejo asesor, ha sido Investigador Principal Nacional del CAP y el CAP2, y ha sido mentor respecto al cierre de la orejuela auricular izquierda para Boston Scientific (significativo); ha recibido apoyo de subvenciones para investigación y ha sido miembro del consejo asesor para cardiopatías estructurales de Abbott Vascular (significativo); y ha recibido pagos personales de Valcore, W.L. Gore y Medtronic. Lucas V. Boersma, MD, PhD, ha actuado como editor asociado invitado para este artículo.

Original recibido el 28 de junio de 2019; original revisado recibido el 29 de agosto de 2019, aceptado el 16 de septiembre de 2019.

espontáneo denso en la orejuela auricular izquierda (OAI). La exclusión de los pacientes con contraindicaciones para el uso de warfarina fue necesaria debido al requisito establecido para la aleatorización, así como por la necesidad de uso de warfarina a corto plazo tras el implante del dispositivo, con objeto de optimizar la endotelización de este.

Las variables principales de valoración, tanto de la eficacia como de la seguridad, fueron idénticas a las utilizadas en el ECA. La eficacia se evaluó con la combinación de ictus (isquémico y hemorrágico), muerte de causa cardiovascular (CV) (es decir, CV o inexplicada) y embolia sistémica. La variable de valoración de la seguridad fue la aparición de eventos con peligro para la vida (validados por el comité de eventos clínicos) a lo largo de todo el periodo de seguimiento, incluidos los de embolización del dispositivo con necesidad de recuperación, hemorragia como el derrame pericárdico con necesidad de drenaje, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal con necesidad de transfusión y cualquier hemorragia asociada al dispositivo o a la intervención que requiriera una intervención quirúrgica. Con esta variable de valoración se pretendía captar todos los tipos de hemorragia grave, con independencia de la relación con la intervención, las medicaciones o eventos no relacionados, pero fue diferente de la variable de seguridad de la intervención ligada a un período de 7 días utilizada en estudios posteriores.

REGISTRO CAP2. De igual modo, el registro CAP2 (NCT01760291), aprobado por el comité de ética de investigación no aleatorizada, complementa el ensayo clínico PREVAIL. La inclusión de 578 sujetos de 48 centros se inició el 25 de setiembre de 2012 y finalizó el 21 de marzo de 2014, con datos de seguimiento disponibles para un periodo de 4 años en todos los pacientes que continuaron en el ensayo.

Al igual que en el CAP, en el CAP2 se utilizaron unos criterios de inclusión/exclusión idénticos a los del ensayo PREVAIL, y se aplicó una validación de las variables de valoración de la misma forma que se ha indicado en el texto previo para el CAP. Las diferencias en los criterios de inclusión/exclusión respecto al ensayo PROTECT-AF y el CAP fueron un periodo de blanqueo de medicación antiagregante plaquetaria ≥ 7 días antes del implante y el requisito de una puntuación CHADS₂ de 2 o inferior a menos que el paciente tuviera una puntuación de 1 y como mínimo 1 de las siguientes características: mujer, edad ≥ 75 años, fracción de eyección ventricular izquierda inicial $< 35\%$, diabetes o enfermedad arterial coronaria, edad ≥ 65 años o insuficiencia cardiaca congestiva documentada.

En el CAP2 se utilizaron 2 variables principales de valoración de la eficacia y 1 variable de valoración de la se-

guridad, coherentes con las del ensayo PREVAIL (14). La primera variable principal de valoración de la eficacia fue idéntica a la del CAP y se definió como la combinación de ictus, embolia sistémica y muerte de causa CV o inexplicada. Se incluyó una segunda variable principal de valoración de la eficacia para evaluar la tasa de ictus isquémico y embolia sistémica excluyendo los eventos aparecidos en los primeros 7 días después de la intervención. Por último, se modificó la variable principal de valoración de la seguridad para incluir tan solo los eventos relacionados con la intervención aparecidos en los primeros 7 días siguientes al implante.

Como se ha mencionado antes, se calculó retrospectivamente la puntuación CHA₂DS₂-VASC. De igual modo, la puntuación HAS-BLED no existía cuando se inició el estudio; sin embargo, con la excepción del INR lábil y la hepatopatía en el caso del CAP, se obtuvieron datos de todos los demás componentes de forma prospectiva. Se calculó retrospectivamente una puntuación HAS-BLED modificada (en el CAP) mediante la asignación de 0 puntos a los 2 elementos no disponibles. Se calculó esta estimación conservadora del riesgo de hemorragia del paciente con el tratamiento de warfarina, en el bien entendido de que este enfoque puede constituir una infravaloración del riesgo de sangrado.

En ambos registros se incluyó a pacientes de un subgrupo de los centros participantes en los ECA asociados, de tal manera que todos los operadores tenían experiencia tanto con el dispositivo como con la intervención. El éxito de la intervención se definió por la inserción y liberación del dispositivo en la OAI.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. La comparación de cada registro con el ensayo clínico asociado a él se facilitó mediante la inclusión de pacientes con los mismos criterios de inclusión/exclusión (excepto el período de blanqueo de antiagregantes plaquetarios de 7 días antes del implante en el CAP2), la realización de la intervención por parte de operadores experimentados, y el empleo de la misma pauta de monitorización y de un seguimiento similar. Se utilizó una estadística descriptiva para presentar los resultados, ya que en los registros no se dispone de un control con tratamiento activo. Para las variables continuas se presenta la media \pm DE, la mediana, el rango y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se indica el número (%) de pacientes que presentaron eventos con las pruebas de X² para evaluar la diferencia entre estudios y las tendencias a lo largo del tiempo. Los valores iniciales de las variables en los diversos estudios se comparan con la prueba de X² o la prueba de t de Student, según proceda. Todos los valores de p son bilaterales y se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, sin aplicar ajustes por multiplicidad de comparaciones. Se llevaron a cabo análisis del tiempo transcurrido hasta el

evento, con una censura para el análisis de todos los sujetos que no presentaron un evento o en los que se perdió el seguimiento en el momento del último seguimiento documentado. Se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la evaluación gráfica de los eventos dependientes del tiempo, y se aplicaron regresiones de Cox con riesgos proporcionales para introducir un ajuste para las diferencias de puntuación de riesgo entre los ensayos.

Con objeto de realizar comparaciones más uniformes de los ensayos, se utilizaron las definiciones más recientes de la variable de valoración de la seguridad del CAP2 para la presentación y el análisis de los datos, ya que eran más discretas y reflejaban las variables de valoración utilizadas en el posterior plan de análisis Watchman NES-Ted SAP (*New Enrollment PoST Approval Surveillance Analysis Plan*) (15), que se basa en un subgrupo del *American College of Cardiology NCDR LAAC Registry*. La mortalidad se identificó a partir de múltiples fuentes, como los certificados de defunción y la correspondencia con las familias. Debido al empleo de múltiples fuentes, con frecuencia no fue posible determinar la causa exacta de la muerte ni siquiera tras un examen de la información disponible. Se utilizó un análisis multivariante para evaluar las relaciones entre los factores iniciales y la mortalidad posterior con el empleo de un modelo de regresión de Cox y un valor de corte de p de 0,05.

Se realizaron varios análisis *post hoc* para caracterizar y contextualizar mejor los resultados.

1. Comparación de los resultados a largo plazo del CAP y el CAP2 con los de sus respectivos ECA previos.
2. Comparación de los eventos aparecidos en el seguimiento con la tasa de eventos esperada en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc en la situación inicial.
3. Trombo relacionado con el dispositivo.
4. Cronología de las tasas de ictus en el seguimiento.
5. Comparación de las tasas de eventos periintervención en el CAP y el CAP2 con las de otro registro amplio contemporáneo: EWOLUTION (*Registry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utilization*).
6. Comparación de las variables de valoración de la eficacia y la seguridad de la intervención en los grupos de tratamiento con el dispositivo del total de los ECA y los registros.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES Y ÉXITO DE LA INTERVENCIÓN. Los pacientes del CAP2 tenían una edad significativamente superior, en especial por la presencia de más pacientes de edad ≥ 75 años ($p = 0,0083$), y tenían valores superiores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc (4,51 frente a 3,88; $p < 0,001$) (tabla 1). En el CAP, tan solo un

4,1% de los pacientes tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1, mientras que esto no ocurría en ningún paciente del CAP2. En cambio, los pacientes del CAP2 tenían valores inferiores de la puntuación HAS-BLED (2,0 frente a 2,30; $p < 0,001$). Hubo también diferencias significativas en el patrón de la fibrilación auricular y en la anatomía auricular, con presencia de lóbulos múltiples de modo menos frecuente en los pacientes del CAP2 (Las comparaciones de los pacientes de los registros con los de su correspondiente ECA se presentan en la tabla 1 *online*.)

Los porcentajes de éxito de la intervención fueron similares en los dos registros: 94,3% en el CAP y 94,3% en el CAP2. Con el empleo de la definición de seguridad de la intervención utilizada en el CAP2 tal como se detalla en el texto anterior, las tasas de eventos en 7 días fueron del 1,2% y 1,4% en el CAP el CAP2, respectivamente. En el CAP2, la perforación cardíaca, el ictus isquémico y la muerte en un plazo de 7 días tras la intervención índice se dieron en un 0,5%, 0,2% y 0,2% de los pacientes, respectivamente, y no hubo ningún caso de embolización del dispositivo, mientras que en el CAP la incidencia de la perforación cardíaca y de la embolización fue del 0,2% en ambos casos, pero no hubo ningún ictus isquémico ni muerte.

En el CAP, en el momento de finalización del estudio, el promedio de seguimiento era de 50,1 meses (C1, mediana, C3: 47,6, 59,9, 61,0 meses, respectivamente), con un seguimiento total de 2293 pacientes-año. El cumplimiento global de las visitas programadas en el protocolo fue del 98%, y completaron el seguimiento total de 5 años el 68% de los pacientes (384 de 566). La incapacidad de obtener un seguimiento completo de 5 años se debió a la mortalidad, que se dio en 101 pacientes (17,8%); el fallo inicial en el implante del dispositivo, que según lo establecido en el protocolo motivó la salida del estudio en el 5,7% de los sujetos (32 de 566); la pérdida del seguimiento en el 5,1% (29 de 566); u otras causas en el 3,5% (20 de 566), lo cual incluía a los pacientes que retiraron su permiso y consentimiento.

Se documentó que fue posible retirar el tratamiento de warfarina en un 95,8% de los pacientes a los 45 días tras haber realizado la ETE obligatoria y haber documentado un cierre de la OAI satisfactorio con el dispositivo. A los 60 meses, el 94,8% de los pacientes continuaban sin tratamiento de warfarina.

En el CAP2, el promedio de seguimiento en el momento de realizar este análisis fue de 50,3 meses (C1, mediana, C3; 37,9, 50,4, 59,7, meses, respectivamente) con un total de 2227 pacientes-año. A los 48 meses, se había completado el seguimiento en el 94,9% de los pacientes esperados, y se habían realizado un 87,4% de las visitas esperadas a los 60 meses. Las razones de la salida del estudio antes de haber completado todas las visitas de seguimiento fueron la muerte en el 21,8% (126 de 578), el fallo en el implante del dispositivo en el 4,8% (28 de

TABLA 1 Características iniciales

	CAP	CAP2	Valor de p (global, bilateral)
Edad, años	73,96 ± 8,27 (566) (44,00, 94,00)	75,28 ± 7,99 (576) (33,00, 94,00)	0,0065
Edad ≥75 años	51,8 (293/566)	59,5 (344/578)	0,0083
Edad >65 años	86,4 (489/566)	91,0 (526/578)	0,0138
Hombres	65,5 (371/566)	60,4 (349/578)	0,0704
Puntuación CHADS ₂ (variable continua)	2,5 ± 1,19 (566) (1,00, 6,00)	2,71 ± 1,07 (576) (1,00, 6,00)	<0,0001
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc (variable continua)	3,88 ± 1,50 (565) (1,00, 9,00)	4,5 ± 1,32 (576) (2,00, 9,00)	<0,0001
ICC	19,1 (108/566)	27,1 (156/576)	0,0013
FEVI	56,51 ± 8,93 (565) (29,00, 82,00)	56,34 ± 9,31 (575) (30,00, 82,00)	0,7571
Hipertensión	89,0 (503/566)	92,5 (533/576)	0,0413
Diabetes	24,9 (141/566)	33,7 (194/576)	0,0011
Antecedentes de AIT/ictus	30,4 (172/566)	29,0 (167/576)	0,9315
Enfermedad vascular	45,1 (255/566)	45,8 (265/578)	0,7872
Antecedentes de EVP	10,4 (59/566)	8,5 (49/578)	0,2603
Antecedentes de EC	42,6 (241/566)	42,6 (246/578)	0,9948
Puntuación HAS-BLED* (variable continua)	2,30 ± 1,08 (564) (0,00, 6,00)	2,00 ± 0,94 (578) (0,00, 5,00)	<0,0001
Antecedentes de tabaquismo	53,2 (301/566)	53,1 (307/578)	0,9821
FA estimulada	0,0 (0/566)	6,2 (36/578)	<0,0001
FA paroxística	42,8 (242/566)	53,5 (309/578)	0,0003
FA permanente	24,0 (136/566)	14,4 (83/578)	<0,0001
FA persistente	30,2 (171/566)	25,6 (148/578)	0,0824
FA desconocida	3,0 (17/566)	0,0 (0/578)	<0,0001
Múltiples lóbulos	54,4 (308/566)	37,9 (218/575)	<0,0001
Longitud de la OAI, mm	29,04 ± 6,15 (551) (13,20, 51,00)	28,94 ± 8,59 (574) (1,70, 90,00)	0,8088
Diámetro de la OAI, mm	21,11 ± 3,40 (551) (10,00, 36,00)	21,02 ± 6,01 (573) (1,40, 81,50)	0,7499

Los valores corresponden a media ± DE, (n) (mínimo, máximo) o % (n/N). *La puntuación es una puntuación HAS-BLED modificada calculada retrospectivamente; 2 componentes (índice normalizado internacional lábil y función hepática) no se recogieron en los ensayos.

FA = fibrilación auricular; EC = enfermedad arterial coronaria; CAP = Continued Access to PROTECT-AF; CAP2 = Continued Access to PREVAIL; CHADS₂ = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, e ictus/accidente isquémico transitorio previos; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, índice normalizado internacional lábil, ancianos, drogas o alcohol; OAI = orejuela auricular izquierda; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; EVP = enfermedad vascular periférica; AIT = accidente isquémico transitorio.

578), la retirada del consentimiento o la retirada del estudio en el 4,2% (24 de 578), la pérdida del seguimiento en el 2,4% (14 de 578), y en el resto de los casos otras causas como la decisión del investigador, la resección quirúrgica de la OAI o los eventos adversos. De manera similar a lo observado en el CAP, el 92,6% de los pacientes del CAP2 pudieron dejar de tomar warfarina a los 45 días, mientras que el 96,9% dejaron de tomarla antes de llegar a los 12 meses.

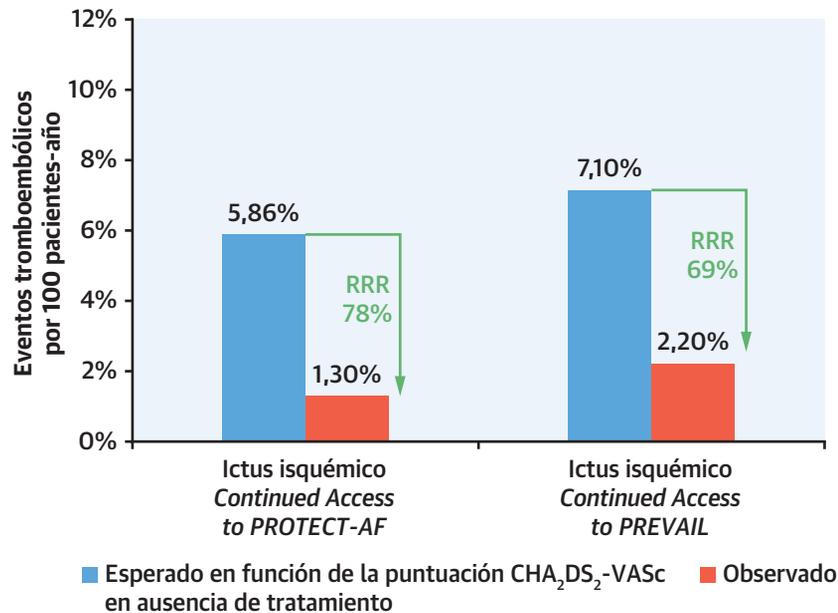
CRITERIO PRINCIPAL DE EFICACIA. Registro CAP. Se produjeron eventos de la variable principal combinada de valoración de la eficacia en 70 pacientes (12,4%), con una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año (70 por 2292,5 pacientes-año; IC del 95%: 2,4 a 3,9 por 100 pacientes-año) (tabla 2). Los eventos que contribuyeron a producir estos resultados de la variable principal de eficacia fueron en su mayor parte de muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 1,69 por 100 pacientes-año (40 por 2363,2 pacientes-año; IC del 95%: 1,2 a 2,3 por 100 pacientes-año), y el total de ictus con una tasa de 1,48 por 100 pacientes-año (34 por 2295,0 pacientes-año; IC del 95%: 1,1 a 2,1 por 100 pacientes-año). El tipo específico

de ictus validado fue diferente, de tal manera que el ictus hemorrágico se produjo con una tasa de 0,1 por 100 pacientes-año en comparación con el ictus isquémico que

TABLA 2 Variable combinada de valoración de la eficacia e información detallada de sus componentes

	CAP		CAP2	
	Tasa por 100 pacientes-año (n eventos/pacientes-año)	IC del 95%	Tasa por 100 pacientes-año (n eventos/pacientes-año)	IC del 95%
Criterio principal de eficacia	3,05 (70/2292,5)	2,4-3,9	4,80 (102/2125,8)	4,0-5,8
Total de ictus	1,48 (34/2296,0)	1,1-2,1	2,25 (48/2131,1)	1,7-2,9
Ictus isquémico	1,30 (30/2300,1)	0,9-1,9	2,20 (47/2135,4)	1,7-2,9
Ictus hemorrágico	0,17 (4/2359,9)	0,06-0,5	0,09 (2/2221,3)	0,0-0,3
Embolia sistémica	0,04 (1/2359,9)	0,01-0,3	0,09 (2/2221,9)	0,0-0,3
Muerte de causa CV o inexplicada	1,69 (40/2363,2)	1,2-2,3	2,92 (65/2227,2)	2,3-3,7
Variable principal de valoración de la seguridad	3,05 (66/2160,9)	2,4-3,9	n. d.	n. d.
Mortalidad por cualquier causa	4,27 (101/2363,0)	3,5-5,2	6,24 (139/2227,2)	5,3-7,3

IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Reducción relativa del ictus isquémico en comparación con las tasas esperadas en función de la puntuación CHA₂DS₂-VASc*

Holmes, Jr., D.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2878-89.

En comparación con la tasa de ictus isquémico predicha en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc, (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo), los pacientes tratados con un cierre de la OAI presentaron reducciones relativas del 78% (4,56 por 100 pacientes-año) y del 69% (4,7 por 100 pacientes-año) en el CAP (*Continued Access to PROTECT-AF*) y el CAP2 (*Continued Access to PREVAIL*), respectivamente. *Efectividad para la reducción del ictus en comparación con la estimada en ausencia de tratamiento para una puntuación CHA₂DS₂-VASc comparable, según los datos de Friberg et al. (24). PROTECT-AF = *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation*; PREVAIL = *Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*; RRR = reducción del riesgo relativo.

tuvo una tasa de 1,30 por 100 pacientes-año. En comparación con las tasas predichas en pacientes no tratados con puntuaciones de riesgo CHA₂DS₂-VASc similares, la tasa observada de ictus isquémico fue de 1,30 en comparación con una tasa esperada de 5,86 por 100 pacientes-año, lo cual corresponde a una reducción relativa del 78% (reducción absoluta de 4,56 por 100 pacientes-año) (**Ilustración central**).

REGISTRO CAP2. Se produjeron eventos de la variable principal combinada de valoración de la eficacia en 102 pacientes (12,4%), con una tasa de 4,80 por 100 pacientes-año (102 por 2125,8 pacientes-año; IC del 95%: 4,0 a 5,8 por 100 pacientes-año). Como en el CAP, los eventos que contribuyeron a producir esta tasa de eventos fueron en su mayor parte de muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 2,90 por 100 pacientes-año (65 por 2227,2 pacientes-año; IC del 95%: 2,3 a 3,7 por 100 pacientes-año), seguida del ictus isquémico con una tasa de 2,20 por 100 pacientes-año (47 por 2135,4 pacientes-año; IC del 95%: 1,7 a 2,9 por 100 pacientes-año) (**tabla 2**). La segunda variable principal de valoración de la eficacia consistente en el ictus isquémico y la embolia

sistémica tras la intervención fue de 2,20 por 100 pacientes-año. Al igual que en el CAP, el ictus hemorrágico validado fue notablemente inferior, con una tasa de 0,09 por 100 pacientes-año (2 por 2221,3 pacientes-año; IC del 95%: 0 a 0,3 por 100 pacientes-año) y según las puntuaciones de riesgo de la CHA₂DS₂-VASc, la tasa esperada del 7,1% fue superior a la tasa observada de ictus isquémico de 2,20 por 100 pacientes-año, con una reducción relativa del 69% (reducción absoluta de 4,70 por 100 pacientes-año) (**Ilustración central**).

En el análisis de regresión de Cox, los factores iniciales asociados a la mortalidad fueron la edad (variable continua), la edad (tanto ≥75 años como >65 años), la puntuación CHA₂DS₂-VASc (variable continua), la concentración sérica inicial de creatinina, la fracción de eyección ventricular izquierda, la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad renal, los antecedentes de enfermedad vascular, la presión arterial diastólica, los antecedentes de enfermedad vascular periférica, los antecedentes de enfermedad arterial coronaria, los antecedentes de hemorragia gastrointestinal (GI), el índice de masa corporal, la puntuación HAS-BLED (variable continua), la diabetes, la hemorragia mayor previa o la predisposición a la hemo-

TABLA 3 Variable principal de valoración de la seguridad (registro CAP solamente)

Tipo de evento	Número de eventos (% de sujetos)
Hemorragia gastrointestinal	33 (5,8)
Derrame pericárdico con taponamiento cardíaco	7 (1,2)
Otros relacionados con el estudio	5 (0,9)
Hemorragia grave que requiere transfusión	4 (0,7)
Ictus-hemorrágico	4 (0,7)
Ictus-isquémico	2 (0,5)
Pseudoaneurisma	2 (0,4)
Taquiarritmia ventricular	2 (0,4)
Hemorragia prolongada debida a laceración	1 (0,2)
Sangrado rectal	1 (0,2)
Embolización del dispositivo	1 (0,2)
Perforación cardíaca	1 (0,2)
Hemorragia craneal	1 (0,2)
Anemia que requiere transfusión	1 (0,2)

CAP = Continued Access to PROTECT-AF.

rragia, la fibrilación auricular (FA) paroxística, los antecedentes de enfermedad vascular carotídea y la FA permanente (aplicando un modelo de Cox univariante y un valor de corte de p de 0,05).

EVENTOS DE LA VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD. Registro CAP. Se identificaron eventos de la variable principal de valoración de la seguridad en 66 sujetos, lo cual correspondía a una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 2,4 a 3,9 pacientes-año) (tabla 3). El evento más frecuente fue la hemorragia GI (46 de 578, 8,1%), que en 33 casos (5,8%) se consideró el evento principal de valoración de la seguridad. Aproximadamente la mitad de las 33 hemorragias GI se produjeron en los primeros 45 días (9) y en los primeros 6 meses (7), mientras los sujetos recibían tratamiento con warfarina o con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Como se ha mencionado anteriormente, en el CAP2 no hubo una variable de valoración predefinida similar. Las tasas de trombos relacionados con el dispositivo (TRD) fueron similares (tabla 4). En el CAP, 14 sujetos presentaron 21 eventos de trombos en el dispositivo durante el ensayo, que en la mayoría de los casos se observaron en la ETE realizada a los 12 meses. De estos sujetos, 2 sufrieron eventos de ictus posteriores, en 1 caso con identificación del trombo en un plazo de 6 meses respecto al ictus. En el CAP2, 25 pacientes presentaron un TRD. Cuatro (4) de estos pacientes sufrieron 5 ictus isquémicos; 3 de los 4 TRD se produjeron en un plazo de 3 meses tras el implante, y en 1 paciente se identificó un TRD en 3 visitas distintas (1, 3 y 5 años después del implante).

RELACIÓN ENTRE LOS ECA DE ORIGEN Y LOS REGISTROS. Los datos del registro para la variable principal de

valoración de la eficacia y para la mortalidad de causa CV se presentaron gráficamente mediante curvas de Kaplan-Meier de los grupos tratados con el dispositivo y se presentan de forma superpuesta a las curvas del correspondiente ECA para facilitar la interpretación en su contexto (PREVAIL/CAP2: figura 1A y 1B; PROTECT-AF/CAP: figura 2A y 2B). Los valores de p de la prueba de orden logarítmico (log-rank) no muestran ninguna diferencia significativa en los eventos al considerar cada registro y su correspondiente ECA. Sin embargo, hubo diferencias significativas en las características demográficas iniciales de los pacientes de las poblaciones de los 2 estudios (PROTECT-AF/CAP y PREVAIL/CAP2) (tabla 1), aunque ello era previsible debido a los cambios en los criterios de inclusión/exclusión que se diseñaron para reclutar a pacientes de riesgo más alto. Se llevaron a cabo análisis adicionales para comparar la variable principal de valoración de la eficacia en los 4 estudios (figura 3). Las comparaciones sin ajustar de la variable principal de valoración de la eficacia mostraron diferencias significativas entre los ensayos (hazard ratio: 1,48; IC del 95%: 1,0 a 2,1; p = 0,036), pero tras el ajuste respecto a la puntuación CHA₂D₂-VASc, las diferencias de resultados dejaban de ser significativas (hazard ratio: 1,23; IC del 95%: 0,85 a 1,79, p = 0,27).

DISCUSIÓN

Después de cada ECA del dispositivo, se realizaron 2 registros secuenciales emparejados con esos ECA (CAP y CAP2) con el objetivo de obtener datos de seguridad y eficacia, mientras la autorización del dispositivo estaba siendo examinada por la FDA. En esos 2 registros se incluyó a 566 y 578 pacientes, respectivamente, lo cual representa un número de pacientes con el dispositivo superior en cada estudio al de los incluidos en los ECA, y el seguimiento realizado fue el más prolongado presentado hasta la fecha. Los principales resultados de estos 2 registros son los siguientes.

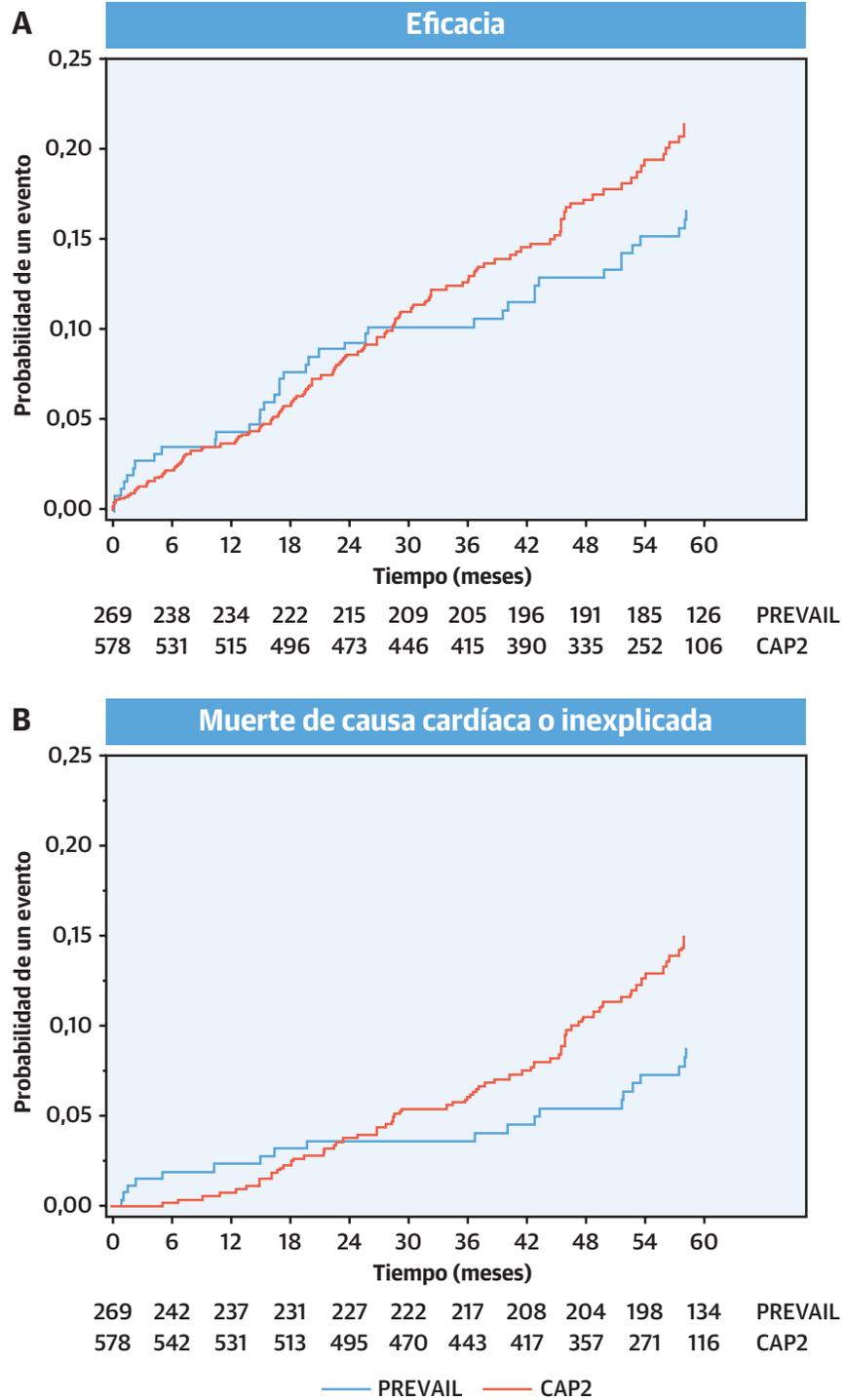
1. En comparación con la del ECA correspondiente, la población de pacientes del registro tenía un riesgo superior de eventos adversos, con comorbilidades más graves y amplias.

TABLA 4 Trombo en el dispositivo

	CAP (n = 534)	CAP2 (n = 545)
Sujetos con trombo	14 (2,6)	21 (3,9)
Eventos de trombo	21	25
Aparición de ictus isquémico	2	4
Aparición de evento adverso grave	10	6
Tasa de ictus relacionados con un trombo en el dispositivo (por 100 pacientes-año)	0,1	0,2

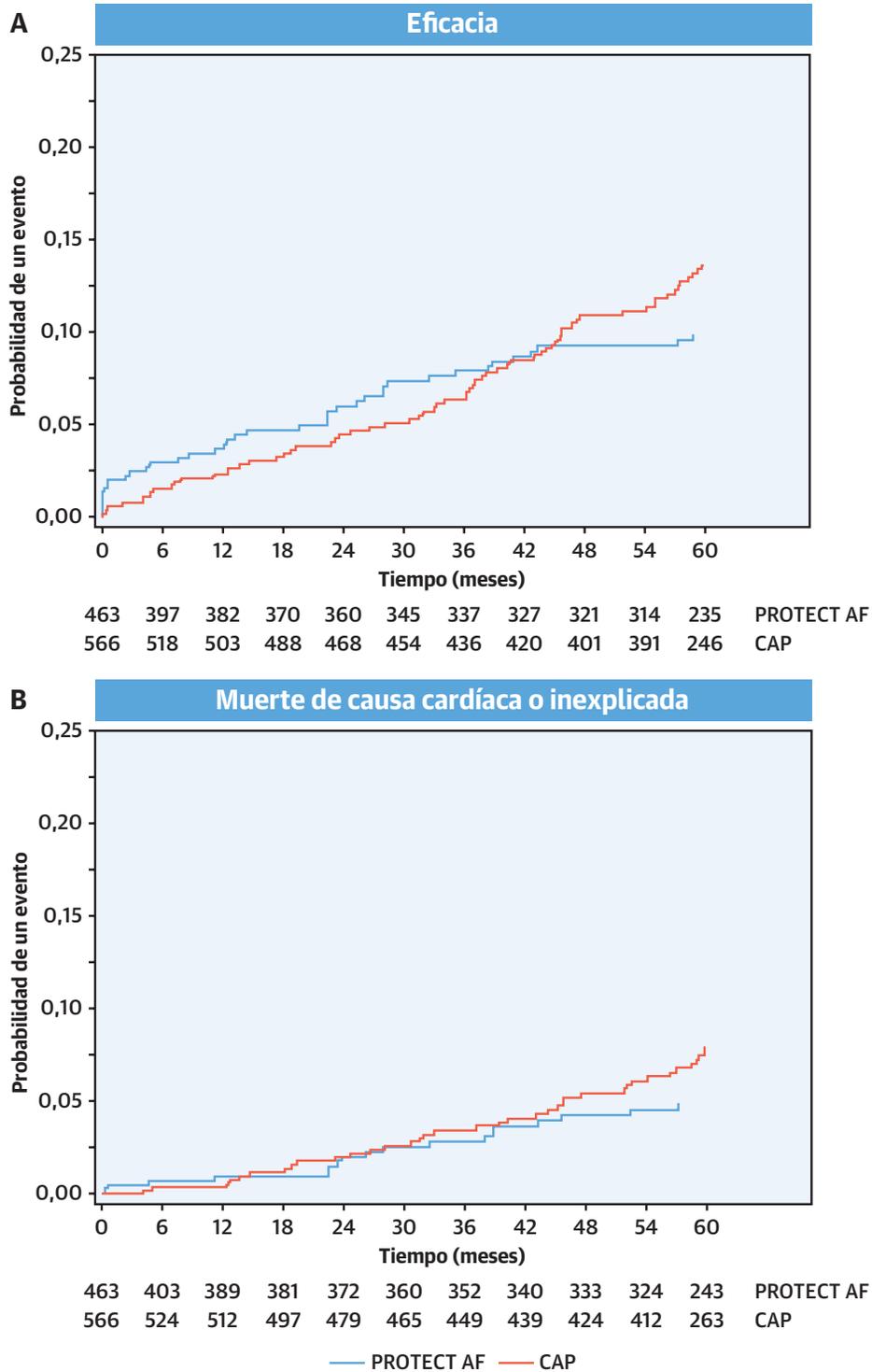
Los valores corresponden a n (%) o n, salvo que se indique lo contrario.
Abreviaturas como en la tabla 1.

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración de la eficacia y la mortalidad cardiovascular en los estudios PREVAIL/CAP2



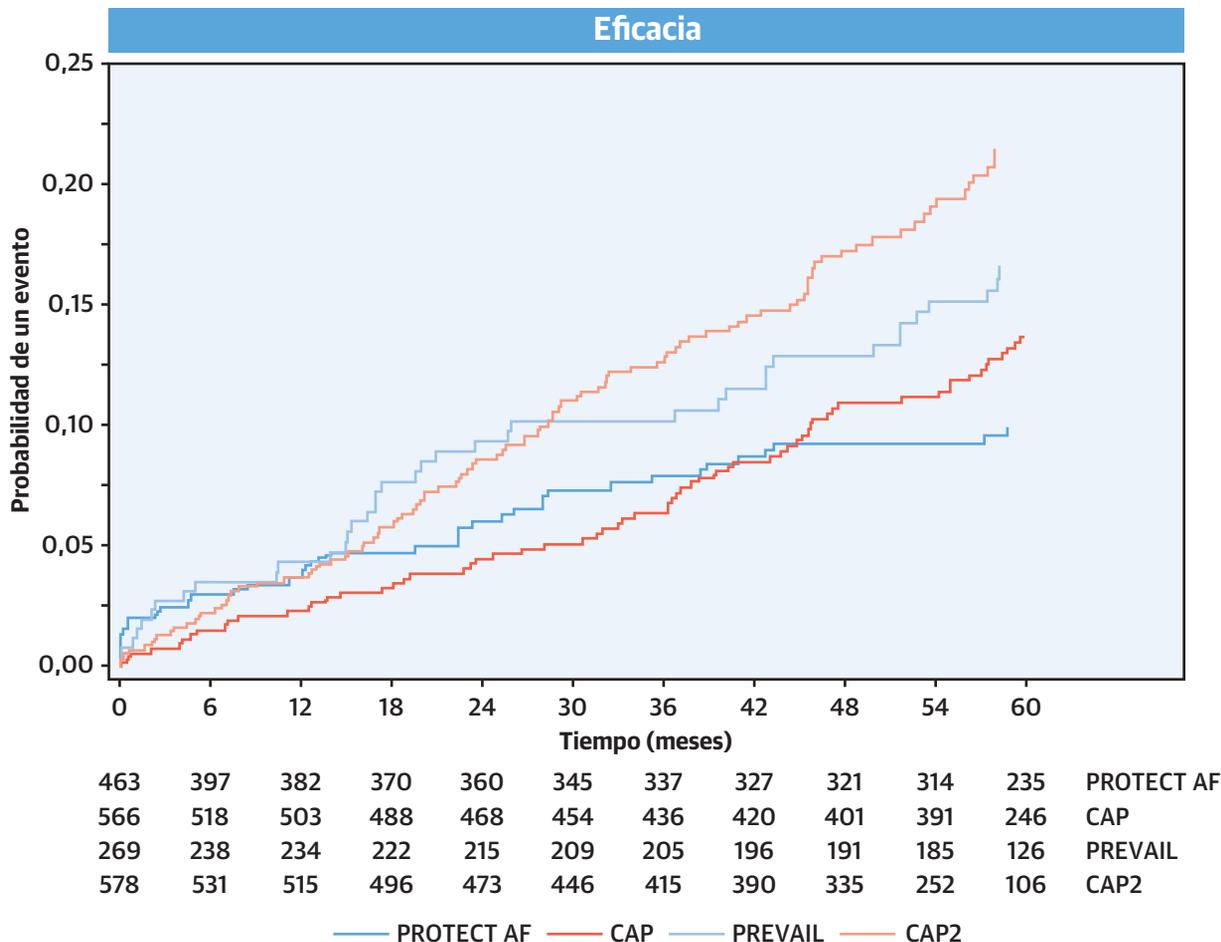
Las gráficas de Kaplan-Meier de los grupos de tratamiento con el dispositivo comparan los resultados del ensayo PREVAIL (*WATCHMAN LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*) con los del registro CAP2 (*Continued Access to PREVAIL*). No hay una diferencia estadísticamente significativa en la variable de valoración combinada de la eficacia (A) (valor de p en la prueba de orden logarítmico = 0,20). Las diferencias significativas en la mortalidad de causa cardíaca o inexplicada (B) (p = 0,032) pueden estar relacionadas con diferencias en las características iniciales.

FIGURA 2 Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración de la eficacia y la mortalidad cardiovascular en los estudios PROTECT-AF/CAP



Las gráficas de Kaplan-Meier de los grupos de tratamiento con el dispositivo comparan los resultados del ensayo PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) con las del registro CAP (*Continued Access to PROTECT-AF*) en cuanto a (A) la variable principal de valoración combinada de la eficacia o (B) la muerte de causa cardíaca o inexplicada. Ninguna de las dos variables de valoración mostró una diferencia significativa ($p = 0,19$ y $p = 0,12$, respectivamente) en cuanto a la eficacia en relación con la muerte de causa cardíaca o inexplicada.

FIGURA 3 Curvas de Kaplan-Meier de la variable principal de valoración de la eficacia en todos los estudios



Las comparaciones sin ajustar de las curvas de Kaplan-Meier de la combinación de eventos de la variable principal de valoración de la eficacia en los grupos de tratamiento con el dispositivo de los dos ensayos controlados y aleatorizados y sus respectivos registros documentaron que el PREVAIL/CAP2 presentó peores resultados que los del PROTECT/CAP. Al introducir un ajuste para las diferencias en las características de los pacientes, las diferencias no fueron significativas ($p = 0,27$). Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

- Los porcentajes de éxito de la intervención fueron excelentes, y las complicaciones en este grupo de pacientes de mayor riesgo fueron inferiores a las observadas en los respectivos ECA.
- Durante el seguimiento de 1 año, hubo un porcentaje elevado de pacientes, aproximadamente un 95%, en los que se pudo retirar de forma segura la anticoagulación.
- La tasa de ictus hemorrágicos es la más baja publicada, con 0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y 0,09 por 100 pacientes-año en el CAP2. La tasa de ictus isquémicos fue también muy baja, de 1,30 por 100 pacientes-año y 2,20 por 100 pacientes-año, respectivamente.
- En comparación con la tasa de ictus isquémico predicha en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc, los pacientes tratados con un cierre de

la OAI presentaron reducciones relativas del 78% (4,56 por 100 pacientes-año) y del 69% (4,90 por 100 pacientes-año) en el CAP y el CAP2, respectivamente.

- Tras una media de 48,8 meses en los 1144 pacientes, de los cuales un 57,2% tenía una edad ≥ 75 años en la situación inicial, la mortalidad (por cualquier causa) fue del 20,8% de los pacientes.

Cada vez se dispone de más información sobre la interrelación entre la FA, el aumento de la incidencia de ictus y el avance de la edad, de tal manera que la FA se asocia a un incremento de 5 veces en el riesgo de ictus (16-18). También hay una apreciación creciente de las complejidades de una prevención óptima del ictus. Teniendo en cuenta el hecho de que con la FANV, la fisiopatología del ictus ha sido la OAI como origen del trombo en aproxima-

damente un 90% de los casos, el interés se ha centrado en mitigar este aspecto (3). Si bien la anticoagulación ha constituido la asistencia estándar, dados sus problemas de aplicación en la práctica clínica, ya sea por diversas contraindicaciones relativas o absolutas o por las tasas de falta de cumplimiento de los pacientes de un 50% a 60% al llegar a los 1,5 a 2,0 años, se está utilizando de manera creciente un tratamiento local mediante el cierre de la OAI (6,17- 20). Aunque existen 2 ECA y múltiples registros (1), el cierre de la OAI continúa teniendo una indicación de clase IIb en la guía de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología, así como en la guía de 2019 del *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society*, lo cual indica que puede considerarse la conveniencia de su uso en pacientes con un aumento del riesgo de ictus y que presentan contraindicaciones para una anticoagulación a largo plazo (nivel de evidencia: B-NR) (18). Este campo continúa ampliándose, con múltiples dispositivos disponibles a nivel mundial, pero en los Estados Unidos tan solo se ha autorizado el dispositivo Watchman. Son necesarios datos a más largo plazo tanto sobre la seguridad como sobre la eficacia, basados en registros así como en los nuevos ECA actuales.

Al comparar los registros con los ECA de los que proceden, los pacientes tenían una edad ligeramente superior y un riesgo de ictus significativamente más alto. Aunque la diferencia no alcanzaba significación estadística, los pacientes de los registros tenían más ictus previos y un menor tratamiento previo con warfarina en comparación con los pacientes de los correspondientes estudios aleatorizados. Ello no es de extrañar, ya que el riesgo que supone la inclusión en la aleatorización puede haber disuadido a pacientes de participar en el estudio si se encontraban en la parte del espectro de riesgo que hacía que fueran malos candidatos para una anticoagulación a largo plazo. Además, dado que todos los operadores de los registros habían adquirido experiencia en la realización de los implantes en los ECA, las tasas de complicaciones graves fueron <1,5%, lo cual es coherente con las tasas de un 1,5% observadas tras la autorización. Estas bajas tasas de complicaciones relacionadas con la intervención respaldan en mayor medida la viabilidad del tratamiento, ya que los eventos adversos en la intervención se dan con una tasa inferior a la del riesgo de ictus subyacente, que es la cuestión en la que se centra el tratamiento. Las tasas de ictus comparables a las de los pacientes aleatorizados, a pesar del aumento de los riesgos subyacentes, subraya nuevamente el posible beneficio del tratamiento de cierre de la OAI en estos pacientes.

Aunque la información del producto de Estados Unidos exige que los pacientes sean aptos para un tratamiento de anticoagulación oral de corta duración para su aplicación durante la cicatrización tras la intervención, no deja de ser razonable la hipótesis de que los pacientes

de los registros puedan haber tenido contraindicaciones relativas para una anticoagulación a largo plazo. Tal vez podría encontrarse una población de sujetos más similar en el registro europeo EWOLUTION de 1020 pacientes tratados en la práctica clínica habitual, en el que la mediana de seguimiento es de 2 años (2). Se consideró que la mayoría de los pacientes tenían una contraindicación relativa o absoluta para la anticoagulación y los pacientes fueron tratados habitualmente con diversas pautas de medicación antiagregante plaquetaria. Sin embargo, al comparar las características iniciales de los registros con las del registro EWOLUTION, se apreciaron varias semejanzas. Los pacientes eran de edades similares, y también eran similares los perfiles de riesgo indicados por la puntuación CHA₂DS₂-VASc: los pacientes del EWOLUTION y del CAP2 tenían un valor de 4,5, pero los pacientes del registro CAP presentaban un valor ligeramente inferior de 3,88. Hubo diferencias de mortalidad entre los diversos estudios. A los 2 años, la tasa de mortalidad de Kaplan-Meier del registro EWOLUTION fue del 16,4%, mientras que en el CAP y el CAP2 se obtuvieron tasas de Kaplan-Meier en el mismo punto temporal de valoración del 7,2% y el 7,6%, respectivamente. La diferencia en las tasas de mortalidad puede estar relacionada en parte con diferencias en las características iniciales de los pacientes (por ejemplo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc) y con diferencias fundamentales en otras características de los pacientes (por ejemplo, en un 73% de los pacientes del estudio EWOLUTION había contraindicaciones para la anticoagulación) y con el hecho de que en los registros de Estados Unidos se excluyera a los pacientes con una esperanza de vida <2 años. En el registro EWOLUTION, aunque no se presentan datos detallados específicos del proceso de determinación de la causa de la muerte, se indica que las causas de muerte más frecuentes fueron de carácter no cardiovascular. La diferencia entre el CAP y el CAP2 puede estar en relación con el mayor riesgo indicado por la puntuación CHA₂DS₂-VASc en la situación inicial.

En los registros CAP y CAP2, se utilizó una variable de valoración principal combinada de la eficacia, formada por el ictus, la embolia sistémica y la muerte de causa CV o inexplicada. Este criterio de valoración se observó en un 12,4% de los pacientes del CAP, con una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año, que era superior a la observada en el grupo de tratamiento con el dispositivo del ensayo PROTECT-AF, que fue de 2,24 por 100 pacientes-año. El evento de valoración más frecuente fue la muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 1,69 por 100 pacientes-año en el CAP, a diferencia del ensayo PROTECT, en el que el evento más frecuente fue el ictus, con una tasa de 1,46 por 100 pacientes-año. En el CAP2, la tasa de la variable principal de valoración combinada de la eficacia fue de 4,80 por 100 pacientes-año, en comparación

con la de 3,65 por 100 pacientes-año del ensayo PREVAIL, y el evento más frecuente fue la muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 2,92 por 100 pacientes-año en el CAP2 en comparación con la observada para el mismo parámetro en el ensayo PREVAIL de 1,88 por 100 pacientes-año.

El ictus, como integrante de la variable combinada de valoración de la eficacia fue bajo en los dos registros. En el CAP, el total de ictus fue de 1,48 por 100 pacientes-año. El tipo específico de ictus validado fue diferente, de tal manera que el ictus hemorrágico se produjo con una tasa de 0,17 por 100 pacientes-año en comparación con el ictus isquémico que tuvo una tasa de 1,30 por 100 pacientes-año; ambas cifras fueron inferiores a las tasas observadas en el grupo de tratamiento con el dispositivo en el ensayo PROTECT-AF (0,16 y 1,34 por 100 pacientes-año, respectivamente). De forma análoga, en el CAP2, los ictus hemorrágicos validados fueron muy poco frecuentes, con una tasa de 0,090 por 100 pacientes-año, y los ictus isquémicos se dieron con una tasa de 2,20 por 100 pacientes-año. El ictus isquémico en el grupo de tratamiento con el dispositivo en el ensayo PREVAIL fue menos frecuente, con una tasa de 1,67 por 100 pacientes-año, y el ictus hemorrágico fue ligeramente superior, con una tasa de 0,18 por 100 pacientes-año. A pesar de las ligeras diferencias en las tasas, las reducciones del ictus fueron uniformes con el tratamiento con el dispositivo en los 4 ensayos, y mostraron mejoras significativas respecto a las tasas esperadas en pacientes de riesgo similar no tratados.

Dado que en los registros no hay grupos de control con tratamiento activo para realizar una comparación, se calcularon las tasas observadas frente a las esperadas con el empleo de tasas imputadas basadas en las puntuaciones de riesgo. Con una tasa de ictus isquémicos de 1,3 por 100 pacientes-año en el registro EWOLUTION, hubo una reducción del riesgo relativo (RRR) del 83% respecto al valor esperado (de 7,2% a 1,3%). Esta magnitud de la reducción es coherente con la de registro CAP, en el que un análisis similar documentó una RRR del 78% entre el riesgo esperado y el observado (de 5,86% a 1,30%), mientras que en el CAP2 se observó una RRR del 69% entre el riesgo esperado y el observado (de 7,10% a 2,20%). El resultado más notable ha sido la reducción de los ictus hemorrágicos hasta el nivel más bajo descrito, con una tasa de 0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y de 0,09 en el CAP2.

El TRD ha sido un motivo de preocupación creciente (21-23). En la fase inicial del desarrollo de estos registros no se había resaltado el problema de la formación de trombos en el dispositivo. La etiología continúa sin estar clara, pero se cree que tiene relación o bien con el fallo de la endotelización de la superficie o bien con el

punto de la clavija del conector. Dadas las diferencias existentes en las estrategias antitrombóticas/anticoagulantes, no está claro si puede haber una diferencia entre los 3 estudios diferentes. En el EWOLUTION, la incidencia fue del 4,1%, mientras que en el CAP y el CAP2, fue del 2,6% y 3,9%, respectivamente. No se ha explorado por completo la importancia clínica de esta cuestión. Dadas las diferencias existentes en las pautas de tratamiento y las estrategias de vigilancia, el momento concreto de aparición y la frecuencia de los TRD continúan sin estar claras y requerirán un mayor estudio en ensayos clínicos prospectivos bien diseñados. Sin embargo, una vez identificado un TRD, está indicado el empleo de una vigilancia más frecuente con exploraciones de diagnóstico por la imagen.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los registros con un solo grupo de tratamiento carecen de grupos de control con un emparejamiento preciso con los que pueda realizarse una comparación de los eventos evaluados como resultados. Hemos intentado encontrar ensayos similares para verificar la coherencia de los resultados en el CAP y el CAP2, pero los resultados deben interpretarse como propios de su contexto e indicativos de tendencias cuando se evalúa la eficacia del tratamiento. Además, hemos intentado controlar los sesgos entre los registros y sus correspondientes ECA, pero es posible que haya otros factores que contribuyan a producir las diferencias de resultados (como la muerte) aparte de las puntuaciones de riesgo que puedan ser más sutiles que las captadas en los datos iniciales. Por último, la falta de información sobre la causa de la muerte impide estudiar con mayor profundidad los resultados de mortalidad obtenidos.

CONCLUSIONES

Los datos finales a 5 y 4 años presentados por los registros CAP y CAP2 se suman a la creciente información que indica que el tratamiento local con el cierre de la OAI es una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación a largo plazo en los pacientes con FANV que presenten un aumento del riesgo de ictus. Los datos actuales documentan la tasa de ictus hemorrágico más baja descrita en esta población.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Erin Hynes de BSC por su verificación de calidad de todos los valores numéricos presentados en el manuscrito.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. David R. Holmes, Jr., Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: holmes.david@mayo.edu. Twitter: @MayoClinicCV.

PERSPECTIVAS

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

El implante percutáneo del dispositivo de oclusión de la OAI puede aportar un beneficio en algunos pacientes con FA al eliminar la necesidad de una anticoagulación de por vida. Los resultados observados en los registros clínicos durante un seguimiento de 5 años después del implante del dispositivo documentan una eficacia sostenida, con tasas de ictus isquémico y hemorrágico muy bajas.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios otros estudios para definir estrategias antitrombóticas óptimas tras la intervención y para comparar los resultados de la oclusión de la OAI con el tratamiento anticoagulante oral con objetivos específicos en los pacientes con FA.

BIBLIOGRAFÍA

- Holmes DR Jr., Alkhouli M, Reddy V. Left atrial appendage occlusion for the unmet clinical needs of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2019;94: 864-74.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating real-world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the Watchman left atrial appendage closure technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006841.
- Alkhouli M, Noseworthy PA, Rihal CS, Holmes DR Jr. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a stakeholder perspective. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2790-801.
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003074.
- Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737-46.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.
- Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;14:1302-8.
- Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention* 2018;14:e590-7.
- Nielsen-Kudsk JE, Johnsen SP, Wester P, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention* 2017;13:371-8.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2964-75.
- Holmes DR Jr., Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
- Varosy P, Masoudi F, Reisman M, Shipley R, Stein K, Ellenbogen K. Procedural Safety of WATCHMAN implantation: The US Nested Post Approval Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;11 Suppl: A320.
- Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, Alvi M, Holmes DR. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2018;4:618-25.
- Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: a population study. *Stroke* 2015;46:3488-93.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Revista española de cardiología (English ed)* 2017;70:50.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568-76.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:55-62.
- Pracon R, Bangalore S, Dzielska Z, et al. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005997.
- Kubo S, Mizutani Y, Meemook K, Nakajima Y, Hussaini A, Kar S. Incidence, characteristics, and clinical course of device-related thrombus after Watchman left atrial appendage occlusion device implantation in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1380-6.
- Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1528-36.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.

PALABRAS CLAVE orejuela auricular, fibrilación auricular, cierre de OAI, FANV, ictus, Watchman

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión de este artículo online.

COMENTARIO EDITORIAL

El sinuoso camino de la evidencia científica en el cierre percutáneo de la orejuela izquierda



Bruno García del Blanco

Bruno García del Blanco, ^{a,b} Gerard Martí Aguasca, ^{a,b} Armando Pérez de Prado^c

EL SINUOSO CAMINO DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA

Los estudios de prueba de concepto son los que a un buen científico deberían agradarle por su naturaleza: aprobar o desechar una idea. Sin embargo, en el mundo concreto de los dispositivos de cardiología intervencionista, al igual que en otras áreas, los estudios más determinantes son los que buscan demostrar el beneficio clínico que pueden aportar a la población estudiada. No es tan sencillo como parece demostrar beneficio neto de las nuevas conductas terapéuticas. Por un lado, sabemos que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los que nos permiten corroborar si un nuevo tratamiento con un dispositivo es superior, o al menos no inferior, al ya establecido. Pero éstos están encorsetados en estrictos criterios de selección de la población a estudiar y adolecen entonces de representatividad en su aplicación. Por otro lado, se llevan a cabo registros observacionales cuyo reclutamiento es más laxo y su población más representativa de la práctica. Estos estudios nos permiten valorar el resultado de los tratamientos sin compararlos entre sí en contextos clínicos más ajustados a la realidad diaria. La naturaleza de su metodología a menudo abre nuevas preguntas y dudas sobre la consistencia de sus resultados. Nada es perfecto.

En el tratamiento preventivo de los accidentes cerebrales vasculares (AVC) en la fibrilación auricular no valvular (FANV), la aparición de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) y el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CieOI) nos deberían hacer suponer que esta última década ha sido prolífica en ECA con estos dos nuevos protagonistas. Pues bien, esto solo ha sido cierto con los ACOD y sus múltiples ECA comparándolos con ACO antiVitK. Mientras, el camino del CieOI, teniendo en cuenta la población potencial a la que podría aplicarse, diríamos que ha sido por ahora sinuoso con sólo dos ECA.

Para empezar, la oclusión o escisión de la orejuela izquierda (OI) en su modalidad quirúrgica fue adoptada hace ya muchos años a sabiendas que este apéndice era un foco potencial muy importante de trombos con alto riesgo embolígeno en pacientes en fibrilación auricular (FA) o con alto riesgo de desarrollarla. Es complejo y difícil saber qué proporción de las embolias provienen de la OI (1) pero sí sabemos lo raro que son otras localizaciones en AI (2), por consiguiente la exclusión de ésta podría ser suficiente. La práctica quirúrgica lo adoptó, a pesar que distintas técnicas de sutura, uso de clips o, incluso, escisión, no demostraron tasas de eficacia en la eliminación de este "nido de trombosis" superiores al 50% (3). El balance riesgo-beneficio potencial de una pequeña variación en la técnica quirúrgica, aún sin estudios de eficacia probablemente lo justifican. Pero: ¿en qué pacientes? ¿podemos suspender el tratamiento anticoagulante? La gran ventaja de prevenir las embolias de otro origen no nos la puede proporcionar ni la escisión de la OI ni el CieOI.

Cuando nos adentramos en el cuerpo de evidencia que respalda las guías (4,5) solemos encontrarnos con ECA. Pues bien, en el caso del CieOI los dos únicos estudios (PREVAIL y PROTECT AF) que compararon el CieOI se realizaron en poblaciones que pudiesen seguir tratamiento anticoagulante anti VitK (ACO) de larga duración con estrictos criterios de inclusión/exclusión como por ejemplo la ausencia de ecocontraste espontáneo en OI (6,7). Si nos detenemos a reflexionar, quizás los pacientes con FANV ya anticoagulados no es la población objetivo del cierre percutáneo CieOI, y en cambio sí la población diana de los ACOD. Podría tratarse de un exceso de ambición en un intento de desbancar la ACO en la FANV, los nuevos fármacos anticoagulantes, los ACODs, hacían su aparición con mejor perfil de seguridad (8,9). El resultado de estos dos grandes RCT, sin ser equivalentes, demostraron en un análisis combinado (10) que el dispositivo Watchman de primera generación se asoció con menor

^a Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, Barcelona, Spain, ^b CIBER de enfermedades cardiovasculares, (CIBER-CV CB 16/11/00479). Spain, ^c Hospital Universitario de León, León, Spain.

sangrado en el seguimiento comparado con ACO y menor mortalidad a 5 años aunque con una tendencia no significativa a sufrir más accidentes cerebrales isquémicos. Además, las complicaciones asociadas al implante del dispositivo (sangrado, taponamiento, embolización o trombosis asociada al mismo), ocurrieron en un bajo porcentaje de pacientes, haciendo el global de alguna forma equivalente al resultado clínico con la ACO, que por cierto resultó mejor de lo previsto quizás porque en el seno de un estudio controlado el cumplimiento terapéutico siempre es mejor. A pesar de esta evidencia son llamativas las diferencias en la aprobación de estos dispositivos desde la clásicamente estricta FDA que exige que sean pacientes que pueden seguir tratamiento con ACO y la misma en Centros Medicare y Medicaid en EEUU que lo aprueban para pacientes que no pueden mantener tratamiento ACO a largo plazo.

Si disponemos de escasa evidencia de ECA lógicamente debemos buscar las respuestas en los registros. Podemos cuestionarnos si los registros con seguimientos clínicos a largo plazo secuenciales, como los presentados en este mismo número (11), con los mismos criterios de selección que sus respectivos ECA previos, son útiles. Dicha selección nos aleja de la práctica clínica habitual pero sus resultados nos aportan nuevo conocimiento analizados en profundidad. Por un lado vemos que el perfil de los pacientes reclutados es peor. Aunque entre ambos registros hay diferencias basales, en general ambos reclutaron poblaciones de mayor riesgo de AVC/embolia y sangrado que sus respectivos ECA y sin embargo el éxito en el implante y tasa de complicaciones derivadas de éste fueron menores. Por consiguiente, nos confirman el perfil de seguridad de estos dispositivos en centros no exclusivos (permitían incorporar nuevos operadores y centros sin experiencia previa) y en pacientes de mayor riesgo. Es importante destacar que en estos dos registros, con un seguimiento suma de 4,520 PY en paciente-años (PY) se detecta la incidencia más baja de AVC hemorrágico (0.17 por 100 paciente - año en CAP y 0.09 por 100 paciente-año en CAP2) y que las tasas totales de AVC fueron menores que las calculadas con el CHA2DS2-VASc score (reducción del 78% reducción en CAP, reducción del 69% en CAP2). El perfil de seguridad es de capital importancia en un procedimiento que se realiza de forma electiva con intención profiláctica. Nos parece relevante que si comparamos las curvas en el seguimiento a 5 años de los registros secuenciales (CAP y CAP2) en CieOI (11) las curvas de eventos se separan muy levemente respecto a sus ECA (12) a pesar de tratarse de pacientes mayores y con mayor riesgo para el objetivo primario. La gran limitación de estos registros es que tampoco incluyen al grupo de pacientes que se consideran la población diana ideal de esta terapia: pacientes con contraindicación para anticoagulación. Por protocolo

los 2 ECA y sus dos registros exigen 45 días de tratamiento con ACO anti Vit K con AAS, hasta 6 meses con doble antiagregación y AAS de por vida, estrategia contraindicada en los pacientes de alto riesgo hemorrágico.

Para responder esta cuestión contamos con otros registros que incluyen pautas de tratamiento antitrombótico variadas y menos agresivas al tratarse de pacientes con alto riesgo hemorrágico (13,14,15,16). En la mayoría de estos registros el score HAS-BLED de riesgo hemorrágico es cercano a 4 (muy elevado) y se usan dispositivos de CieOI diferentes. Los registros EWOLUTION (13) y NCDR (14) (éste con más de 38.000 pacientes y 495 centros) incluyeron la población de la "práctica clínica real": pacientes que por sus antecedentes con contraindicación a los ACO (por sangrados previos clínicamente relevantes - 38,7 % en Ewolution, 69,4% en NCDR) y con regímenes antitrombóticos menos agresivos (en Ewolution sólo un 27% de los pacientes recibieron ACO al alta tras el CieOI). Los parámetros de eficacia no se ven comprometidos en estos registros. Además, consolidan que el CieOI se trata de un procedimiento seguro con tasa hospitalaria de complicaciones graves muy bajas (2,16% en NCDR) y que se mantiene a pesar de la curva de aprendizaje en nuevos operadores y aún más relevante, en centros de bajo volumen (< 20 casos/año).

Dos estudios en fase de reclutamiento: ASAP-TOO (NCT02928497), que comparan el CieOI con dispositivo Watchman en pacientes en FA con contraindicación para anticoagulación y STROKE-CLOSE (NCT02830152), que compara el dispositivo Amplatzer Amulet con tratamiento médico en pacientes en FA con antecedentes de hemorragia intracraneal, aportarán más datos sobre el papel del CieOI en pacientes con contraindicaciones para ACO. Población potencialmente más favorecida al no tener tratamiento alternativo razonable.

No debemos olvidar que los tratamientos anticoagulantes son crónicos y tanto el grado de cumplimiento, como en algunos la ventana terapéutica, se ven potencialmente afectados por múltiples factores (17).

Y dado que los ACOD tienen mejor perfil de seguridad que los anti Vit K es pertinente, que aunque algo tarde, comparemos sus resultados frente al CieOI en la prevención embólica en la FANV. El estudio PRAGUE-17 (NCT02426944) se presentó recientemente en una sesión científica internacional (18). Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo de no inferioridad, que incluyó pacientes en FA con alto riesgo de sangrado (CHA2DS2-VASc 4.7 ± 1.5 , HAS-BLED 3.0 ± 0.9) comparando el CieOI (Amulet, Abbott Inc., o Watchman/Watchman FLX, Boston Scientific) con ACODs (apixaban 95.5%;). Sus resultados demostraron no inferioridad del CieOI respecto a ACODs, en un seguimiento a largo plazo (20.8 ± 10.8 meses). Aunque no disponemos a día de hoy de otros ECA que lo corroboren (en marcha CHAMPION-AF y CA-

TALYST NCT04226547), si sabemos por los registros, que el CieOI en estos pacientes tiene una tasa de éxito elevada, es seguro y eficaz a 5 años.

En el CieOI hemos superado una década larga sin nuevos estudios aleatorizados para hallar algunas respuestas en los registros. Y éstos, aunque no permiten responder contundentemente a las cuestiones básicas: ¿mejor que ACOs?, ¿mejores en contraindicaciones relativas a la ACO?, ¿seguros en pacientes que no pueden recibir ACO?, si nos ayudan en la selección correcta de la población diana además de confirmar y monitorizar la seguridad de una técnica percutánea profiláctica. En

ocasiones los caminos, aunque sinuosos, también logran llevarnos a buen destino, suele ser cuestión de tiempo. Y dado que finalizamos hablando de tiempo será interesante ver el potencial beneficio del CieOI en un horizonte temporal de 10 años por ejemplo, ¿por qué no?

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Bruno García del Blanco, MD. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. Interventional Cardiology Unit. Passeig Vall d'Hebron No. 119-129. 08035 Barcelona, Spain. Phone: +34- 93 274 61 55. Fax: +34- 93 274 60 00

BIBLIOGRAFIA

- García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, Peralta J, García-Rojas I, Bermejo J, Moreno M, Silva J. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1253-8. PubMed PMID: 14522491.
- Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M, Geyer A, De Sensi F and Limbruno U. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15:e225-e230.
- Squiers JJ, Edgerton JR. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(5):1642. Published 2018 Feb 28. doi:10.4022/jafib.1642.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM and Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron-Esquivas G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL and Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-2962.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, Committee PAS and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312:1988-98.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR, Jr., Prevail and Investigators PA. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2964-2975.
- Boersma, L. V., Ince, H., Kische, S., Pokushalov, E., Schmitz, T., Schmidt, B., Gori, T., Meincke, F., Protopopov, A. V., Betts, T., Mazzone, P., Foley, D., Grygier, M., Sievert, H., De Potter, T., Vireca, E., Stein, K., & Bergmann, M. W. (2019). Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation-Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(4), 1-13.
- James V. Freeman, Paul Varosy, Matthew J. Price, David Slotwiner, Fred M. Kusumoto, Chidambaram Rammohan, Clifford J. Kavinsky, Zoltan G. Turi, The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *JACC*
- Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park JW, Tarantini G, Cruz-Gonzalez I, Geist V, Della Bella P, Colombo A, Zeus T, Omran H, Piorowski C, Lund J, Tondo C, Hildick-Smith D. Left atrial appendage occlusion with the AMP-LATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *Euro Intervention* 2017;13:867-876.
- Lopez-Minguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, De Gama Ribeiro V, Ruiz-Salmeron R, Arzamendi-Aizpurua D, Costa M, Gutierrez-Garcia H, Fernandez-Diaz JA, Martin-Yuste V, Rama-Merchan JC, Moreno-Gomez R, Benedicto-Buendia A, Iniguez-Romo A. Long-term event reduction after left atrial appendage closure. Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:449-455.
- Osmanic P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus non-vitamin K anticoagulants in high risk patients with atrial fibrillation: the PRAGUE-17 trial. Paper presented at: European Society of Cardiology Congress; September 2, 2019; Paris, France.
- Yao, X., Abraham, N. S., Caleb Alexander, G., Crown, W., Montori, V. M., Sangaralingham, L. R., Gersh, B. J., Shah, N. D., & Noseworthy, P. A. (2016). Effect of Adherence to Oral Anticoagulation Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(2), 1-12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente



Revisión de actualización de JACC

Juan Guido Chiabrando, MD,^{a,b,*} Aldo Bonaventura, MD,^{a,c,*} Alessandra Vecchié, MD,^{a,c} George F. Wohlford, PHARM.D,^d Adolfo G. Mauro, PH.D,^a Jennifer H. Jordan, PH.D,^{a,e} John D. Grizzard, MD,^f Fabrizio Montecucco, MD, PH.D,^{c,g} Daniel Horacio Berrocal, MD, PH.D,^b Antonio Brucato, MD,^h Massimo Imazio, MD,ⁱ Antonio Abbate, MD, PH.D^a

RESUMEN

La pericarditis es la inflamación de las capas pericárdicas como consecuencia de diversos estímulos que desencadenan una respuesta inmunitaria estereotipada, y se caracteriza por dolor torácico asociado a menudo con alteraciones electrocardiográficas peculiares, y se acompaña a veces de un derrame pericárdico. La pericarditis aguda suele ser autolimitada y no pone en peligro la vida del paciente; no obstante, puede causar una discapacidad importante a corto plazo, puede complicarse con un derrame pericárdico grande o un taponamiento, y comporta un riesgo significativo de recidiva. Los fármacos antiinflamatorios constituyen la piedra angular del tratamiento de la pericarditis. Sin embargo, los tratamientos antiinflamatorios difieren unos de otros tanto en su efectividad como en su perfil de efectos secundarios. El objetivo de esta revisión es resumir el tratamiento actualizado de la pericarditis aguda y la pericarditis recurrente. (J Am Coll Cardiol 2020;75:76-92) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

La pericarditis es la inflamación de las capas pericárdicas y constituye la forma más frecuente de enfermedad del pericardio (1). Puede asociarse a un derrame pericárdico que puede conducir a un deterioro del llenado cardiaco (taponamiento). La enfermedad puede darse de forma aislada o como manifestación cardiaca de un trastorno sistémico (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias o autoinflamatorias). La pericarditis puede deberse a causas infecciosas o no

infecciosas, aunque con frecuencia es idiopática (2,3). La forma de presentación clínica de la pericarditis puede mostrar diferencias sustanciales en la cronología de la presentación inicial, los síntomas y el pronóstico. El objetivo de esta revisión es resumir las principales actualizaciones relativas a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente y de las complicaciones asociadas a ella, como el taponamiento cardiaco y la pericarditis constrictiva.



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

Del ^aVCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^bDepartment of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^cFirst Clinic of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Génova, Italia; ^dVCU School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^eDepartment of Biomedical Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^fDepartment of Radiology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^gIRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova-Italian Cardiovascular Network, Génova, Italia; ^hDepartment of Biomedical and Clinical Sciences "Sacco," University of Milano, Ospedale Fatebenefratelli, Milán, Italia; y el ⁱUniversity Cardiology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turín, Italia. *Los Drs. Chiabrando y Bonaventura contribuyeron por igual en este trabajo. Los Drs. Brucato e Imazio han recibido apoyo para investigación y han actuado como asesores de Swedish Orphan Biovitrum y Acarbia. El Dr. Abbate ha recibido apoyo para investigación y ha sido asesor de Swedish Orphan Biovitrum, Kiniksa y Olatec. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de julio de 2019; original revisado recibido el 4 de noviembre de 2019, aceptado el 5 de noviembre de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****PCR** = proteína C reactiva**PEC** = pericarditis exudativa-constrictiva**VSG** = velocidad de sedimentación globular**VI** = ventrículo/ventricular izquierdo**AINE** = fármaco antiinflamatorio no esteroideo**DEFINICIONES**

La pericarditis puede clasificarse como aguda, incesante, recurrente o crónica (**tabla 1**). La pericarditis aguda se ve complicada por recidivas en un 20% a 30% de los casos, y hasta un 50% de los pacientes con un episodio de recidiva de pericarditis presentan luego otras recidivas (4).

PERICARDITIS AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA. No existen datos epidemiológicos exactos sobre la pericarditis aguda. Se describió una incidencia de 27,7 casos por 100.000 personas-año en un área urbana del Norte de Italia, con una miocarditis concomitante en alrededor del 15% de los casos (5). Se diagnostica una pericarditis aguda en un 0,2% del total de ingresos hospitalarios de causa cardiovascular y este trastorno es responsable de un 5% de los ingresos en servicios de urgencias por dolor torácico en Norteamérica y Europa Occidental (6-9).

ETIOLOGÍA. En los países desarrollados se supone que los virus son los agentes etiológicos de mayor prevalencia, ya que un episodio agudo de pericarditis va precedido a menudo de un síndrome gastrointestinal o pseudogripal (10,11). De hecho, se ha observado un aumento de la incidencia de pericarditis aguda durante el invierno (12). Maisch *et al.* (13) señalaron que tan solo un 14% de los casos son de origen infeccioso, ya sea vírico o bacteriano, y que *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, el parvovirus B19 y el virus de Epstein-Barr son los gérmenes más prevalentes. En un estudio prospectivo llevado a cabo en Francia, no se proporcionó un diagnóstico etiológico en el 55% de los casos, pero una quinta parte de los casos de pericarditis se clasificaron como síndrome post-traumatismo cardíaco (14). Esta última etiología está aumentando progresivamente en los países desarrollados como consecuencia del aumento en el número de intervenciones cardíacas realizadas, como las de cirugía cardíaca (en especial la cirugía de bypass arterial coronario), implante de marcapasos, ablación con radiofrecuencia, implante percutáneo de válvula aórtica y, excepcionalmente, intervenciones coronarias percutáneas (15-17). Otras causas específicas a tener en cuenta son las enfermedades autoinmunitarias, el hipotiroidismo (tanto de causa autoinmunitaria como postoperatorio) y el cáncer, ya sea en forma de metástasis de un cáncer primario (tumores de pulmón y de mama y linfomas) o como consecuencia de la radioterapia aplicada por cánceres torácicos (18-20). Recientemente se ha descrito una pericarditis asociada a un inhibidor del punto de control inmunitario en un pequeño número de pacientes (21). Debe prestarse

PUNTOS CLAVE

- La pericarditis es la enfermedad más frecuente del pericardio. En general es un trastorno autolimitado pero puede comportar un riesgo importante de complicaciones agudas y de recidivas.
- Un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado de la pericarditis aguda pueden reducir el riesgo de complicaciones agudas y recidivas.
- Nuevos tratamientos, como los antagonistas del receptor de la IL-1, muestran resultados prometedores en pacientes con pericarditis recurrente/refractaria.
- Serán necesarios nuevos estudios para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la pericarditis y aportar nuevos tratamientos dirigidos.

especial atención a este trastorno dada su gravedad y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

En los países en desarrollo, la tuberculosis es la causa más frecuente de pericarditis aguda (22). La incidencia de la pericarditis tuberculosa ha venido aumentando aún en mayor medida en las últimas décadas como consecuencia de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (22,23).

A pesar de los numerosos intentos de identificar una causa precisa, la mayor parte de los casos se clasifican como "idiopáticos", aun cuando este término refleja realmente una incapacidad de establecer una etiología específica (3). De hecho, muchos casos se consideran de origen vírico no diagnosticados o relacionados con una respuesta inmunitaria a un virus o a otros patógenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Diagnóstico. Según lo indicado por la guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología (1), es necesario que se cumplan como mínimo 2 de 4 criterios para el diagnóstico de la pericarditis aguda: 1) dolor torácico; 2) roce pericárdico; 3) alteraciones en el electrocardiograma (ECG); y 4) derrame pericárdico de nueva aparición o agravamiento del ya existente. La elevación de los marcadores inflamatorios (es decir, elevación de la proteína C reactiva [PCR], la velocidad de sedimentación globular [VSG] y el recuento de leucocitos) y los signos de inflamación pericárdica en una exploración de diagnóstico por la imagen (tomografía computarizada [TAC] o cardioponencia magnética [CRM]) pueden ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (1).

TABLA 1 Definiciones de la pericarditis según la cronología de la forma de presentación

	Definición
Aguda	Evento de una duración <4 a 6 semanas
Incesante	Evento de una duración >4 a 6 semanas sin remisión
Recurrente	Aparición de nuevos signos y síntomas de inflamación pericárdica después de un intervalo asintomático de 4 a 6 semanas
Crónica	Pericarditis de una duración >3 meses

Dolor torácico. El dolor torácico punzante de inicio rápido es el síntoma cardinal de la pericarditis aguda. Aunque el dolor pericárdico puede ser también sordo o pulsátil, en muchos casos el dolor mejora al sentarse e inclinarse hacia delante. De igual modo, el dolor tiene una clara relación con la inspiración respiratoria, la tos y, a veces, el hipo. También es frecuente el dolor que irradia al borde del trapecio (24).

Exploración física. Los pacientes con pericarditis aguda muestran a menudo un aspecto ansioso o de discomfort, y pueden presentar una taquicardia sinusal o febrícula. Puede auscultarse un roce pericárdico en el borde esternal izquierdo con el paciente inclinado hacia adelante o apoyado sobre los codos y las rodillas, que es causado por el roce entre las 2 capas pericárdicas inflamadas.

Cuando hay una enfermedad sistémica asociada a la pericarditis, pueden haber manifestaciones no cardíacas de esas enfermedades en la evaluación clínica (es decir, pérdida de peso, sudores nocturnos, erupción, artritis).

Electrocardiograma. Las alteraciones del ECG son consecuencia de la inflamación del epicardio y el miocardio adyacente, ya que el pericardio parietal es eléctricamente silente. Se observan alteraciones secuenciales en tan solo alrededor de un 60% de los pacientes, tal como se resume

en la **figura 1** (25). La depresión del segmento PR con elevación del segmento ST es bastante específica de la pericarditis, pero hasta un 40% de los pacientes presentan cambios atípicos y no diagnósticos. Las modificaciones observadas en el ECG pueden ser difusas o localizadas, y es posible que el único signo sea la depresión del PR.

Biomarcadores. En la actualidad no hay ningún biomarcador específico para la pericarditis. Como mínimo un 30% de los pacientes con pericarditis presentan un cierto grado de elevación de la troponina I o T específica cardíaca, lo cual confirma la afectación concomitante del miocardio subepicárdico (26,27). La pericarditis con miocarditis asociada se define como miopericarditis. En este caso, los pacientes presentan una elevación de la troponina I o T o signos de afectación del miocardio en la CRM, sin que aparezcan nuevas anomalías focales o difusas de la función del ventrículo izquierdo (VI) (1). Se utiliza el término de perimiocarditis para describir el síndrome de inflamación miopericárdica en el que los signos de afectación del miocardio se asocian a una depresión focal o difusa del movimiento de la pared del VI de nueva aparición o un empeoramiento de la ya existente (1). A diferencia de lo que ocurre con el síndrome coronario agudo, la elevación de la troponina I o T no es un marcador pronóstico negativo en la miopericarditis o perimiocarditis (27).

Los marcadores inflamatorios (recuento leucocitario, VSG y PCR) están elevados en hasta un 80% de los casos, pero dichos marcadores no son sensibles ni específicos para la pericarditis aguda. Sin embargo, la PCR de alta sensibilidad identifica a los pacientes con un riesgo superior de recidivas (28).

Diagnóstico por la imagen. Las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardíacas son parte integrante del

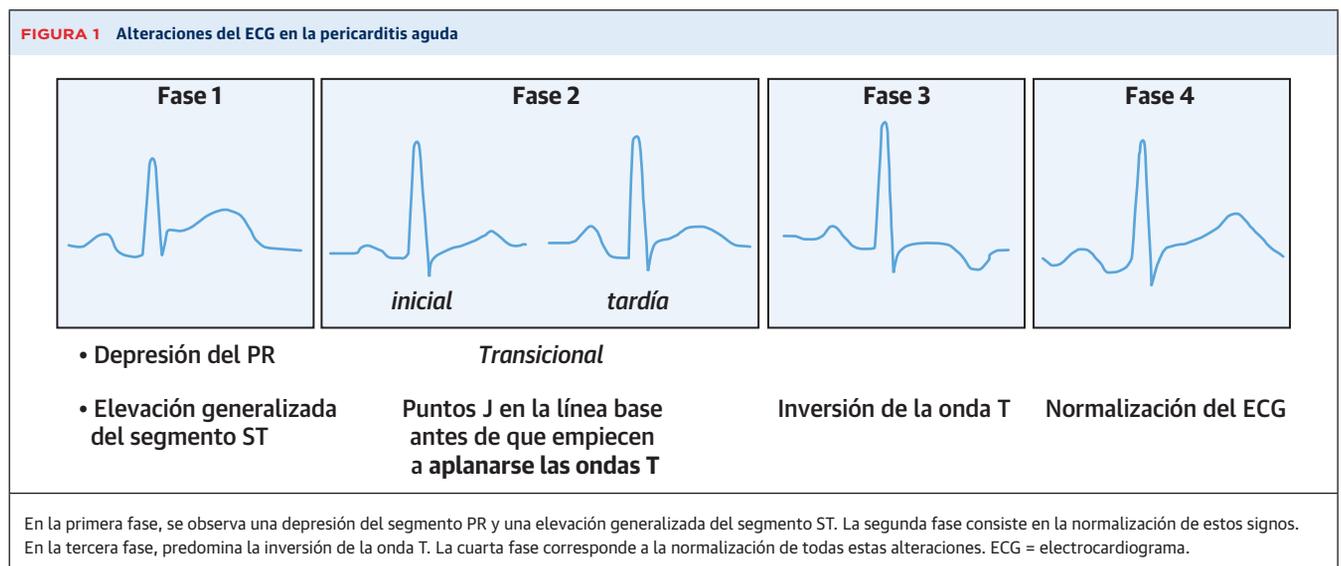
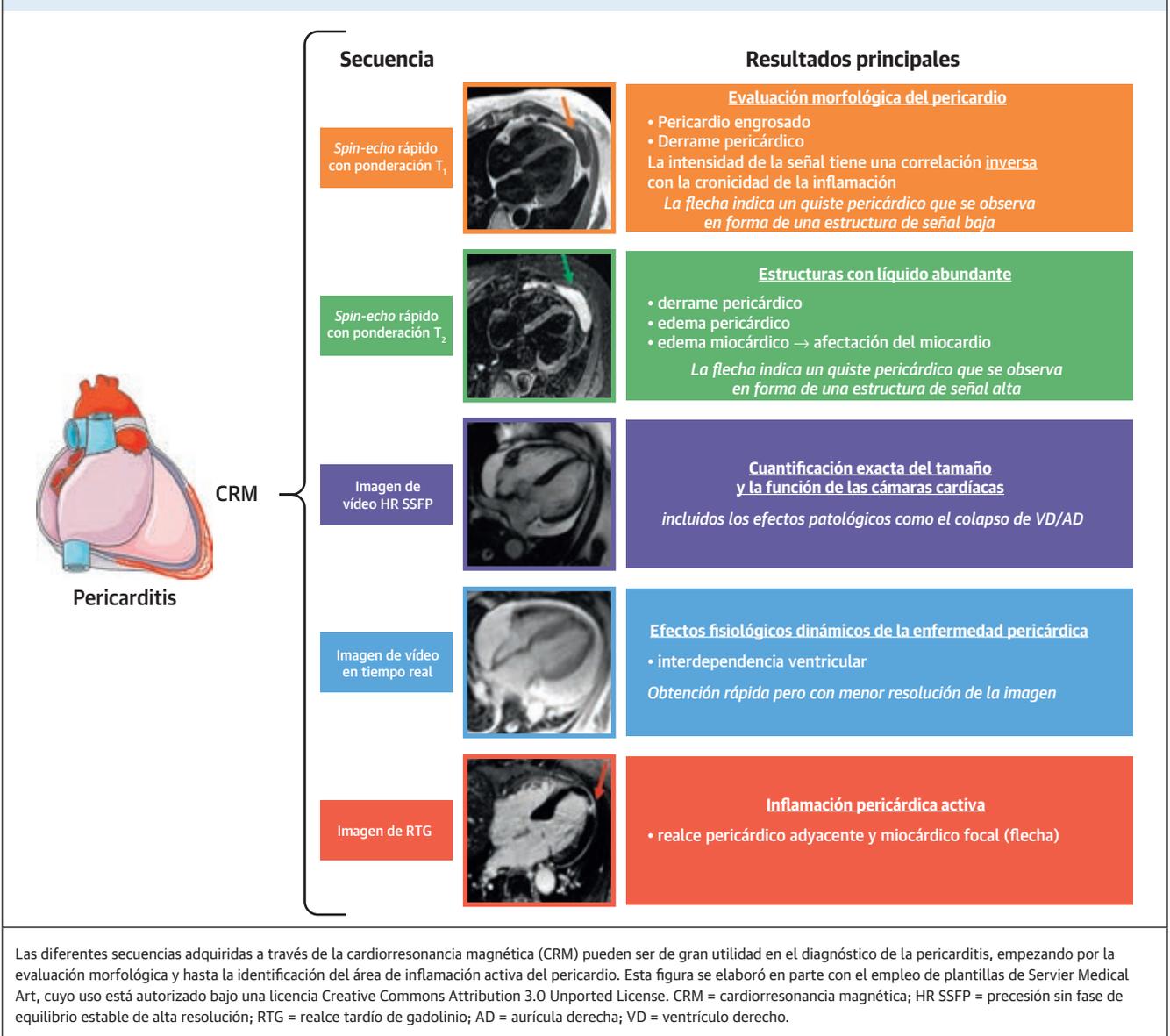


FIGURA 2 Signos principales en la CRM en pacientes con pericarditis

proceso de diagnóstico y estadiaje de la pericarditis (29,30), tal como se indica en el documento de posicionamiento de la *European Association of Cardiovascular Imaging* sobre las exploraciones de imagen de modalidades múltiples en la enfermedad pericárdica (31) y en las recomendaciones clínicas para las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardiovasculares de modalidades múltiples en pacientes con enfermedad pericárdica de la *American Society of Echocardiography* (32).

La ecocardiografía es la primera y a menudo la única exploración de imagen necesaria en los pacientes con pericarditis aguda. Aunque es normal en el 40% de los casos, esta exploración es esencial para identificar las complicaciones como el taponamiento o la pericarditis constrictiva

ya, y podría ser útil para el seguimiento de la evolución del derrame pericárdico a lo largo del tiempo y de la respuesta al tratamiento médico (32). Además, la ecocardiografía permite realizar una cuantificación indirecta del derrame pericárdico, que se describe de forma semicuantitativa en función del tamaño del espacio sin ecos existente entre las capas pericárdicas al final de la diástole: trivial (solamente se observa en la sístole), pequeño (<10 mm), moderado (10 a 20 mm), grande (21 a 25 mm) y muy grande (>25 mm) (32). La presencia de un líquido pericárdico en cantidad elevada podría identificar a los pacientes con pericarditis aguda que presentan un mayor riesgo de complicaciones (18). Además, la ecocardiografía puede resultar útil para proporcionar una evaluación en

TABLA 2 Diagnóstico diferencial de la pericarditis aguda

Diagnóstico	Forma de presentación clínica	Signos del ECG	Ecocardiografía	Coronariografía	CRM	Biomarcadores
Síndrome de Takotsubo	Dolor torácico, disnea, síncope, arritmias, muerte súbita cardíaca. Generalmente en mujeres ancianas como consecuencia de un evento emocional o del ejercicio.	Elevación del segmento ST, inversión de la onda T, prolongación del segmento QTc.	Hipocinesia/acinesia apical, medioventricular o focal.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	Edema ventricular transmural en las áreas de disfunción ventricular; anomalías regionales del movimiento de la pared según los patrones anatómicos. Ausencia de RTG.	BNP notablemente elevado, leve aumento de las concentraciones de troponina I/T.
Infarto de miocardio	Dolor torácico, disnea, arritmias, muerte súbita cardíaca.	Elevación del segmento ST, depresión del segmento ST y/o inversión de la onda T.	Anomalías regionales del movimiento de la pared según la distribución arterial coronaria epicárdica.	Enfermedad coronaria con ruptura aguda de placa, formación de trombo y disección coronaria.	Edema subendocárdico o transmural en lugares de anomalía del movimiento de la pared. Anomalías regionales del movimiento de la pared según la distribución arterial coronaria epicárdica. RTG brillante habitualmente subendocárdico o transmural en una distribución arterial coronaria epicárdica.	Elevación significativa de las concentraciones de troponina I/T. Aumento leve del BNP.
Miocarditis	Dolor torácico, disnea, insuficiencia cardíaca aguda, muerte súbita cardíaca. Generalmente en poblaciones jóvenes o de mediana edad, precedido a menudo de una infección de vías respiratorias altas o una enteritis.	Cambios inespecíficos del segmento ST y la onda T (suele observarse una elevación difusa del segmento ST en la miopericarditis/perimiocarditis).	Disfunción sistólica global (a veces regional o segmentaria). Puede haber también afectación del pericardio.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	Edema subepicárdico basal y lateral. Disfunción generalmente global salvo que el RTG/edema regional sea grave. A menudo hay un RTG de baja intensidad o brillante con una distribución no coronaria subepicárdica o medioventricular "moteada" focal.	Elevación significativa de las concentraciones de troponina I/T. Aumento leve del BNP.
Pericarditis aguda	Dolor torácico, con cambios según la posición (peor al inclinarse hacia atrás), roce pericárdico, derrame pericárdico.	Depresión del segmento PR, elevación cóncava del segmento ST, inversión de la onda T.	Derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, fisiología constrictiva.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	RTG del pericardio. En las imágenes de vídeo puede observarse una fisiología constrictiva. Generalmente está ausente el edema y RTG del miocardio.	A veces, elevación leve de la troponina I/T. Concentraciones de BNP generalmente normales.

BNP = péptido natriurético cerebral; EC = enfermedad coronaria; CRM = cardi resonancia magnética; RTG = realce tardío de gadolinio; QTc = intervalo QT corregido.

tiempo real cuando se realiza un drenaje pericárdico en el contexto de un derrame pericárdico grave o un taponamiento cardíaco. También puede ser de utilidad para la determinación de la disfunción ventricular concomitante que puede sugerir un componente de miocarditis (33). Los pacientes que presentan una afectación del miocardio tienen un *strain* (deformación) longitudinal y circular inferior en las 3 capas del miocardio y a nivel basal, medioventricular y apical. El giro (*twist*) del VI es también inferior al de los sujetos normales, debido a la menor rotación apical (34). Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar la ecocardiografía transtorácica cuando la ecocardiografía transtorácica proporcione resultados subóptimos. Las limitaciones de la ecocardiografía son la detección de derrames loculados o la presencia de un coágulo, así como la dificultad de obtener una caracterización y cuantificación precisas de la cantidad de

líquido pericárdico (32). Sin embargo, el uso de la ecocardiografía tridimensional puede facilitar la identificación y caracterización de los derrames loculados.

La CRM es una exploración diagnóstica complementaria en los pacientes con pericarditis (30) y resulta de especial utilidad cuando las imágenes ecocardiográficas son ambiguas o en casos de sospecha de una afectación del miocardio (35). La CRM proporciona información tanto morfológica como hemodinámica. Las características del pericardio que se evalúan a través de la CRM se detallan en la **figura 2**, junto con imágenes de casos ilustrativos. El realce tardío de gadolinio (RTG) puede aportar una información exacta sobre la presencia y la gravedad de la inflamación del pericardio, con una sensibilidad de casi un 94% (36). El RTG es inexistente o mínima en condiciones fisiológicas, ya que el pericardio normal no está vascularizado, mientras que la pericardi-

tis aguda se asocia a una neovascularización. Tiene interés señalar que se ha observado una correlación entre el RTG y los marcadores histológicos de la inflamación y la neovascularización (37). La medición del RTG puede ser útil para identificar a sujetos que tienen un riesgo elevado de sufrir complicaciones, ya que los pacientes con múltiples recidivas y un mayor RTG presentan una tasa de remisión clínica inferior (38). La modulación del tratamiento según el grado de inflamación es otra aplicación intrigante de la evaluación del RTG junto con la reducción de la PCR. Puede realizarse una CRM en caso de duda o en los pacientes con recidivas múltiples con objeto de reducir la incidencia de recidivas y la administración de fármacos, en especial los corticoesteroides (39). En un estudio reciente realizado en pacientes con pericarditis recurrente, se ha señalado que el engrosamiento del pericardio observado mediante la CRM realizada en un plazo de 4 semanas desde el inicio de los síntomas predice los resultados clínicos adversos de manera independiente de los niveles de PCR, mientras que el RTG se asoció a un riesgo inferior (40). Sin embargo, no se sabe si el hecho de repetir la CRM después del tratamiento aporta o no un valor pronóstico adicional.

La evaluación combinada de la inflamación pericárdica con el RTG y del edema pericárdico en secuencias con ponderación T_2 permite determinar el estadio de la inflamación. Un RTG prominente con un aumento de la señal en las secuencias con ponderación T_2 se asocia a la inflamación aguda, mientras que la ausencia de una señal en T_2 elevada corresponde a la fase crónica. Un aumento del RTG con una señal en T_2 normal sugiere una fase subaguda de la inflamación, caracterizada por la resolución del edema (41).

La CRM puede definir la eventual presencia y grado de una afectación miocárdica con RTG miocárdico. La CRM desempeña también un papel en la evaluación de pacientes estables en los que se sospecha una fisiopatología constrictiva y signos ecocardiográficos no concluyentes, mientras que se desaconseja su uso en caso de que haya un deterioro hemodinámico (31).

La CRM no está exenta de limitaciones: el coste y la disponibilidad pueden limitar su empleo, y es necesario que haya un ritmo cardiaco estable, así como aguantar la respiración, para que la calidad de la imagen diagnóstica sea suficientemente buena. Por último, aunque el uso de la CRM a 1,5 T en pacientes portadores de marcapasos/desfibriladores está aumentando, el empleo de gadolinio está contraindicado en caso de insuficiencia renal avanzada (41,42).

El TAC tiene la ventaja de un tiempo de adquisición breve y de una resolución espacial muy alta. Tras la administración de un contraste intravenoso, puede observarse una captación en el pericardio engrosado en caso de sospecha de pericarditis o infiltración tumoral (32). Es

especialmente sensible para la identificación de la calcificación pericárdica y puede permitir una caracterización inicial del líquido pericárdico mejor de lo que se consigue con la ecocardiografía. Lamentablemente, el pericardio tan solo puede visualizarse de forma clara en las zonas en las que está rodeado de grasa y no inmediatamente adyacentes al miocardio. Otra limitación es la imposibilidad de realizar una evaluación hemodinámica en tiempo real con el empleo de maniobras respiratorias para verificar la interdependencia ventricular.

Diagnóstico diferencial y tratamiento. Durante la evaluación de un dolor torácico, deben descartarse otros diagnósticos distintos de la pericarditis (**tabla 2**). La presencia de fiebre ($>38^\circ\text{C}$), un inicio subagudo, un derrame pericárdico grande (>20 mm en la ecocardiografía), un taponamiento cardiaco y la falta de respuesta al tratamiento antiinflamatorio al cabo de 1 semana de tratamiento (11,28) se asocian a un peor pronóstico. Los pacientes en los que se dan estas características, así como los que presentan un aumento del riesgo de taponamiento y constricción deben ser hospitalizados (18). Otros factores predictivos menores para un peor pronóstico son la inmunosupresión, los traumatismos y la anti-coagulación oral (8,18).

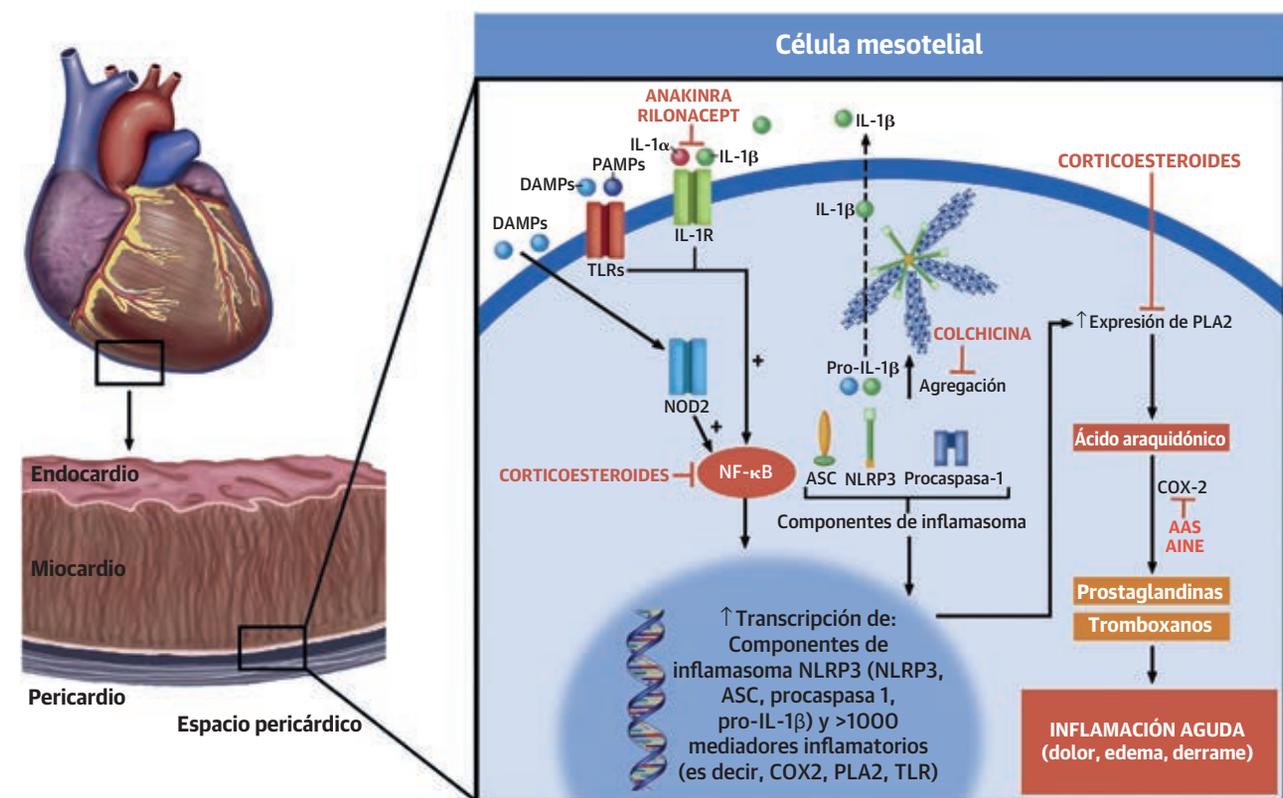
TRATAMIENTO. El tratamiento antiinflamatorio es la piedra angular en la pericarditis aguda (**Ilustración central**). En la **figura 3** describimos los algoritmos de tratamiento para la pericarditis aguda y recurrente, así como para sus complicaciones (es decir, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se recomiendan en función de la experiencia clínica, aun cuando no hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado su eficacia en la pericarditis aguda.

Durante un episodio agudo, la dosis recomendada de ibuprofeno oral es de 600 a 800 mg cada 8 h. También puede utilizarse indometacina oral a una dosis de 50 mg cada 8 h (1,54). Puede usarse asimismo ketorolaco como alternativa en los pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral o que presentan un dolor intenso; no obstante, su uso debe limitarse a un máximo de 5 días (43). Se prefiere el empleo de ácido acetilsalicílico en dosis de 750 a 1000 mg 3 veces al día en los pacientes que presentan una enfermedad coronaria concomitante (44). Se ha demostrado que los AINE aumentan el riesgo de úlceras gastrointestinales en 3,8 veces en comparación con los pacientes no tratados con AINE (45). Otras toxicidades son la hemorragia (46), la hipertensión arterial (47) y la insuficiencia renal (48).

Colchicina. La colchicina tiene un efecto antiinflamatorio conocido que bloquea la polimerización de la tubuli-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Fisiopatología de la pericarditis aguda



Chiabrando, J.G. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92.

La lesión sufrida por el pericardio conduce a la liberación de DAMP y PAMP e induce la síntesis de NF-κB, lo cual aumenta la transcripción de precursores de moléculas inflamatorias y citocinas asociadas (NLRP3, SCA, pro-caspasa-1) que son necesarias para la polimerización del inflammasoma NLRP3, lo cual conduce en última instancia a la liberación de IL-1β y IL-18. El NF-κB estimula la síntesis de la fosfolipasa-A2 que es necesaria para promover la vía del ácido araquidónico y la ulterior síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. El receptor de IL-1 (IL-1R) desempeña un papel central ya que la IL-1α actúa como una alarmina o DAMP al ser liberado durante la lesión tisular, y la IL-1β es procesada y liberada por el inflammasoma, dando lugar a una amplificación del proceso. AAS = ácido acetilsalicílico; ASC = proteína de tipo *speck* asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa carboxiterminal; DAMP = patrón molecular asociado al daño; IL = interleucina; IL-1R = receptor de interleucina-1; NF-κB = factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B activados; NLRP3 = NACHT, repetición rica en leucina y proteína 3 con contenido de dominio de pirina; NOD = dominio de oligomerización con unión a nucleótido; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; PAMP = patrón molecular asociado al patógeno; PLA2 = fosfolipasa A2; TLR = receptor de tipo *toll*.

na, con el consiguiente deterioro del ensamblaje de microtúbulos, lo cual inhibe la formación del inflammasoma y la liberación de citocinas por parte de los leucocitos, en especial los granulocitos (49). Se recomienda una posología ajustada según el peso en los pacientes con pericarditis aguda, además del empleo de ácido acetilsalicílico u otro AINE (4). Aunque los AINE se retiran de forma gradual cuando se resuelve el dolor y se normaliza la PCR, puede considerarse la posible conveniencia de continuar con un uso más prolongado, con o sin reducción gradual y retirada de la colchicina, con objeto de prevenir la persistencia de los síntomas y la recidiva. Cuando se alcanza una resolución de los síntomas y una normalización de la PCR (<3,0 mg/l), puede reducirse gradualmente la dosis del fármaco en consecuencia con ello (50). El beneficio aportado por la colchicina está bien establecido tanto en

la pericarditis aguda como en la recurrente (tabla 3) (4,51-54). El ensayo COPE (*Colchicine for acute PERicarditis*), en el que se incluyó a pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda, puso de manifiesto que la colchicina reducía significativamente la persistencia de los síntomas a las 72 horas así como la tasa de recidivas (51). Estos resultados se confirmaron en el ensayo ICAP (*Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis*), en el que la colchicina redujo también de forma significativa la tasa de hospitalizaciones (4). No obstante, en un reciente ensayo de diseño abierto en pacientes con pericarditis aguda idiopática (no tratados anteriormente con corticosteroides), la colchicina no produjo una mejora respecto a lo observado con un tratamiento antiinflamatorio estándar (55). El estudio tuvo, pues, algunas limitaciones: la potencia estadística fue insuficiente para evaluar la

FIGURA 3 Tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente y de sus complicaciones

	FÁRMACOS	DOSIS	DURACIÓN
Pericarditis aguda	Ácido acetilsalicílico	750-1.000 mg cada 8 h	1-2 semanas
	Ibuprofeno	600-800 mg cada 8 h	1-2 semanas
	Colchicina	0,5-1,2 mg en una dosis o dosis fraccionadas	3 meses
Pericarditis constrictiva	Ácido acetilsalicílico	750-1.000 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Ibuprofeno	600-800 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Indometacina	25-50 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Colchicina	0,5-1,2 mg en una dosis o dosis fraccionadas	Como mínimo 6 meses
	Prednisona	0,2-0,5 mg/kg/día	Meses
	Anakinra	1-2 mg/kg/día hasta 100 mg/día	Meses
	Riloncept	320 mg una vez, seguido de 160 mg por semana	Meses
	Azatioprina	1 mg/kg/día hasta 2-3 mg/kg/día	Meses
	Metotrexato	10-15 mg por semana	Meses
	MMF	2.000 mg al día	Meses
	IVIG	400-500 mg/kg/día	5 días
Taponamiento	Pericardiocentesis		
	Ventana pericárdica		
Pericarditis recurrente	Inflamación activa	Sí	Tratamiento antiinflamatorio como primera línea, pericardiectomía para los casos resistentes al tratamiento
		No	Pericardiectomía

Se resumen los diferentes tratamientos, su posología y su duración en función de la forma de presentación clínica. IVIG = inmunoglobulinas intravenosas; MMF = micofenolato mofetilo.

eficacia de la colchicina; los criterios diagnósticos para la pericarditis no incluían los que son estándares (1); y el tratamiento con colchicina se inició de forma tardía.

La falta de evidencia clínica en pacientes con una miocarditis concomitante indica la necesidad de avanzar con cautela por lo que respecta al tratamiento. En estudios preclínicos se observó un aumento de la mortalidad tras la administración de una dosis única de colchicina (2 mg/kg) en el día 3 tras una infección vírica en un modelo de la miocarditis en el ratón (56). Sin embargo, la dosis de colchicina utilizada en ese estudio sería muy probablemente tóxica en el contexto clínico (rango terapéutico en el ser humano: 0,5 a 4,8 mg/día/60 kg) (57). Esto explicaría por qué los animales en estado más grave no toleraron una dosis única alta en comparación con los del grupo sin infección. Esta limitación se ve respaldada también por la evidencia que indica que la administración continua de colchicina en un modelo de pericarditis

en el ratón fue mortal cuando se utilizó la dosis diaria de 1 mg/kg (58).

El evento adverso más frecuente observado con la colchicina es la intolerancia digestiva que motivó un abandono del tratamiento en un 5% a 8% de los pacientes (51,53,54). La mielosupresión y la anemia aplásica son raras con el empleo de las dosis recomendadas (0,5 a 1,2 mg una vez al día). Se ha documentado también una toxicidad neuromuscular con un aumento del riesgo al utilizar fármacos que inhiben la glicoproteína P (59). En los pacientes de edad superior a los 70 años y en los que pesan menos de 70 kg debe individualizarse la dosis (50).

Corticosteroides. Los corticosteroides sistémicos (es decir, prednisona) se han utilizado principalmente como tratamientos de segunda o tercera línea. En estudios retrospectivos, su uso se ha asociado a un curso más prolongado de la enfermedad y un mayor riesgo de recidiva.

TABLA 3 Ensayos clínicos aleatorizados en la pericarditis idiopática aguda y recurrente con la adición de colchicina al ácido acetilsalicílico

Ensayo (año)	Indicación	Enmascaramiento (diseño ciego)	Pacientes	Duración del tratamiento	Variable de valoración principal	Resultados
Ensayo COPE (2005)	Pericarditis aguda	No	120 pacientes	3-4 semanas (A), 3 meses (A + C)	Recidiva	33,3% en A frente a 11,7% en A + C (p = 0,009)
Ensayo CORE (2005)	Pericarditis recurrente	No	84 pacientes	3-4 semanas (A), 6 meses (A + C)	Recidiva	50,6% en A frente a 24% en A + C (p = 0,02)
Ensayo CORP (2011)	Pericarditis recurrente	Sí	120 pacientes	A/lb: 3-4 semanas; Pl o C: 6 meses	Recidiva	55% en A frente a 24% en A + C (p < 0,001)
Ensayo ICAP (2013)	Pericarditis aguda	Sí	240 pacientes	A/lb: 3-4 semanas; Pl o C: 3 meses	Pericarditis incesante o recurrente	37,5% en A frente a 16,7% A + C (p < 0,001)
Ensayo CORP-2 (2014)	Pericarditis recurrente (2 o más eventos)	Sí	240 pacientes	A/lb/In: 3-4 semanas; Pl o C: 6 meses	Recidiva	42,5% en A frente a 21,6% en A + C (p = 0,0009)
Ensayo CAFE-AIP (2019)	Primer episodio de pericarditis aguda (no secundario a traumatismo cardiaco o enfermedad del tejido conjuntivo)	No	110 pacientes	Grupo 1: A/lb/In: 3-4 semanas; grupo 2: A/lb/In: 3-4 semanas + C: 3 meses	Recidiva	13,5% en A/lb/In frente a 7,8% en A/lb/In + C (p = 0,34)

A = ácido acetilsalicílico; C = colchicina; CAFE-AIP = Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis; COPE = Colchicine for acute Pericarditis; CORE = Colchicine for REcurrent pericarditis; CORP = Colchicine for Recurrent Pericarditis; CORP-2 = Efficacy and Safety of Colchicine for Treatment of Multiple Recurrences of Pericarditis; lb = ibuprofeno; ICAP = Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis; In = indometacina; Pl = placebo.

En el ensayo COPE (52), los antecedentes de uso de corticoesteroides fueron un factor de riesgo independiente para las recidivas con un aumento del riesgo de 4,3 veces. Un metanálisis confirmó la asociación del uso de corticoesteroides con el riesgo de recidivas y puso de manifiesto que los corticoesteroides en dosis bajas eran mejores que los corticoesteroides en dosis altas, lo cual sugería una posible relación de causa-efecto (60) probablemente a causa de un déficit en la eliminación de las partículas víricas en el interior del espacio pericárdico (61). De hecho, el empleo de un tratamiento con corticoesteroides en dosis ajustadas según el peso (es decir, prednisona en dosis de 0,2 a 0,5 mg/kg) se asoció a unas tasas de recidiva o fallo terapéutico, hospitalizaciones y eventos adversos inferiores a las observadas con los corticoesteroides en dosis altas (es decir, prednisona 1,0 mg/kg/día) (62). Otro elemento clave en las tasas de recidivas es la reducción gradual y retirada rápida del tratamiento con corticoesteroides. En nuestra experiencia, la reducción gradual y retirada deben hacerse de modo muy lento, y cada reducción de la dosis debe llevarse a cabo tan solo en pacientes asintomáticos con una concentración de PCR <3,0 mg/l (28). En caso de recidiva, debe hacerse todo lo posible para no aumentar la dosis o reinstaurar el tratamiento con corticoesteroides (1). Así pues, los corticoesteroides deben usarse en los casos de respuesta incompleta, fallo terapéutico con otros fármacos antiinflamatorios o para indicaciones específicas (por ejemplo, pericarditis asociada a un inhibidor del punto de comprobación inmunitario, pericarditis asociada a enfermedades autoinmunitarias) (1).

Antagonistas de receptores de la IL-1. Un antagonista de los receptores de IL-1 (es decir, anakinra [Kineret,

Sobi, Estocolmo, Suecia]) ha resultado beneficioso en la pericarditis recurrente en un ensayo clínico aleatorizado (63). Los datos relativos al bloqueo de la IL-1 en la pericarditis aguda no son tan robustos y se limitan a un único caso (64). Se está llevando a cabo un ensayo controlado y aleatorizado para determinar la eficacia del anakinra en la pericarditis aguda (NCT03224585). Una presentación de casos de 3 pacientes puso de manifiesto que un anticuerpo monoclonal plenamente humano que se unía selectivamente a la IL-1β (canakinumab [Ilaris, Novartis, Basilea, Suiza]) resultó eficaz en pacientes con pericarditis debida a una enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (65). Sin embargo, según lo descrito en una presentación de un caso de un paciente pediátrico con una pericarditis recurrente que requería corticoesteroides, el canakinumab se asoció a un fallo terapéutico, mientras que se observó una resolución de los síntomas al iniciar un tratamiento con anakinra, que bloquea la acción tanto de la IL-1α como de la IL-1β (66).

Tratamiento antimicrobiano. Está indicado un tratamiento antimicrobiano específico en función del agente etiológico causal en la pericarditis purulenta, una enfermedad muy poco frecuente pero que puede poner en peligro la vida del paciente (67). *Staphylococcus aureus* y diversos estreptococos son los patógenos causales más frecuentes (1). No obstante, pueden estar involucrados también los microorganismos de la flora cutánea normal, como *Propionibacterium acnes*, en especial cuando hay factores de riesgo como la inmunosupresión, traumatismos de la pared torácica o un consumo elevado de alcohol (68). Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un tratamiento fibrinolítico local como alternativa menos invasiva (69), y ello debe aplicarse en una fase tem-

prana de la enfermedad para prevenir la organización del derrame pericárdico y la aparición de una constricción.

El tratamiento de la pericarditis tuberculosa requiere una pauta con múltiples fármacos mantenida durante varios meses (70). Dadas las diferencias regionales existentes en la práctica clínica y en la resistencia de los gérmenes patógenos, es aconsejable que los cardiólogos trabajen en estrecha colaboración con los especialistas de enfermedades infecciosas y el departamento de salud local, si procede, para determinar cuál es la mejor pauta de tratamiento. Se recomienda un tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante ≤ 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante 4 meses. El objetivo del tratamiento prolongado es erradicar la micobacteria y prevenir la aparición de una pericarditis constrictiva (71). Debe contemplarse el posible uso de corticoesteroides y una pericardiectomía en pacientes adecuadamente seleccionados (72). Está indicado un tratamiento antivírico específico en caso de pericarditis asociada a una viremia documentada, en especial en los pacientes inmunodeprimidos.

Modificaciones del estilo de vida. Las guías actuales de Estados Unidos y Europa se centran principalmente en los deportistas y recomiendan que no vuelvan a iniciar la práctica de deportes de competición hasta después de que se hayan resuelto los síntomas y se hayan normalizado las pruebas diagnósticas (1,73). Se ha definido una restricción mínima de 3 meses (1). Se cree que los efectos nocivos de la taquicardia inducida por el ejercicio y la tensión de cizalladura sobre el pericardio agraven la inflamación, y que el aumento del flujo sanguíneo al pericardio que se asocia a la inflamación puede favorecer el estrés oxidativo (74). Las diferencias genéticas pueden explicar también el agravamiento de la inflamación con el ejercicio en los individuos predispuestos a ello (75). Las opiniones de expertos recomiendan que los pacientes con un RTG pericárdico y/o unos marcadores inflamatorios elevados no realicen un ejercicio intenso. Se recomienda también una frecuencia cardíaca durante el ejercicio inferior a 100 latidos/min (76).

Tratamiento de los pacientes con una afectación del miocardio. Se recomienda la hospitalización en los pacientes con una afectación del miocardio (1). En modelos animales de miocarditis, se observó que los AINE aumentaban la mortalidad (77,78). En consecuencia, en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología se sugiere el empleo de una dosis de AINE inferior en estos casos (1), y recientemente se ha confirmado la seguridad de los AINE (79). Los pacientes deben evitar la actividad física durante un mínimo de 6 meses.

PRONÓSTICO. El pronóstico de la pericarditis viene dado fundamentalmente por su etiología. La pericarditis

idiopática y la vírica tienen un pronóstico en general favorable, pero también pueden asociarse a un riesgo significativo de recidivas (7). La pericarditis purulenta y la neoplásica presentan a menudo un curso clínico diferente y las tasas de mortalidad descritas son de entre un 20% y un 30% (67,80). La pericarditis con afectación del miocardio tiene un pronóstico general favorable, con una normalización de la función del VI en alrededor del 90% de los pacientes en un plazo de 12 meses, y sin que haya un aumento del riesgo de muerte (27). La pericarditis recurrente es la complicación más frecuente y problemática de la pericarditis aguda en la práctica clínica, junto con la pericarditis constrictiva y el taponamiento.

PERICARDITIS RECURRENTE

EPIDEMIOLOGÍA. Hasta un 30% de los pacientes con pericarditis aguda presentan una recidiva después de un periodo asintomático inicial de 4 a 6 semanas (4), en especial si no se les trata con colchicina (7).

ETIOLOGÍA. Se supone que la etiología de la pericarditis recurrente es un fenómeno de mecanismo inmunitario (10) relacionado con un tratamiento incompleto de la enfermedad y no con una recidiva de la infección vírica (81). Esto está respaldado por los datos de tiempo hasta el evento, la evidencia de una presencia de anticuerpos sin especificidad de órgano y la buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides (82). Los factores que se asocian a un aumento del riesgo de recidivas son el sexo femenino, el uso previo de corticoesteroides y las recidivas previas frecuentes (8,51,52).

DIAGNÓSTICO. No hay diferencias claras entre la pericarditis aguda y la recurrente por lo que respecta a la forma de presentación clínica. Sin embargo, es necesario un intervalo de tiempo asintomático de entre 4 y 6 semanas y que haya signos de una nueva inflamación pericárdica para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO. Colchicina. En un metanálisis de 5 ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con pericarditis recurrente se observó una notable reducción de las recidivas con colchicina (51,83,84). En la **tabla 3** se muestran 3 estudios que respaldan la eficacia de la colchicina en las recidivas.

Corticoesteroides. Los corticoesteroides en dosis bajas (0,2 a 0,5 mg/kg) se emplean con frecuencia y su uso se asocia a una tasa elevada de éxitos del tratamiento, si bien hay un número significativo de pacientes que pasan a ser dependientes de los corticoesteroides (51,62,85).

Antagonistas de receptores de la IL-1. El bloqueo de la IL-1 con anakinra tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la pericarditis recurrente (63,86,87), como

han mostrado varias series de casos y el ensayo controlado y aleatorizado AIRTRIP (*Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis*) (63,87). En el ensayo AIRTRIP se incluyó a pacientes con pericarditis recurrente resistente a la colchicina y que dependían de un tratamiento con corticoesteroides, a los que se administró anakinra durante 60 días seguido de una aleatorización al tratamiento con anakinra en dosis de 100 mg al día o con un placebo durante otros 6 meses. Se observó una diferencia estadísticamente significativa favorable al grupo de anakinra en comparación con el grupo de placebo, sin que hubiera aumento alguno del riesgo de infecciones graves (88). Las principales ventajas del fármaco son un inicio rápido del efecto y la posibilidad de retirar con rapidez los corticoesteroides. Los posibles inconvenientes son la duración prolongada del tratamiento y los costes superiores. En un estudio de fase 2 con un seguimiento de 24 semanas realizado con rilonacept, una proteína de fusión quimérica recombinante que actúa atrapando la IL-1 α y la IL-1 β , en 16 pacientes con pericarditis recurrente y un tratamiento médico completo se observó una disminución tanto del dolor torácico como de las concentraciones de PCR después de la primera inyección (89).

Otros fármacos inmunosupresores. Los fármacos inmunosupresores se han utilizado como fármacos que reducen la necesidad de corticoesteroides. La azatioprina ha resultado eficaz en el tratamiento a largo plazo que requiere dosis altas de corticoesteroides (90). El metotrexato y el micofenolato mofetilo son eficaces y bien tolerados en pacientes con pericarditis recurrente idiopática que no responden a los corticoesteroides, en los que tienen una dependencia de corticoesteroides y en los que presentan unos efectos secundarios inaceptables asociados a los corticoesteroides (91). La evidencia limitada existente sugiere la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas (92).

Pericardiectomía. La pericardiectomía debe contemplarse como última opción en los casos refractarios y tan solo debe practicarse en centros de nivel terciario y de alto volumen (93). La identificación de los mejores candidatos, el momento apropiado para realizar la intervención y las posibles complicaciones continúan representando un verdadero reto, y tan solo en los últimos años se han acumulado datos clínicos al respecto (94-96). Se recomienda realizar la pericardiectomía en los pacientes con una mala calidad de vida o un dolor torácico resistente al tratamiento a pesar de una duración óptima del mejor tratamiento médico disponible (97). Continúa habiendo una mortalidad operatoria no desdeñable, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y en los que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un deterioro

preoperatorio de función renal, antecedentes de radioterapia torácica o intervenciones de cirugía cardiaca previa (94-96). Por último, aunque el dolor suele mejorar de manera significativa, es posible que persista un dolor torácico residual después de la operación.

COMPLICACIONES DE LA PERICARDITIS AGUDA Y RECURRENTE

PERICARDITIS EXUDATIVA Y TAPONAMIENTO. Epidemiología. El derrame pericárdico está presente en un 50% a 65% de los pacientes (8) y puede conducir a un taponamiento cardiaco. La pericarditis aguda idiopática se asocia la mayor parte de las veces a un derrame mínimo o pequeño, en comparación con el mayor riesgo de taponamiento existente en la pericarditis, neoplásica, tuberculosa o asociada al hipotiroidismo (98,99).

Manifestaciones clínicas y exploraciones de diagnóstico por la imagen. La exploración física puede mostrar signos de deterioro hemodinámico a los que se denomina tríada de Beck: hipotensión, ingurgitación de venas yugulares y sonidos cardiacos apagados. La taquicardia es el signo más sensible, mientras que el más específico es el pulso paradójico. Generalmente no hay un roce pericárdico detectable debido a la presencia de una gran cantidad de líquido (100). Puede haber una disminución de la amplitud de los complejos QRS en el ECG. Asimismo, puede aparecer una alternancia eléctrica en los complejos QRS por la fluctuación del corazón dentro del derrame pericárdico.

La presencia de un espacio sin ecos entre el epicardio y las capas pericárdicas puede permitir una evaluación semicuantitativa de la gravedad del derrame (32). No obstante, hay algunas dificultades en la evaluación ecocardiográfica. Dado que la aorta descendente es extrapericárdica, la acumulación de líquido entre la aorta descendente y el corazón en el eje largo paraesternal establece que el líquido es pericárdico y no pleural (32). Otro problema es el de distinguir entre el derrame y la grasa epicárdica; esta última es más brillante que el miocardio y se desplaza de manera coherente con el corazón y distinta del movimiento del derrame pericárdico. Aunque la ecocardiografía permite estimar las características del líquido (presencia de coágulos, adherencias, fibrina, etcétera), la CRM y el TAC permiten realizar una mejor distinción.

El taponamiento cardiaco modifica notablemente la dinámica del llenado cardiaco. Los signos ecocardiográficos más importantes son la presencia de un derrame, la dilatación de la vena cava inferior y de las venas suprahepáticas, y un volumen telediastólico y telesistólico bajo del ventrículo izquierdo. Se observa un rebote inspiratorio bifásico del tabique interventricular. El colapso de las

cámaras derechas durante la diástole es un signo específico del taponamiento cardiaco. Una duración del colapso auricular derecho que sugiere un tercio de la sístole ventricular es un signo bastante sensible y muy específico de taponamiento cardiaco (32). No obstante, en el contexto de una elevación notable de la presión diastólica auricular y ventricular derechas, puede no darse el colapso diastólico de la aurícula y el ventrículo derechos. Los cambios en la velocidad del flujo de entrada mitral y tricuspídeo en el Doppler de onda pulsada se emplean para medir la dependencia interventricular, que es otro signo de taponamiento. Los cambios con la respiración que superan el 30% y el 40%, respectivamente, se consideran muy indicativos de taponamiento (101).

Pronóstico. El pronóstico varía mucho en función de la etiología y el grado de deterioro hemodinámico. Los derrames de causa bacteriana, tuberculosa, asociada al cáncer y asociada a enfermedades del tejido conjuntivo tienen un pronóstico peor que el de los derrames aparecidos como complicación de una pericarditis idiopática. El taponamiento cardiaco es un trastorno que pone en peligro la vida y requiere un tratamiento inmediato.

Tratamiento. El tratamiento del taponamiento cardiaco consiste en el drenaje del contenido del pericardio bajo guía de exploraciones de imagen (102). El drenaje quirúrgico es deseable en los pacientes con una hemorragia intrapericárdica y en los que presentan un hemopericardio coagulado o trastornos torácicos que hacen que el drenaje mediante punción sea difícil o ineficaz o en los casos en los que se prevé la recidiva de un derrame grande y taponamiento. En este caso, a menudo se utiliza una ventana pericárdica que crea una comunicación con el espacio pleural (103). Debe evitarse la ventilación mecánica con presión positiva de las vías aéreas en los pacientes con taponamiento (102).

PERICARDITIS CONSTRICTIVA. Epidemiología. La pericarditis constrictiva puede aparecer sin presencia de derrame o como consecuencia de la organización de un derrame previo. Los hombres tienen un riesgo de desarrollar una pericarditis constrictiva superior al de las mujeres (104). La tuberculosis es la principal causa de pericarditis constrictiva en los países en desarrollo, mientras que en el resto del mundo la pericarditis idiopática o vírica continúa siendo la etiología más frecuente, seguido del síndrome post-traumatismo cardiaco, el síndrome post-radioterapia, las enfermedades reumatológicas, el cáncer y los traumatismos (96,104-106). El riesgo de esta complicación es de un 20% a 30% tras una pericarditis tuberculosa (70) y se reduce cuando hay una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (107). El riesgo es inferior en el síndrome post-traumatismo cardiaco, en comparación con el que existe con la

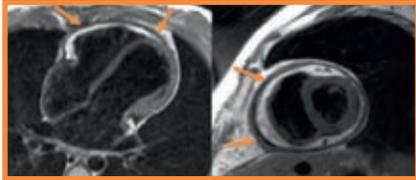
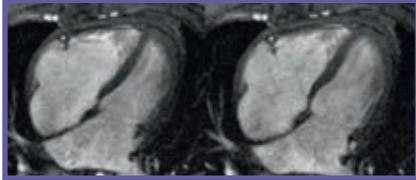
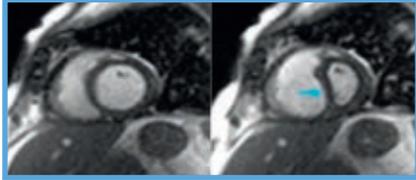
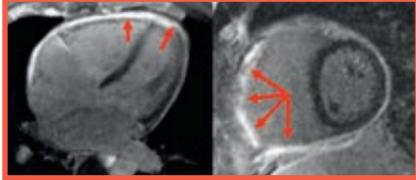
pericarditis bacteriana o tuberculosa (108). A pesar de que los signos son similares en las exploraciones de diagnóstico por la imagen, pueden observarse diferencias en el quirófano cuando se examina la anatomía macroscópica de la pericarditis constrictiva (109).

Diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse mediante ecocardiografía Doppler en los pacientes en los que la historia clínica y la exploración física sugieren una sospecha clínica clara de pericarditis constrictiva. Los síntomas clínicos no son específicos y consisten en fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea, anorexia y pérdida de peso. A la exploración física pueden observarse signos de insuficiencia cardíaca derecha. La presión venosa yugular está elevada, con ondas de descenso x e y rápidas, sin que se aprecie un descenso o incluso con un aumento durante la inspiración (signo de Kussmaul) (105,110). A la auscultación, se ha descrito la presencia de un golpe pericárdico en hasta un 47% de los pacientes (105). Se ha descrito también un pulso paradójico (105,111). No hay ningún patrón del ECG que sea patognomónico.

Biomarcadores y exploraciones de diagnóstico por la imagen. Los valores elevados de PCR y de VSG predicen una respuesta más favorable al tratamiento antiinflamatorio (112). Las concentraciones de péptido natriurético tipo B aminoterminal tienden a ser inferiores en comparación con las de los pacientes con otras causas de insuficiencia cardíaca. No es infrecuente la presencia de una asociación entre la pericarditis constrictiva y una miocardiopatía subyacente que se manifiesta por unas concentraciones elevadas de péptido natriurético tipo B (113).

La radiografía de tórax muestra una calcificación pericárdica en un 25% a 30% de los casos (114). La ecocardiografía puede mostrar un derrame concomitante en un 30% a 40% de los pacientes. Puede observarse, además, un rebote diastólico del tabique y un desplazamiento del tabique asociado a la fase de la respiración, a causa de la dependencia interventricular (115). La velocidad del flujo de entrada mitral muestra de forma característica un patrón de llenado pseudonormal o restrictivo ($E/A > 1$ y un tiempo de desaceleración < 150 ms). La variación respiratoria en las velocidades de llenado tiene los mismos umbrales que en el taponamiento cardiaco. Como consecuencia de la tensión tisular, la velocidad e' lateral mitral podría ser inferior a la velocidad e' medial, a lo que se denomina signo de anillo inverso. Las velocidades e' anulares mitrales más altas en los pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca sugieren una pericarditis constrictiva (es decir, > 8 cm/s). La congestión de la vena cava inferior y una velocidad de propagación normal o aumentada del flujo transmitral protodiastólico en la exploración en modo M a color son signos frecuentes (116), mientras que la onda inversa diastólica espiratoria en la vena hepática es el signo ecocardiográfico más

FIGURA 4 Signos de cardiorensonancia magnética en pacientes con pericarditis constrictiva

Secuencia	Resultados principales	
<p><i>Spin-echo</i> rápido con ponderación T₁</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento del pericardio • Distorsión de la anatomía del VD
<p>Imagen de vídeo HR SSFP</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Desplazamiento protodiastólico del TIV • Normalización en la sístole
<p>Imagen de vídeo en tiempo real</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Inversión septal → interdependencia ventricular anormal
<p>Imagen de RTG</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Realce del pericardio

En las imágenes de *spin-echo* rápido con ponderación T₁, las secuencias de 4 cámaras (a la izquierda) y de eje corto (a la derecha) muestran un engrosamiento del pericardio (flechas) y una distorsión de la anatomía del ventrículo derecho. En las imágenes de vídeo de precesión libre de equilibrio estable de alta resolución diastólicas (a la izquierda) y sistólicas (a la derecha), se observa el desplazamiento protodiastólico del tabique interventricular, que se normaliza en la sístole (a la derecha). Ello da lugar a la aparición de un “rebote” del tabique, que es indicativo de una dinámica anormal de llenado del ventrículo derecho. Las imágenes de vídeo en tiempo real en reposo (a la izquierda) y cuando el paciente realiza una inspiración profunda (a la derecha) muestran una inversión septal (a la derecha, flecha) que es indicativa de una interdependencia ventricular anormal en un caso de constricción pericárdica. Las imágenes con realce tardío de gadolinio de 4 cámaras (a la izquierda) y de eje corto (a la derecha) muestran un realce intenso del pericardio (flechas) en un paciente con una pericarditis constrictiva. TIV = tabique interventricular; otras abreviaturas como en la figura 2.

específico (116). El *strain* (deformación) longitudinal global y las velocidades tisulares protodiastólicas suelen estar preservados, mientras que el *strain* (deformación) longitudinal global circular, la torsión y el enderezamiento del giro se reducen (117). Se han realizado algunos estudios destinados a esclarecer cuáles son los elementos claves para diferenciar la constricción de la restricción (118). En ellos se ha observado una reducción regional de los *strains* longitudinales en la pared libre de ambos ventrículos, en especial en las direcciones circulares en la constricción (32,119). Se ha presentado un examen más profundo de los mecanismos fisiopatológicos relativos al análisis del *strain* en otras publicaciones (120,121).

La CRM desempeña un papel en la evaluación de los pacientes en los que se sospecha una constricción cuando

la ecocardiografía no es concluyente (35), como ocurre en los pacientes con antecedentes de radioterapia previa (42). Los signos de pericarditis constrictiva en la CRM se describen en la figura 4. La presencia de una inflamación pericárdica activa es el mejor predictor de la reversibilidad de la constricción con tratamiento antiinflamatorio. La evaluación del RTG puede ser, pues, de gran utilidad para la identificación de los pacientes que pueden responder mejor al tratamiento (122).

El TAC tiene mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para detectar las calcificaciones pericárdicas y el derrame pericárdico. Además, permite detectar otras afectaciones estructurales en las enfermedades sistémicas y es de gran utilidad en la planificación preoperatoria de la pericardiectomía, así como para evaluar el pericardio restante cuando se practica una resección in-

completa. Otros signos son el aumento del grosor y la calcificación del pericardio. La falta de visualización de la pared posterolateral del VI en el TAC dinámico puede indicar una fibrosis o una atrofia del miocardio, que se asocia a un mal resultado del tratamiento quirúrgico (123). Tiene interés señalar que la tomografía de emisión de positrones/TAC con el empleo de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa permite identificar la inflamación pericárdica, lo cual facilita la identificación de los pacientes con inflamación activa en los que puede aportar un beneficio el tratamiento antiinflamatorio (124).

El cateterismo cardiaco se reserva en la actualidad para los pacientes en los que los métodos diagnósticos no invasivos no son concluyentes y continúa habiendo un grado de sospecha clínica elevado (125). Los elementos clave para el diagnóstico de la pericarditis constrictiva en las exploraciones hemodinámicas invasivas son los siguientes: 1) elevación e igualación de las presiones diastólicas cardíacas de los 2 ventrículos (diferencia <5 mm Hg); 2) ondas de llenado diastólico rápidas y prominentes en ambos ventrículos (≥ 5 mm Hg, a lo que se denomina signo de la raíz cuadrada); 3) reducción del gasto cardiaco; y 4) un descenso inspiratorio exagerado de la presión arterial sistólica (>10 mm Hg) (126). Estos elementos pueden quedar ocultos en la evaluación realizada en reposo o como consecuencia del tratamiento con diuréticos; por consiguiente, es razonable aplicar una prueba de provocación con expansión de volumen intravenosa en los pacientes en los que la probabilidad pretest es alta y las pruebas hemodinámicas invasivas no son diagnósticas.

Tratamiento. Cuando hay datos de analítica o signos en las exploraciones de diagnóstico por la imagen que indican una inflamación activa, está indicado el empleo de una tanda de tratamiento antiinflamatorio (112). Está indicada una diuresis cautelosa en los pacientes con signos de sobrecarga de volumen y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha (127). La reducción de la frecuencia cardíaca con bloqueantes betaadrenérgicos, o posiblemente con ivabradina, puede aliviar los síntomas en los pacientes que presentan taquicardia en reposo (128).

En los casos crónicos con síntomas funcionales de clase III o IV de la *New York Heart Association* resistentes al tratamiento, puede estar indicada una pericardiectomía radical, aunque esta intervención comporta una mortalidad operatoria importante (129). Es de destacar que los pacientes con síntomas leves obtienen poco o ningún beneficio con la pericardiectomía. De igual modo, la pericarditis constrictiva de larga evolución en pacientes con una fracción de eyección baja e insuficiencia cardíaca puede producir unos resultados quirúrgicos inaceptables, y en estos casos debe recomendarse un tratamiento sintomático (1).

El derrame pericárdico con o sin constricción es el tipo de enfermedad pericárdica observado con más frecuencia en los pacientes que han sido tratados anteriormente con radioterapia (130,131). Presentan una miocardiopatía simultánea con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva incontrolables (132). Por consiguiente, suele recomendarse el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, mientras que no se recomienda la pericardiectomía ya que es posible que no elimine los síntomas y su pronóstico global es desfavorable (105).

Pronóstico. Los factores predictivos de una mala supervivencia global son la radioterapia torácica previa, la disfunción renal crónica, la presión arterial pulmonar sistólica más alta, la función sistólica ventricular izquierda anormal, la concentración de sodio más baja y la edad más avanzada. Si no se trata, el pronóstico de la pericarditis constrictiva sintomática es malo.

PERICARDITIS EXUDATIVA-CONSTRICTIVA. La pericarditis exudativa-constrictiva (PEC) es un síndrome clínico en el que coexisten una pericarditis visceral constrictiva y un derrame pericárdico. En algunos pacientes con un pericardio visceral y parietal rígido y cicatrizado, puede producirse un taponamiento con una acumulación de líquido relativamente pequeña. Se pone de manifiesto la presencia de una PEC en los pacientes en los que el drenaje del líquido pericárdico no restablece unas presiones intracardiacas normales. Esta forma de presentación parece ser más frecuente tras una pericarditis tuberculosa o un hemopericardio, y está justificado un ulterior tratamiento tras la extracción del líquido (133). Además, una pericarditis purulenta puede causar también una PEC (7), que con frecuencia es provocada por la infección por *Propionibacterium acnes*, estafilococos o estreptococos (68,134).

El diagnóstico se confirma mediante ecocardiografía (135), ya que la extracción del líquido del derrame pericárdico no proporciona una mejora de la disfunción diastólica. Puede ser necesaria una pericardiectomía visceral, aunque la cirugía curativa eleva la morbilidad y la mortalidad y debe reservarse para los pacientes que no responden a los fármacos antiinflamatorios.

CUESTIONES NO RESUELTAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La pericarditis aguda y recurrente continúan siendo enfermedades que plantean un verdadero reto, puesto que los pacientes presentan generalmente múltiples brotes y pueden pasar a depender de los corticoesteroides y sufrir eventos adversos sistémicos. Aunque se han realizado muchos ensayos clínicos en los que se han abordado la mayor parte de las cuestiones relativas al diagnóstico, continúan existiendo algunas incertidumbres. La forma

de presentación subaguda constituye un evento frecuente en los pacientes con pericarditis, y tiene unas características clínicas peores que las de los pacientes con síntomas agudos (136). En estas circunstancias, tiene interés el estudio de estos pacientes para ampliar las variantes fisiopatológicas en las que el curso puede no ser benigno.

Por lo que respecta a la etiología, se cree que la causa vírica explica tan solo una minoría de los casos. Sin embargo, las recidivas pericárdicas vienen dadas a menudo por una reducción y retirada excesivamente rápidas de las medicaciones antiinflamatorias, en ausencia de una reinfección vírica demostrada. Por último, los avances actuales en la fisiopatología de esta enfermedad podrían sugerir un papel de las causas autoinflamatorias como consecuencia de virus cardiotrópicos o agentes inespecíficos en individuos con una predisposición genética que presentan una respuesta de inmunidad innata anormal (137). A pesar de estas hipótesis, todavía no disponemos de una demostración de que se trata de una enfermedad inducida por un virus y del papel central del NACHT, la repetición rica en leucina y la proteína 3 con contenido de dominio de pirina del inflammasoma en la fisiopatología, debido principalmente a que tan solo recientemente se ha presentado un modelo animal de la pericarditis aguda (58,138).

CONCLUSIONES

La pericarditis aguda continúa siendo la forma de presentación más frecuente de las enfermedades pericárdicas. Aunque generalmente es benigna, la pericarditis puede comportar un número considerable de complicaciones y recidivas. La etiología difiere en función de diferencias geográficas, al igual que ocurre con el pronóstico y los tratamientos. Tener presentes las características diagnósticas y etiológicas de la pericarditis es un elemento clave para aplicar un tratamiento apropiado y para la prevención de las complicaciones. Las exploraciones de diagnóstico por la imagen son esenciales para el diagnóstico y para orientar un tratamiento individualizado. En los pacientes con una pericarditis recurrente o constrictiva y en los que tienen una dependencia de corticoesteroides, los tratamientos dirigidos con antagonistas de la IL-1 u otros fármacos inmunomoduladores constituyen opciones terapéuticas prometedoras.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Antonio Abbate, VCU Pauley Heart Center, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, 1200 East Broad Street, West Hospital, West wing 5-020, P.O. Box 980204, Richmond, Virginia 23298. Correo electrónico: antonio.abbate@vcuhealth.org. Twitter: @VCUHealth, @AbbateAntonio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
2. Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:615-22.
3. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med* 2018;13:839-44.
4. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
5. Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:505-13.
6. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-90.
7. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-28.
8. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.
9. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601-6.
10. Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:217-30.
11. Mager A, Berger D, Ofek H, Hammer Y, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol* 2018;270:197-9.
12. Hammer Y, Bishara J, Eisen A, Iakobishvili Z, Kornowski R, Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol* 2017;40:1152-5.
13. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev* 2013;18:317-28.
14. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015;128:784 e1-8.
15. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol* 2013;168:648-52.
16. Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018;2:yyt107.
17. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1183-7.
18. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115:2739-44.
19. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart* 2019;105:1027-33.
20. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60.
21. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1102-8.
22. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007;93:1176-83.
23. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart* 2019;105:180-8.
24. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004;351:2195-202.
25. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol* 1974;33:470-4.

26. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21:832-6.
27. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 2013;128:42-9.
28. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation* 2011;123:1092-7.
29. Chetrit M, Xu B, Verma BR, Klein AL. Multimodality Imaging for the Assessment of Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:41.
30. Chetrit M, Xu B, Kwon DH, et al. Imaging-guided therapies for pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol Img* 2019 Nov 9 [E-pub ahead of print].
31. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12-31.
32. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:965-1012.e15.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
34. Leitman M, Bachner-Hinzenon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography* 2011;28:548-55.
35. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2311-28.
36. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1099-109.
37. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:1180-91.
38. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, et al. Quantitative Pericardial Delayed Hyperenhancement Informs Clinical Course in Recurrent Pericarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1337-46.
39. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance-guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2015;115:542-7.
40. Imazio M, Pivetta E, Restrepo SP, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2019 Oct 11 [E-pub ahead of print].
41. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:89.
42. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:333-43.
43. Arunalam S, Siegel RJ. Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory agent. *Am Heart J* 1993;125: 1455-8.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
45. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-9.
46. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:690-8.
47. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A metaanalysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
48. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106: 135-245.
49. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
50. Schwier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy* 2015;35:99-111.
51. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112: 2012-6.
52. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165: 1987-91.
53. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
54. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232-7.
55. Sambola A, Roca Luque I, Merce J, et al. Colchicine administered in the first episode of acute idiopathic pericarditis: a randomized multicenter open-label study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:709-16.
56. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol* 2016;216:58-65.
57. Maestroni S, Imazio M, Valenti A, Assolari A, Brucato A. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol* 2017;229:42.
58. Mauro A, Mezzaroma E, Torrado J, Carbone S, Van Tassel B, Abbate A, Toldo S. A novel Nlrp3 inflammasome inhibitor prevents acute pericarditis in an experimental mouse model. *Circulation* 2016;134 Suppl 1:A15152.
59. Choi DH, Choi JS, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. *Pharmacol Rep* 2011;63: 1574-82.
60. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J* 2010;160:662-70.
61. Kilbourne ED, Wilson CB, Perrier D. The induction of gross myocardial lesions by a Coxsackie (pleurodynia) virus and cortisone. *J Clin Invest* 1956;35:362-70.
62. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-71.
63. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1906-12.
64. Roque Rojas F, Mellor Pita S, Tutor de Ureta P. Idiopathic relapsing acute pericarditis: Report of one case with favorable response to anakinra. *Med Clin (Barc)* 2018;150:160.
65. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57: 1494-5.
66. Theodoropoulou K, vS-G A, Bressieux- Degueudre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13 Suppl 1:P155.
67. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med* 1975;59:68-78.
68. Cruz D, Ahmed H, Gandapur Y, Abraham MR. Propionibacterium acnes: a treatable cause of constrictive pericarditis. *Case Rep Med* 2015;2015: 193272.
69. Garin A, Bavozet F. Metropolitan W135 meningococcal compressive pericarditis treated with intrapericardial fibrinolysis. *BMJ Case Rep* 2018;2018. bcr-2018-225080.
70. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.

71. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;97:525-35.
72. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000526.
73. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2362-71.
74. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
75. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EURO-TRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-7.
76. Shah NP, Verma BR, Ala CK, et al. Exercise is good for the heart but not for the inflamed pericardium? *J Am Coll Cardiol* 2019;12:1880-1.
77. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990; 116:116-20.
78. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6: 1078-82.
79. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart* 2019;6:e000990.
80. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1661-5.
81. Brucato A, Valenti A, Maisch B. Acute and recurrent pericarditis: still idiopathic? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2775.
82. Imazio M, Trincherio R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8:404-10.
83. Chhabra L, Spodick DH. Colchicine for pericarditis. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:2012-3.
84. Imazio M, Brucato A, Forno D, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012; 98:1078-82.
85. Farand P, Bonenfant F, Belley-Cote EP, Tzouannis N. Acute and recurring pericarditis: More colchicine, less corticosteroids. *World J Cardiol* 2010;2:403-7.
86. Buckley LF, Viscusi MM, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:46-53.
87. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev* 2019;18:627-31.
88. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013;128:1910-23.
89. Klein A, Lin D, Cremer P, et al. Riloncept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73 Suppl 1:1261.
90. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011;147: 477-8.
91. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev* 2019;18:621-6.
92. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1493-8.
93. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1062-70.
94. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448-58.
95. Gatti G, Fiore A, Ternacle J, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a risk factor analysis for early and late failure. *Heart Vessels* 2019 Jun 24 [E-pub ahead of print].
96. Vistarini N, Chen C, Mazina A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg* 2015;100:107-13.
97. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 2015;314:1498-506.
98. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiological diagnosis. *Heart* 2004;90:252-4.
99. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000;109:95-101.
100. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:928-35.
101. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1999;138:759-64.
102. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995;73:351-4.
103. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998;105:106-9.
104. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-52.
105. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-6.
106. Szabo G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44: 1023-8; discussion 1028.
107. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J* 2013;34:3538-46.
108. Im E, Shim CY, Hong GR, et al. The incidence and clinical outcome of constrictive physiology after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2110-2.
109. D'Elia E, Ferrazzi P, Imazio M, et al. Constrictive pericarditis: a common physiopathology for different macroscopic anatomies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019 Jul 24 [E-pub ahead of print].
110. Cameron J, Oesterle SN, Baldwin JC, Hancock EW. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J* 1987;113:354-60.
111. Spodick DH. The normal and diseased pericardium: current concepts of pericardial physiology, diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:240-51.
112. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after anti-inflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-7.
113. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2015;67:40-4.
114. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med* 2000;132:444-50.
115. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterisation and echocardiographic study. *Heart* 2013;99:1376.
116. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:526-34.
117. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:29-38.
118. Kusunose K, Dahiya A, Popovic ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:399-406.
119. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left

- ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:163-72.
- 120.** Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:24.
- 121.** Veress G, Feng D, Oh JK. Echocardiography in pericardial diseases: new developments. *Heart Fail Rev* 2013;18:267-75.
- 122.** Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003125.
- 123.** Rienmuller R, Doppman JL, Lissner J, Kemkes BM, Strauer BE. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. *Radiology* 1985;156:753-5.
- 124.** Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [(18)F]fluorodeoxyglucose PET/CT predicts response to steroid therapy in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:750-2.
- 125.** Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363:717-27.
- 126.** Hoit BD, Shaw D. The paradoxical pulse in tamponade: mechanisms and echocardiographic correlates. *Echocardiography* 1994;11:477-87.
- 127.** Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2015;1:90-5.
- 128.** Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:672-9.
- 129.** Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1236-40.
- 130.** Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27: 766-73.
- 131.** Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:317659.
- 132.** Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- 133.** Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013;18:277-87.
- 134.** Mookadam F, Moustafa SE, Sun Y, et al. Infectious pericarditis: an experience spanning a decade. *Acta Cardiol* 2009;64:297-302.
- 135.** van der Bijl P, Herbst P, Doubell AF. Redefining effusive-constrictive pericarditis with echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:317-23.
- 136.** Vecchié A, Chiabrando JG, Dell M, et al. Predictors of adverse outcomes in patients with acute pericarditis. *Circulation* 2019;140:A13432 (abstr).
- 137.** Bonaventura A, Montecucco F. Inflammation and pericarditis: Are neutrophils actors behind the scenes? *J Cell Physiol* 2019;234:5390-8.
- 138.** Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:203-14.

PALABRAS CLAVE pericarditis aguda, taponamiento cardiaco, pericarditis constrictiva, pericarditis recurrente, tratamiento

COMENTARIO EDITORIAL

Pericarditis, una enfermedad que nunca olvida al corazón

Carlos Enrique
Ruiz Mori

Enrique Ruiz Mori MD, PhD,^a Katherine Gutarra Chuquin MD,^b
José Carlos Armendariz Ferrari MD^c

Las enfermedades del pericardio se diagnosticaban basadas en un examen clínico muy minucioso, donde la observación, palpación y auscultación eran piezas fundamentales; pero actualmente con el avance de la tecnología las imágenes han complementado y facilitado su evaluación, diagnóstico y tratamiento, dejando de lado la semiología, lo cual consideramos que es un error. En esta excelente revisión del Dr. Chiabrando y colaboradores (1), se hace mención del frote pericárdico en el examen físico, pero es necesario resaltarlo por su alta frecuencia (35 a 85%) y ser uno de los cuatro criterios en el diagnóstico clínico. A la vez se hace referencia en el artículo que sería causado por la fricción de las dos hojas del pericardio inflamadas, sin embargo esta afirmación no explicaría la presencia del frote en pacientes con grandes derrames pericárdicos en donde las membranas no estarían en contacto, por lo que hay otra hipótesis que sugiere que sería como consecuencia del movimiento de los filamentos de fibrina causadas por la inflamación; así mismo es importante recalcar que este sonido rugoso tiene tres componentes producto de los movimientos cardiacos durante la sístole auricular, sístole ventricular y diástole, hallazgo patognomónico (60 - 85%) y con una sensibilidad del 95%, para no confundirlo con un soplo cardíaco (2,3).

En el documento se describe escuetamente la ayuda del electrocardiograma, pero es necesario resaltar el diagnóstico diferencial de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), sobre todo considerando la frecuencia de pacientes que acuden a las emergencias con dolor torácico y sospecha de un infarto cardíaco. En la pericarditis aguda hay elevación del segmento ST, pero cóncavo hacia arriba, siendo estos cam-

bios difusos (excepto en aVR y V1) y se acompañan de depresión del segmento PR (curva de lesión auricular), mientras que en el SCACEST el supradesnivel del segmento ST es convexo hacia arriba, estos cambios corresponden a un determinado sector o territorio de la coronaria comprometida por lo que debe ser localizado y no se observa la depresión del PR. También es importante observar que no hay pérdida de la amplitud de la onda R o aparición de ondas Q patológicas (4,5).

Los autores no profundizan en el tópico de pericarditis y cáncer, considerando que esta patología se va volviendo más frecuente a nivel mundial (más de 18 millones de casos nuevos), y el derrame pericárdico se presenta entre un 6 a 10% de los casos. También es necesario conocer cómo se afecta el pericardio en las neoplasias, para comprender el tratamiento y pronóstico (6). La literatura actual habla de cuatro mecanismos, los tumores primarios, la diseminación del cáncer hacia el pericardio (vía linfática o sanguínea), la toxicidad de los antineoplásicos y por radioterapia. Los primeros quimioterápicos como la doxorubicina, la citarabina, la ciclofosfamida o la bleomicina, se reportaban en la literatura como causantes de pericarditis aguda en un 2 a 5% en general; pero son los últimos fármacos que también pueden producir pericarditis y se conoce poco al respecto. Los inhibidores de la tirosinkinasa (TKI) corresponden a una familia relativamente nueva de fármacos que ha mejorado la supervivencia de los pacientes. Por ejemplo, en leucemia mielocítica crónica el uso de imatinib alcanza una supervivencia libre de eventos en un 81%. Otro TKI es dasatinib, con una potencia 325 veces mayor. Sin embargo este grupo farmacológico no está exento de efectos adversos, sobre todo dasatinib, que puede ocasionar derrame peri-

^a Presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología, Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Profesor de Pre y Posgrado de la Facultad de Medicina de la USMP; ^b Past-Presidenta de la Sociedad Peruana de Neumología, Médica Neumóloga del INEN, Profesora de Pregrado de la Facultad de Medicina de la USMP; ^c Cardiólogo Asistente del Hospital Nacional Hipólito Unanue - Laboratorio de Ecocardiografía, Universidad Nacional Federico Villarreal. Profesor Auxiliar - Departamento de Medicina Humana

cardíaco, arritmias, síndrome de QT largo, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca e infarto cardíaco. El derrame pericárdico tiene una incidencia de 7 a 35%, presentándose desde las 3 semanas hasta los 2 años de iniciado el tratamiento; pericarditis severa ha sido reportado en 1%. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se plantea una inactivación del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un incremento de las células T y las "natural killer" o un incremento de la permeabilidad vascular debido a la inhibición de la familia SRC. El tratamiento es suspender o disminuir la dosis hasta que se resuelva el derrame. Se han reportado casos de pericarditis constrictiva, de allí la necesidad de tener en cuenta esta complicación para lo cual debe haber un seguimiento. También se han reportados casos de taponamiento cardíaco con docetaxel (7-9).

En el texto se hace un análisis de la pericarditis constrictiva, sin embargo, se menciona brevemente a la radioterapia. Este tratamiento constituye en muchos casos un elemento importante para el manejo oncológico, aporta un 40% de curación de tumores cuando se utiliza en forma combinada y hasta un 16% como única terapia. El compromiso pericárdico en estos casos comprende pericarditis aguda que se presentan días a semanas después de la irradiación, el derrame pericárdico que aparece semanas, meses y hasta años luego de la radioterapia (promedio un año), y la pericarditis constrictiva que es la forma más severa, pudiéndose presentar con un periodo de latencia de 10 años y con una frecuencia de 4 a 20%. La radiación genera especies reactivas de oxígeno que alteraría al pericardio favoreciendo la inflamación, el pericardio se vuelve poroso permitiendo la llegada de neutrófilos, que provocan un exudado alto en proteínas (pericarditis exudativa) que puede posteriormente favorecer la fibrosis alterando el drenaje venoso y linfático de la zona, para finalmente reemplazar la grasa pericárdica por colágeno e instalándose una pericarditis constrictiva. Histológicamente se observan irregularidades en la membrana celular endotelial, edema citoplasmático y trombosis en la microcirculación, la relación de capilares-miocitos se reduce llevando a la muerte celular y fibrosis. La fibrosis por radiación no se debería considerar como un efecto primario, más bien es una respuesta reparadora del tejido cardíaco al daño que se produce en el sistema microvascular. Es importante considerar en estos pacientes con disnea y dolor torácico, el diagnóstico de pericarditis constrictiva para no confundir con la reaparición del cáncer (10,11).

La información que brindan las imágenes en esta patología se ha descrito en forma detallada por Chiabrandó (1), considerando que ellas tienen un rol fundamental en el diagnóstico del compromiso estructural y funcional de las pericarditis, así como en el impacto en la decisión terapéutica de ellas. La ecocardiografía tiene

utilidad desde la inflamación aguda hasta el síndrome constrictivo. Su disponibilidad, evaluación en tiempo real, resultado inmediato, bajo costo, disponibilidad a la cabecera del paciente y en todo escenario clínico, la convierten en herramienta principal a tener en cuenta en la evaluación del paciente con enfermedad pericárdica. En el taponamiento cardíaco la ecocardiografía es de suma utilidad, la presencia del colapso sistólico auricular derecho tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 68 a 82%; mientras que si el colapso diastólico temprano del ventrículo derecho se observa, tendría una sensibilidad del 60 a 90% y una especificidad del 85 a 100% (12). En el caso de pericarditis constrictiva la velocidad del anillo mitral diastólico temprano ≥ 8 cm/segundo tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% (13). En los casos de pericarditis recurrente el diagnóstico es un desafío para el cardiólogo clínico o para especialistas afines, y la ecocardiografía una vez más es de gran utilidad (14-16). Los modos de estudio más recientes como la deformación miocárdica permiten descartar compromiso miocárdico asociado específicamente en la pericarditis recurrente, en que la evaluación a menudo es repetida; pero a la vez hay que tener en cuenta la gran limitación aun no resuelta en la destreza del operador y las características somáticas o secuelas estructurales que pueden tener los pacientes en especial los que tuvieron pericarditis tuberculosa o pacientes oncológicos (15,17).

Otro examen mencionado en el texto evaluado es la resonancia magnética, que permite obtener valiosa información de los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad pericárdica por caracterización de tejido que logra identificar, sea este edema, inflamación, neovascularización o evolución a constricción (18,19). Además, proporciona datos muy importantes con el empleo de las diversas secuencias de imágenes o mediante el uso de medios de contraste (gadolinio), en especial cuando es necesario descartar enfermedad miocárdica asociada. En virtud a la disponibilidad, costo elevado y limitaciones cuando los pacientes por ejemplo son portadores de dispositivos o elementos metálicos, su empleo está focalizado a situaciones seleccionadas a criterio clínico.

Aunque el artículo lo menciona, es importante remarcar la pericarditis tuberculosa como complicación de dicha enfermedad, sobre todo en los países de medianos y bajos ingresos, puntualizando que dicha entidad al ser de difícil diagnóstico se puede complicar como pericarditis constrictiva, incrementándose la mortalidad. De allí la necesidad de conocer que la búsqueda del bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), en la efusión pericárdica es muy variable (0-42%), se eleva con la biopsia pericárdica (sensibilidad 10-64%), y cuando se realiza el test de PCR para *Mycobacterium Tuberculosis* en tejido pericárdico la sensibilidad se incrementa (20). Si bien el tratamiento es

de acuerdo al régimen terapéutico de cada país, un punto necesario de mencionar es el poder adicionar corticoides, que por sus propiedades antiinflamatorias disminuye el riesgo de pericarditis constrictiva, aunque no reduce la mortalidad (21).

Definitivamente esta revisión del Dr. Chiabrando y colaboradores constituirá una importante herramienta en el momento actual en que los avances en imágenes y tratamiento de la pericarditis se deben integrar en beneficio de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiabrando J, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford G, Mauro A, Jordan J, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis. JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(1):76-92.
2. Natan S, Lamfers EJ, Ophuis AJ, Meursing BT. Friction and fluid: correlating pericardial effusion and pericardial friction rub. *Neth Heart J*. 2001;9(3):123-126.
3. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.
4. Sucu M, Altunbas G, Coskun FY. Typical pericarditis ECG findings after falling from height. The PR segment depression or ST segment elevation?. *Turk J Emerg Med*. 2017;17(4):148-150. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2017.05.004>
5. Birnbaum Y, Perez Riera A, Nikus K. PR depression with multi-lead ST elevation and ST depression in aVR: Is it always acute pericarditis? *J Electrocardiol*. 2019;54:13-17. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.01.085>
6. Chinchilla-Trigos LA, Jiménez-Fuentes E, Meneses-García A, Cobos-Ortiz M. Manejo del derrame pericárdico en el paciente con cáncer. *Rev Colomb Cir*. 2017;32:82-93. DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.11>
7. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. doi:10.3322/caac.21590
8. Ruiz-Mori E. Manual de Cardio-Oncología. 1 Ed. Lima: Unigraph; 2018.
9. Dogan SE, Mizrak D, Alkan A, Demirkazik A. Docetaxel-induced pericardial effusion. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):389-391. doi: 10.1177/1078155216643859.
10. Velásquez CA, González M, García-Orjuela M, Jaramillo N. Enfermedad cardiaca inducida por radioterapia. *Rev Colomb Cardiol*. 2018; 25(1):74-79. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.01.085>
11. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8:504-519. DOI: 10.4330/wjcv.v8.i9.504
12. Refaat M, Katz W. Neoplastic Pericardial Effusion. *Clin. Cardiol*. 2011; 34(10):593-598. DOI:10.1002/clc.20936
13. Ha JW, Ommen SR, Tajik J, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2004;94:316-319.
14. Xu B, Harb S, Klein A. Utility of multimodality cardiac imaging in disorders of the pericardium. *Echo Res Pract*. 2018; 5(2): R37-R48. doi: 10.1530/ERP-18-0019
15. Calabuig IJ, Sánchez-Soriano R, Domingo T, Pérez C, Chamorro A, Chamorro CI. Recurrent Pericarditis as the Presenting Form of Adult Still's Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(3):208-219 DOI: 10.1016/j.rec.2016.06.016
16. Katinaitė J, Petrauskienė B. Recurrent pericarditis: a case report and literature review. *Acta Med Litu*. 2017;24(3):159-166 DOI: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v24i3.3550>
17. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012. doi: 10.1016/j.echo.2013.06.023.
18. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, Betancor J, Lin L, Tamarappoo B, et al. Quantitative Pericardial Delayed Hyperenhancement Informs Clinical Course in Recurrent Pericarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(11):1347-9 <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.020>
19. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):99-105. doi: 10.1038/nrcardio.2015.115.
20. Reuter H, Burgess L, van-Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM*. 2006;99(12):827-839. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl123>
21. George IA, Thomas B, Sadhu JS. Systemic Review and meta-analysis of adjunctive corticosteroids in the treatment of tuberculous pericarditis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(5): 551-556. doi: 10.5588/ijtld.17.0341

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Efectos hemodinámicos y electrofisiológicos a corto plazo de la resincronización cardiaca mediante estimulación septal ventricular izquierda



Floor C.W.M. Salden, MD,^a Justin G.L.M. Luermans, MD, PhD,^{b,c} Sjoerd W. Westra, MD,^{b,c} Bob Weijs, MD, PhD,^b Elien B. Engels, MSc, PhD,^{a,d} Luuk I.B. Heckman, MD,^a Léon J.M. Lamerichs, RN,^b Michel H.G. Janssen, BSc,^b Kristof J.H. Clerx, RN,^b Richard Cornelussen, PhD,^{a,e} Subham Ghosh, PhD,^f Frits W. Prinzen, PhD,^a Kevin Vernooij, MD, PhD^{b,c}

RESUMEN

ANTECEDENTES La terapia de resincronización cardiaca (TRC) suele aplicarse mediante un ritmo de estimulación biventricular (BiV). Anteriormente se ha puesto de manifiesto la viabilidad de un implante transvenoso de un electrodo en el lado endocárdico ventricular izquierdo (VI) del tabique interventricular, a lo que se denomina estimulación septal VI (sVI).

OBJETIVOS El objetivo de los autores fue comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos agudos de un ritmo de estimulación sVI con los de un ritmo de estimulación BiV y del haz de His (HH) en pacientes tratados con TRC.

MÉTODOS Se aplicó un ritmo de estimulación sVI transitorio (abordaje transaórtico) solo o en combinación con un ritmo de estimulación ventricular derecho (VD) (sVI+VD), BiV y HH en 27 pacientes a los que se implantó un TRC. Se evaluaron los cambios electrofisiológicos con el empleo de electrocardiografía (duración del QRS), vectocardiografía (área del QRS) y mapeo de superficie corporal con multielectrodos (desviación estándar de los tiempos de activación [DETA]). Los cambios hemodinámicos se evaluaron mediante la primera derivada de la presión VI (dPVI/dtmáx).

RESULTADOS En comparación con la situación inicial, el ritmo sVI produjo una mayor reducción del área del QRS (hasta $73 \pm 22 \mu\text{Vs}$) y la DETA (hasta $26 \pm 7 \text{ ms}$) en comparación con el ritmo BiV (hasta $93 \pm 26 \mu\text{Vs}$ y $31 \pm 7 \text{ ms}$; $p < 0,05$ en ambos casos) y con el ritmo sVI+VD (hasta $108 \pm 37 \mu\text{Vs}$; $p < 0,05$; y $29 \pm 8 \text{ ms}$; $p = 0,05$). El aumento de la dPVI/dtmáx fue similar durante el ritmo sVI y el ritmo BiV ($17 \pm 10\%$ frente a $17 \pm 9\%$, respectivamente) y fue mayor que durante el ritmo sVI+VD ($11 \pm 9\%$; $p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los niveles basal, medio o apical del sVI en cuanto a la dPVI/dtmáx y la DETA. En un subgrupo de 16 pacientes, los cambios del área del QRS, la DETA y la dPVI/dtmáx fueron comparables con el ritmo sVI y el ritmo HH.

CONCLUSIONES El ritmo de estimulación sVI proporciona una mejora hemodinámica a corto plazo y una resincronización eléctrica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo BiV y posiblemente durante el ritmo HH. Estos resultados indican que un ritmo de estimulación sVI puede ser una alternativa de gran valor para la TRC. (J Am Coll Cardiol 2020;75:347-59) © 2020 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

A lo largo de las 2 últimas décadas, la terapia de resincronización cardiaca (TRC) se ha desarrollado hasta constituir una opción de tratamiento importante para los pacientes sintomáticos que presentan una disfunción sistólica ventricular izquierda (VI) y una activación ventricular disincronica, especialmente cuando ello se debe a un bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH). Los ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la TRC crea una contracción ventricular más coordinada y eficiente, mejora la función sistólica VI y la capacidad funcional, revierte el remodelado estructural, y reduce la hospitalización por insuficiencia cardiaca y la mortalidad (1,2).

La TRC suele aplicarse mediante estimulación tanto del ventrículo derecho (VD) como de la pared lateral del VI (ritmo de estimulación biventricular [BiV]). Nuestro grupo ha investigado un enfoque alternativo con un único electrodo para la resincronización ventricular: el ritmo de estimulación en el lado endocárdico VI del tabique interventricular (ritmo de estimulación septal VI [sVI]). El ritmo sVI se basa en la idea de que, en el corazón normal, la salida más temprana de los impulsos eléctricos del sistema de Purkinje es la que se produce en el sVI y que el ritmo de estimulación sVI podría proporcionar una activación casi fisiológica. Esta idea se ha visto respaldada en estudios a corto y largo plazo realizados en animales (3,4). Es importante señalar que, el ritmo sVI a largo plazo mantuvo la mecánica cardíaca regional, la contractilidad, la relajación y la eficiencia en niveles próximos a los naturales, mientras que el ritmo apical VD o septal VD (sVD) redujo estas variables (4). En relación con la TRC, Rademakers *et al.* (5) mostraron que, en corazones de perros con BRIHH, los beneficios eléctricos y hemodinámicos a corto plazo de un ritmo sVI eran similares a los observados durante el empleo de un ritmo BiV. Además, en un pequeño grupo de pacientes en los que estaba indicada la TRC, los beneficios hemodinámicos a corto plazo del ritmo sVI y el ritmo BiV fueron también comparables.

Un implante permanente satisfactorio en corazones de perros fue seguido de un pequeño estudio en 10 pa-

cientes con enfermedad del nódulo sinusal a los que se implantó una versión modificada del electrodo Medtronic 3830 (Medtronic, Dublín, Irlanda) de modo permanente con el empleo de una vía transvenosa y atravesando el tabique interventricular (6). Este abordaje resultó viable y evita el acceso del electrodo VI a la cavidad VI (como ocurre en el caso de la TRC endocárdica [7,8]). Otra ventaja del ritmo sVI puede ser que la colocación del electrodo es menos crítica que durante el ritmo de haz de His (HH), que es otro enfoque que está generando un interés creciente en la TRC (9-13).

Con objeto de explorar con mayor detalle el potencial del ritmo sVI en la TRC, el presente estudio tuvo como objetivo responder a las siguientes cuestiones: comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos del ritmo sVI en pacientes candidatos a una TRC con los de un ritmo BiV o HH; y determinar la importancia de la ubicación en el sVI. Estas cuestiones se investigaron en un estudio de cohorte de intervención, realizado en dos centros, mediante la medición de los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca en los que estaba indicada una TRC.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. Se incluyó prospectivamente en el estudio a 27 pacientes consecutivos que cumplían los criterios para el implante de una TRC según las guías actuales (14). Los pacientes fueron reclutados en el *Maastricht University Medical Center+* (n = 23) y el *Radboud University Medical Center* (n = 4) entre noviembre de 2017 y abril de 2019. La inclusión de los pacientes se basó en los criterios de presencia de ritmo sinusal, clase funcional II o III de la *New York Heart Association*, medicación óptima para la insuficiencia cardiaca, fracción de eyección VI <35% y duración del QRS \geq 130 ms en presencia de un BRIHH o duración del QRS >150 ms en ausencia de un BRIHH típico. Se excluyó a los pacientes que tenían una estenosis aórtica moderada o grave, extrasístoles ventriculares frecuentes (\geq 2 complejos en

Del ^aDepartment of Physiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University, Maastricht, Países Bajos; ^bDepartment of Cardiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University Medical Center (MUMC+), Maastricht, Países Bajos; ^cDepartment of Cardiology, Radboud University Medical Centre (Radboudumc), Nijmegen, Países Bajos; ^dDepartment of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canadá; ^eMedtronic PLC, Bakken Research Center, Maastricht, Países Bajos; y ^fMedtronic PLC, Cardiac Rhythm and Heart Failure (CRHF), Mounds View, Minnesota, Estados Unidos. Una parte de este estudio contó con el apoyo económico de Medtronic (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). El Dr. Luermans tiene un contrato de consultoría con Medtronic; y ha recibido una subvención de formación de Biotronik. El Dr. Engels ha recibido una beca de investigación posdoctoral de la *Cardiac Arrhythmia Network of Canada* (CANet). El Dr. Cornelussen es empleado de Medtronic. El Dr. Ghosh es empleado y accionista de Medtronic. El Dr. Prinzen ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic, Abbott, Microport MRC, Biosense Webster, MDS y Biotronik; y ha sido asesor de Oracle Health. El Dr. Vernooy ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic, Abbott y Biotronik; y tiene un contrato de consultoría con Medtronic y Abbott. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 24 de julio de 2019; original revisado recibido el 31 de octubre de 2019, aceptado el 8 de noviembre de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AV = auriculoventricular
BiV = biventricular convencional
TRC = terapia de resincronización cardiaca
ECG = electrocardiograma
EF = electrofisiológico
HH = haz de His
RIH = rama izquierda del haz
BRIHH = bloqueo de rama izquierda del haz de His
VI = ventricular izquierdo
dPVI/dt_{máx} = primera derivada de la presión ventricular izquierda
sVI = septo/septal ventricular izquierdo
VD = ventricular derecho
sVD = septo/septal ventricular derecho
DETA = desviación estándar de los tiempos de activación
VCG = vectocardiograma

un electrocardiograma [ECG] estándar), una enfermedad vascular periférica significativa o una edad inferior a 18 años.

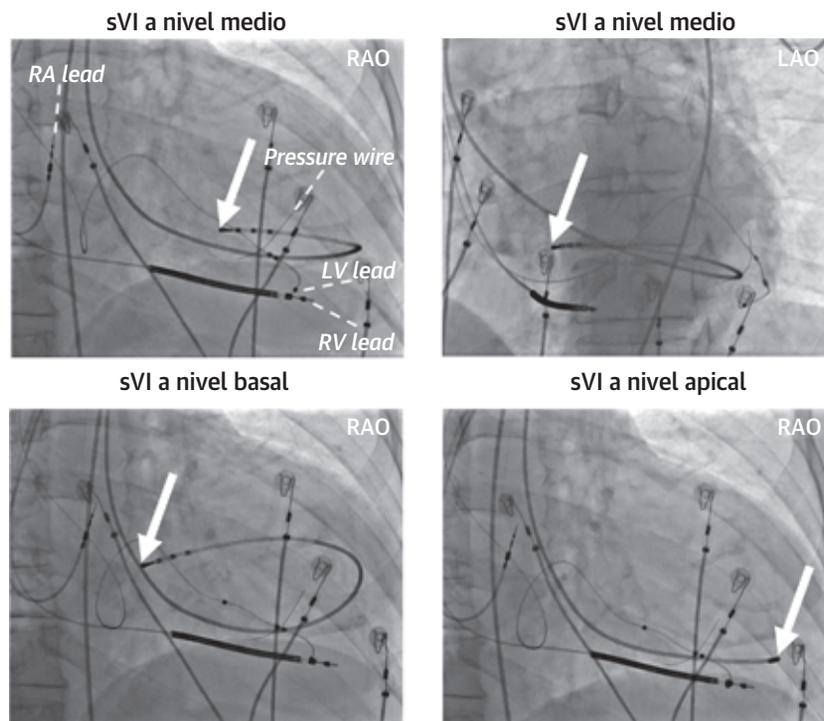
Este estudio se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki, y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del *Maastricht University Medical Center+* (número de registro NL58809.068.16/METC 161117). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la investigación y el estudio fue monitorizado por el *Clinical Trial Center Maastricht*.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO. Se implantó una TRC a todos los participantes según la práctica clínica habitual. El electrodo auricular se colocó en la orejuela auricular derecha, el electrodo VD en el tabique apical VD, y un electrodo VI tetrapolar en una vena apropiada de la pared VI posterolateral. A continuación se introdujo en la cavidad VI un PressureWire X de 0,014 pulgadas (Abbott, St. Paul, Minnesota) a través de una punción arterial femoral, con el empleo de un catéter

multifuncional de calibre 4 F (**figura 1**). Después, se introdujo en el VI un catéter electrofisiológico (EF) dirigible de calibre 6 F a través de la misma punción femoral, para el ritmo de estimulación transitorio.

Se realizaron simultáneamente mediciones hemodinámicas y electrofisiológicas durante diferentes configuraciones del ritmo de estimulación. El ritmo BiV bipolar se aplicó a 2 niveles del electrodo VI, utilizando los 2 electrodos distales (1 y 2) y los electrodos proximales (3 y 4) del electrodo tetrapolar VI. Para el ritmo de estimulación sVI, se colocó transitoriamente el catéter EF en diferentes niveles del sVI (basal, medio y apical). La posición en el sVI se determinó mediante imágenes de fluoroscopia (**figura 1**) y el ECG de 12 derivaciones. El ritmo sVI se aplicó solo y también en combinación con el del electrodo VD (sVI+VD). Después, se colocó el catéter EF en el tabique interventricular VD a través de la vena femoral derecha, para aplicar un ritmo de estimulación VD a nivel medio y en el HH para el ritmo HH. El objetivo fue un potencial del HH estable mediante un electrograma auricular pequeño y ventricular grande durante el mapeo eléctrico con la punta del catéter. Se registró la captura del HH según criterios definidos anteriormente, con una corrección del

FIGURA 1 Imágenes de fluoroscopia de la intervención de implante



Proyección oblicua anterior derecha (OAD) (**arriba a la izquierda**) y oblicua anterior izquierda (OAI) (**arriba a la derecha**) del corazón con electrodos en la aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI) y una guía de presión. En los **cuadros superiores** se muestra la posición del catéter electrofisiológico durante la estimulación del ritmo a nivel medio del tabique VI (sVI), mientras que en los **cuadros inferiores** se muestra la posición del catéter durante la estimulación a nivel basal y apical del sVI.

bloqueo de rama del haz (de estímulo a final del QRS \leq de His a final del QRS y estrechamiento del QRS con el ritmo de estimulación) (12).

El protocolo de aplicación del ritmo se realizó a >10 latidos/min por encima del ritmo sinusal intrínseco, con objeto de descartar los cambios espontáneos de la frecuencia cardíaca. Para asegurar una captura ventricular completa, el ritmo ventricular se aplicó durante un ritmo secuencial auriculoventricular (AV) (modo DDD) con un retraso AV de 60 ms menos que el intervalo PR intrínseco o un retraso AV de 150 ms en el caso de que el intervalo PR fuera prolongado (>210 ms). El retraso de la estimulación interventricular durante el ritmo de estimulación biventricular se fijó en 0 ms. Las mediciones iniciales se realizaron durante un ritmo de estimulación auricular (modo AAI) a la misma frecuencia de estimulación, tanto antes como después de cada modo de estimulación ventricular.

Una vez completado el protocolo de estimulación, se retiró el catéter EF y la guía de presión, y se conectaron los electrodos permanentes al dispositivo de TRC. Se completó la intervención de implante, con lo que finalizó automáticamente la participación del paciente en el estudio.

MEDICIONES. Electrocardiografía. Se registraron ECG estándares de 12 derivaciones a lo largo de toda la intervención con el empleo de un sistema de registro EF (Bard, Boston Scientific, Massachusetts o Claris, Abbott). Después de la intervención, se sintetizó un vectocardiograma (VCG) tridimensional a partir de los ECG de 12 derivaciones registrados, utilizando la matriz de Kors (15). Se descartaron para el análisis las extrasístoles ventriculares. Se calcularon los parámetros de VCG, incluido el área del QRS, con el empleo de un programa informático a medida, programado con el programa MATLAB R2010b (MathWorks, Natick, Massachusetts, Estados Unidos). El área del QRS es el área bajo el QRS combinada de las 3 direcciones principales (X, Y, Z) y representa el grado de las fuerzas eléctricas sin oposición durante la activación ventricular (**figura 2**) (16,17).

El programa de VCG a medida se utilizó también para medir manualmente la duración del QRS en los ECG de 12 derivaciones. La duración del QRS se definió como el tiempo máximo transcurrido entre el inicio del complejo QRS y el final del complejo QRS en las 12 derivaciones. Durante el ritmo de estimulación ventricular, el inicio del complejo QRS se definió de 2 formas: como la primera desviación visible tras el artefacto de estimulación y como el tiempo del artefacto de estimulación.

Mapeo de superficie corporal con multielectrodos. Se aplicó al paciente un cinturón de ECG desechable de un solo uso (Heartscape Technologies, Verathon, Seattle, Washington, Estados Unidos) (con modificaciones en el programa de registro realizadas por Medtronic) con 17

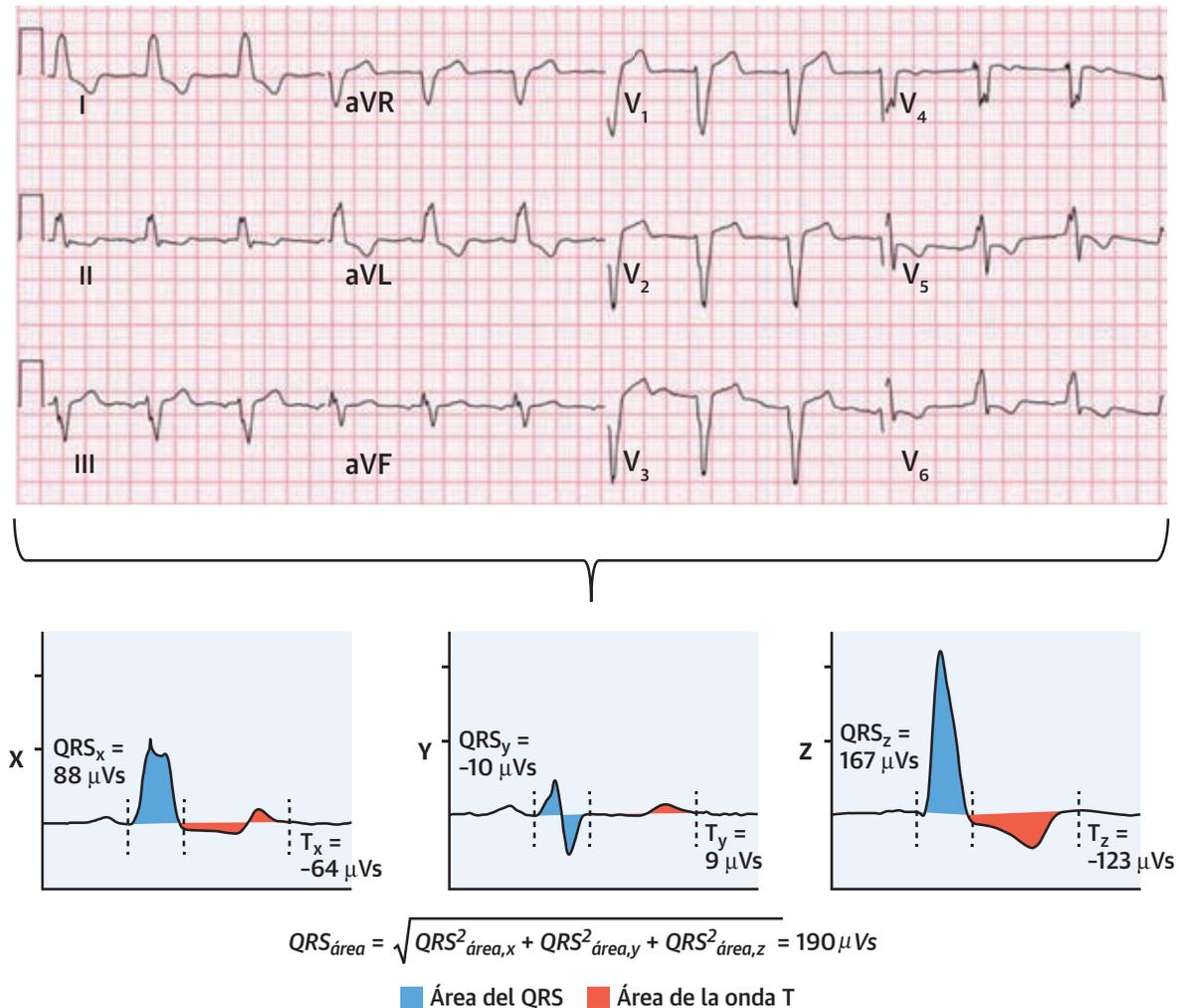
electrodos de ECG unipolares anteriores y 36 posteriores, antes de la intervención de implante. Para la obtención de los datos se utilizó un amplificador multicanal y un monitor con un programa informático a medida. Los datos de cada electrograma unipolar se transformaron *offline* en tiempos de activación y mapas isocrónicos con códigos de color en cada contexto, con un programa informático a medida elaborado en MATLAB. El tiempo de activación se definió como el tiempo de la pendiente negativa más pronunciada, y se calculó la desviación estándar de los tiempos de activación (DETA) a partir de todos los electrodos. La DETA es una media de la sincronización espacial de la activación ventricular, y anteriormente se ha puesto de manifiesto que una reducción de la DETA $\geq 10\%$ con la TRC respecto al ritmo intrínseco es un predictor del remodelado inverso del VI (18,19).

Mediciones hemodinámicas. El efecto hemodinámico a corto plazo del ritmo de estimulación aplicado en diferentes localizaciones se evaluó con una medición invasiva de la primera derivada de la presión del VI (dPVI/dtmáx) obtenida con la guía de presión y analizada con el programa informático PhysioMon, versión 2.02 (Abbott). La dPVI/dtmáx es la rapidez máxima del aumento de la presión VI y constituye un marcador de la contractilidad del VI.

Durante cada medición hemodinámica, se determinó la dPVI/dtmáx para cada latido cardíaco durante 30 s en la situación basal (estimulación en modo AAI), 60 s durante el protocolo de ritmo de estimulación ventricular y nuevamente 30 s durante la situación basal. Con objeto de tener en cuenta los cambios espontáneos en la dPVI/dtmáx basal, cada respuesta al ritmo de estimulación ventricular se comparó con el correspondiente valor basal, mediante el cambio porcentual relativo de la dPVI/dtmáx. Se utilizaron para el análisis los 10 últimos latidos previos y los primeros 10 latidos posteriores a cada cambio, con lo que para cada modo de estimulación se pudo determinar un efecto con "TRC activada" y con "TRC desactivada" (20). Se promediaron los resultados de estos 2 pasos. Se excluyeron del análisis las extrasístoles ventriculares y los 2 latidos cardíacos posteriores a ellas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos de variables continuas se presentan en forma de media \pm DE, y los de variables cualitativas en forma de número y porcentaje. Los datos mostraron una distribución normal según las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff y de Shapiro-Wilk. Para las localizaciones ventriculares con múltiples mediciones (ritmo BiV con electrodos VI distal y proximal, ritmo sVI+VD a diferentes niveles del sVI, y ritmo sVI solo a diferentes niveles del sVI), se promediaron los 2 mejores resultados. Las diferencias entre los diversos contextos de estimulación se evaluaron estadísticamente con el empleo de un análisis de la varianza para medidas repe-

FIGURA 2 Ejemplo de creación de un VCG



Ejemplo de un vectocardiograma (VCG) tridimensional elaborado a partir de un electrocardiograma de 12 derivaciones estándar.

tidas, con un análisis *post hoc* de Bonferroni, utilizando el programa informático SPSS, versión 25.0 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. En la **tabla 1** se muestra que los 27 pacientes constituyen una población de TRC típica. La cohorte de pacientes estaba formada predominantemente por varones (74%), casi la mitad de los pacientes tenían una etiología isquémica y la fracción de eyección VI era del $26 \pm 5\%$. Las exploraciones de imagen de cardi resonancia magnética o de ecocardiografía mostraron una isquemia del tabique en 4 pacientes (15%) y una acinesia o hipocinesia del tabique en otros

4 pacientes (15%). En la mayor parte de los pacientes (89%) se había programado un implante del dispositivo por primera vez, y en un 11% el paso de un desfibrilador automático implantable a una TRC.

Un total de 26 pacientes completaron satisfactoriamente el análisis del ECG y las mediciones de mapeo de superficie corporal, mientras que las mediciones hemodinámicas se realizaron con éxito en los 27 pacientes. Se aplicó un ritmo de estimulación HH con corrección del bloqueo de rama del haz en 16 pacientes y, en la mayoría de los casos hubo una captura no selectiva del HH (88%). En 1 paciente se utilizó un ritmo de estimulación apical VD (modo VVI) en la situación basal, debido a la presencia de una fibrilación auricular durante la intervención (después de la inclusión). No se observaron complicaciones periintervención.

TABLA 1 Características iniciales (N = 27)

Edad al realizar el implante, años	67 ± 9
Hombres	20 (74)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26 ± 4
Clase funcional II/III de la NYHA	22 (81)/5 (19)
MCI	12 (44)
FEVI, %	26 ± 5
Duración del QRS, ms	151 ± 14
Morfología del QRS	
BRIHH	24 (89)
RCIV	3 (11)
Antecedentes patológicos	
Infarto de miocardio/ICP	12 (44)
Hipertensión	7 (26)
FA previa	6 (22)
Diabetes mellitus	4 (15)
CABG	4 (15)
Ictus isquémico	3 (11)
EPOC	3 (11)
Medicación	
Bloqueantes betaadrenérgicos	27 (100)
Inhibidores de la ECA/ARA	23 (85)
Diuréticos	22 (82)
Antagonista de aldosterona	2 (7)
Inhibidor de receptores de angiotensina y neprilisina	2 (7)

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

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista de los receptores de angiotensina II; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MCI = miocardiopatía isquémica; RCIV = retraso de la conducción intraventricular; BRIHH = bloqueo de rama izquierda del haz; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association; ICP = intervención coronaria percutánea.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS. Se muestra un ejemplo de los registros de ECG y los mapas asincrónicos basados en mapas de superficie corporal en la **figura 3**. La duración del QRS en la situación basal fue de 151 ± 14 ms, y 24 pacientes (89%) mostraron una morfología de BRIHH en el complejo QRS según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología. La duración del QRS, medida como el tiempo transcurrido entre la desviación más temprana y el complejo QRS final, fue comparable en las 3 condiciones de aplicación de la TRC (ritmo de estimulación BiV 136 ± 15 ms, sVI+VD 134 ± 21 ms y sVI 135 ± 23 ms) ($p < 0,05$ en todos los casos en comparación con el valor basal). La estimulación HH ($n = 16$) produjo una duración del QRS de 110 ± 17 ms ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal). El tiempo transcurrido entre la estimulación del ritmo y el final del QRS fue comparable en las 4 condiciones de aplicación de la TRC (**figura 4**).

El área del QRS en la situación basal fue de 116 ± 44 μ Vs. La estimulación BiV redujo significativamente el área del QRS en comparación con el valor basal hasta 93 ± 26 μ Vs, mientras que el ritmo sVI redujo en mayor medida el área del QRS hasta 73 ± 22 μ Vs ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal y con el ritmo BiV). La estimulación sVI+VD

no redujo el área del QRS de manera significativa. La reducción del área del QRS con la estimulación sVI fue similar a la observada con la estimulación HH (72 ± 17 μ Vs frente a 74 ± 36 μ Vs, respectivamente) (**figura 4**).

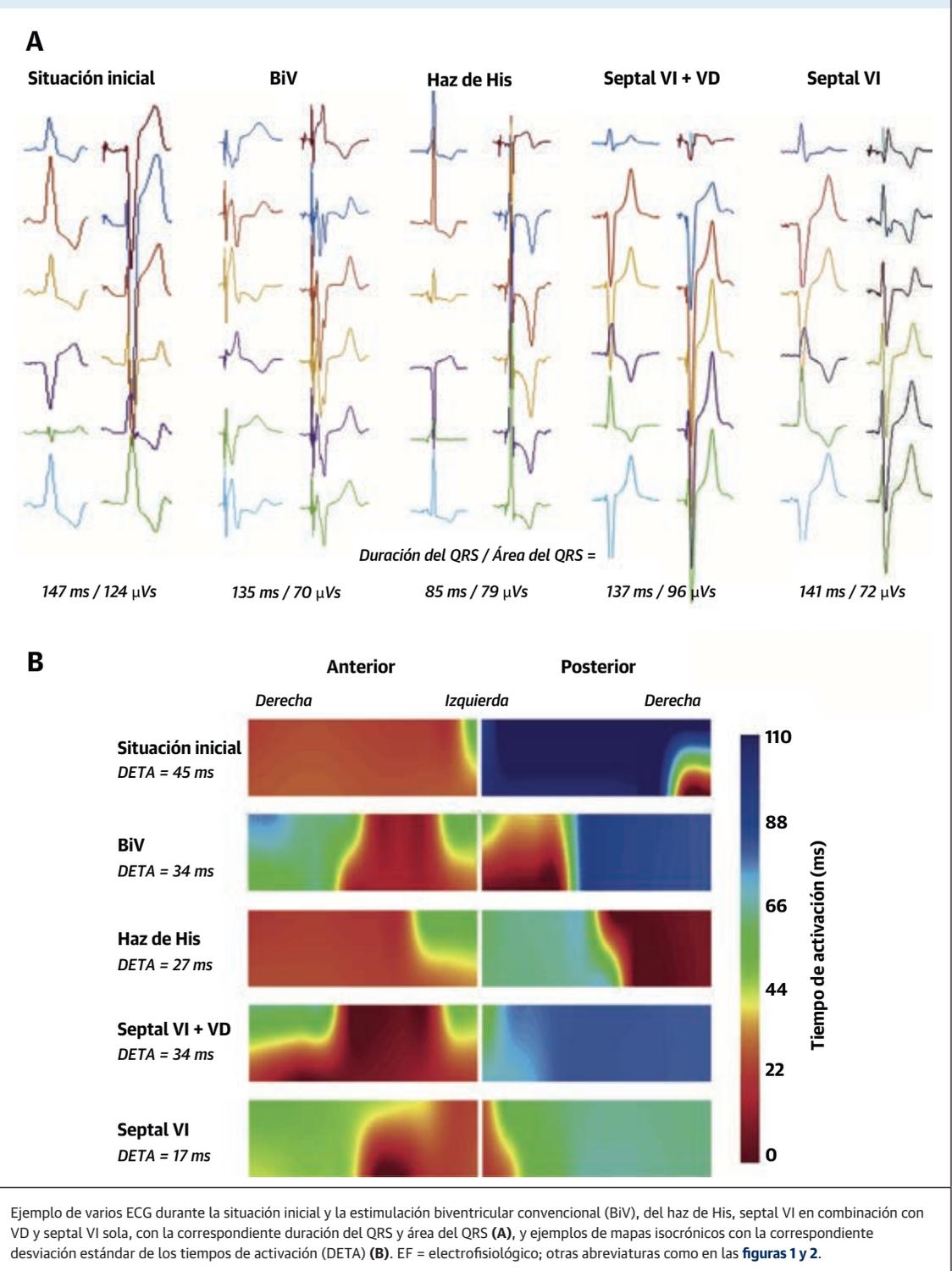
En el conjunto de la cohorte, la DETA basal fue de 39 ± 6 ms. La estimulación BiV redujo la DETA significativamente hasta 31 ± 7 ms, mientras que la estimulación sVI redujo en mayor medida la DETA hasta 26 ± 7 ms ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal con el ritmo BiV). La estimulación HH produjo una reducción significativa de la DETA en comparación con el valor basal hasta 27 ± 7 ms, lo cual fue comparable a la reducción obtenida con la estimulación sVI en este subgrupo de pacientes (27 ± 6 ms) (**figura 4**).

EFFECTOS HEMODINÁMICOS AGUDOS. El valor basal de la dPVI/dtmáx fue de 823 ± 225 mm Hg/s. La estimulación BiV y la estimulación sVI produjeron aumentos significativos de la dPVI/dtmáx, respecto al valor inicial (17 ± 9% frente a 17 ± 10%, respectivamente) (**figura 5**). Tiene interés señalar que la estimulación combinada sVI+VD redujo significativamente el aumento de la dPVI/dtmáx, en comparación con la estimulación sVI sola, hasta un 11 ± 9% respecto a la situación inicial. En el análisis de subgrupo ($n = 16$), con un ritmo HH, el aumento de la dPVI/dtmáx no fue significativamente diferente del observado entre los ritmos sVI y HH (20 ± 8% frente a 18 ± 10%, respectivamente).

UBICACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN DEL RITMO EN EL sVI. No se observaron diferencias significativas en los cambios de la dPVI/dtmáx y de la DETA entre los niveles basal, medio y apical del sVI. El área del QRS durante la estimulación a nivel basal y medio del sVI fue significativamente menor que la observada durante la estimulación apical del sVI (**figura 6**). Es de destacar que el ritmo sVI, teniendo en cuenta todas las mediciones obtenidas con la estimulación sVI (a nivel basal, medio o apical del tabique) en este estudio ($n = 80$), que comportó una reducción de como mínimo un 10% de la DETA respecto al valor basal, produjo un beneficio hemodinámico significativamente superior al del ritmo sVI, que redujo la DETA en <10% (dPVI/dtmáx 20 ± 9% frente a 9 ± 8%, respectivamente; $p < 0,05$). Lo mismo se observó para el ritmo sVI, con una reducción ≥10% frente a <10% del área del QRS (dPVI/dtmáx 19 ± 8% frente a 9 ± 10%, respectivamente; $p < 0,05$).

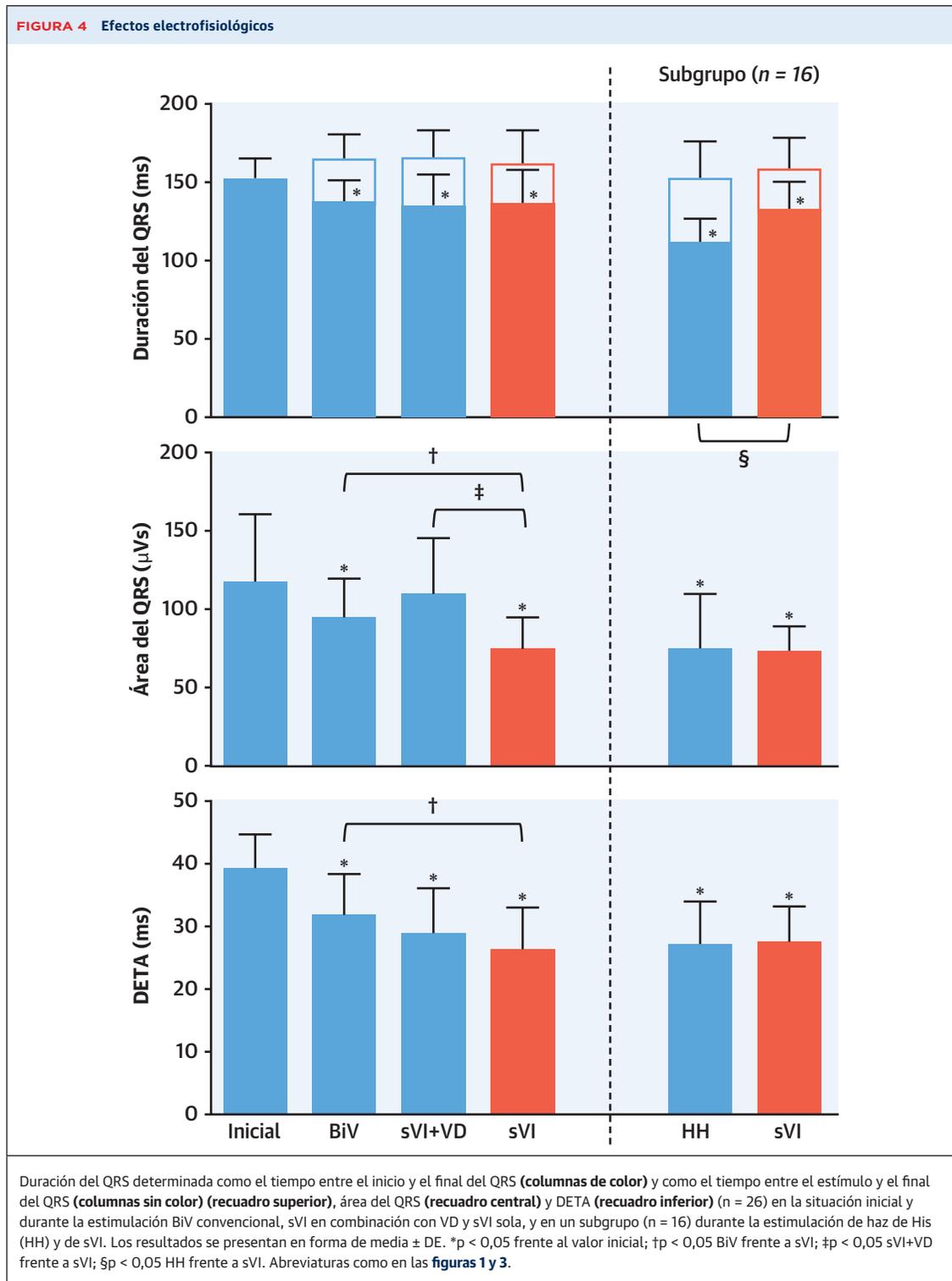
Los cambios en el área del QRS, la DETA y la dPVI/dtmáx con la estimulación a nivel medio del sVI fueron significativamente mayores que los observados con la estimulación a nivel medio del sVD (71 ± 23 μ Vs frente a 121 ± 43 μ Vs, 29 ± 10 ms frente a 40 ± 7 ms, y 1 ± 9% frente a 16 ± 10%, respectivamente).

La estimulación BiV con el empleo de electrodos de VI proximales (3 y 4) o distales (1 y 2) produjo valores simi-

FIGURA 3 Ejemplos de efectos EF

lares de DETA (31 ± 7 ms frente a 32 ± 8 ms, respectivamente) y de $dPVI/dt_{máx}$ ($17 \pm 8\%$ frente a $15 \pm 10\%$, respectivamente). Sin embargo, la estimulación BiV con los electrodos proximales produjo una reducción del

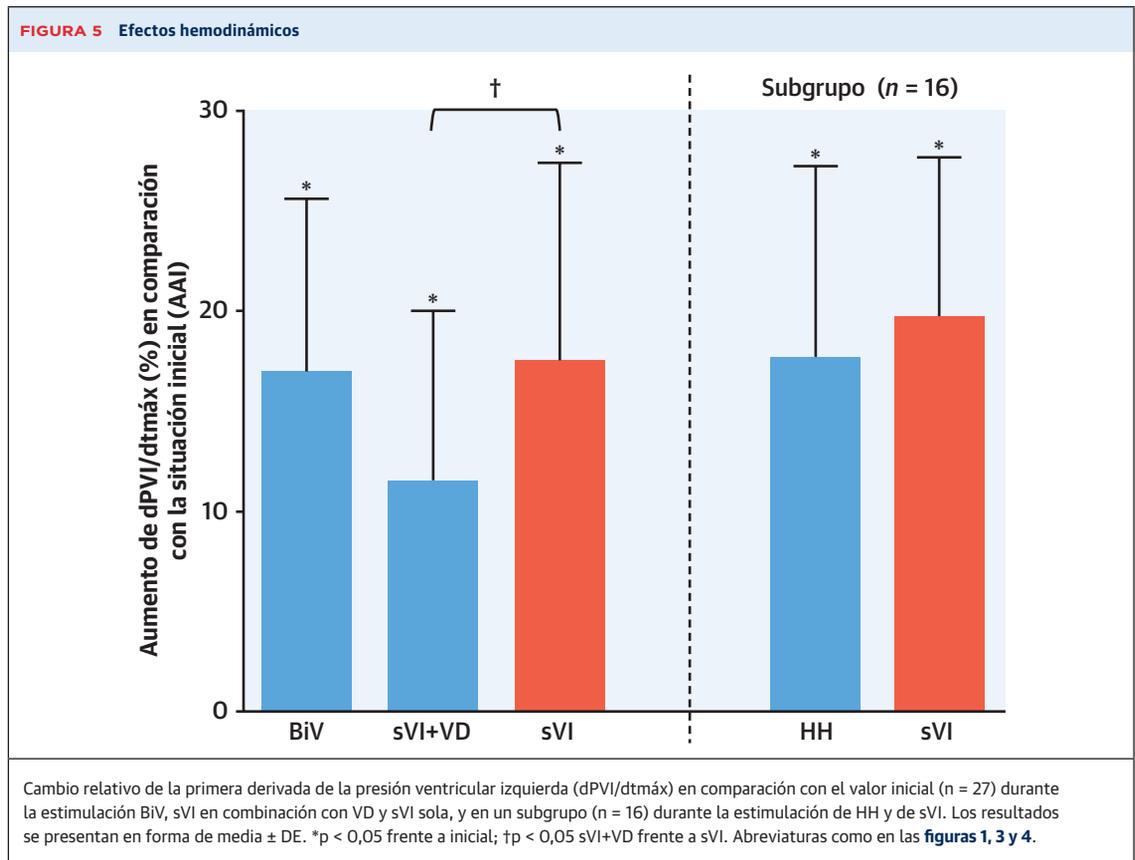
área del QRS respecto al valor basal significativamente mayor (paso de 115 ± 45 μ Vs a 86 ± 28 μ Vs) que la observada con los electrodos distales (paso de 119 ± 48 μ Vs a 103 ± 29 μ Vs).



DISCUSIÓN

El presente estudio de prueba de concepto demuestra que, en los pacientes en los que está indicada una TRC, el ritmo de estimulación sVI produce una mejoría a corto

plazo de una resincronización eléctrica y una mejoría hemodinámica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo de estimulación BiV y HH (**Ilustración central**). En segundo lugar, las ubicaciones de la estimulación a nivel basal, medio y apical del sVI pro-



dujeron resultados similares, lo cual indica que, dentro del sVI, la posición del electrodo de estimulación no desempeña un papel crítico.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL RITMO DE ESTIMULACIÓN sVI. Una observación importante del presente estudio es la de que el ritmo de estimulación sVI crea una resincronización eléctrica mejor que la del ritmo BiV, según indica la mayor reducción del área del QRS y de la DETA. Las posibles explicaciones se basan en estudios previos realizados en animales, que han mostrado que el ritmo de estimulación de VI en cualquier posición endocárdica captura fibras endocárdicas superficiales, no necesariamente fibras de Purkinje, con lo que proporciona una vía fisiológica de resincronización VI (4,21,22). Además, la estimulación del ritmo sVI evita la conducción lenta a través del tabique interventricular, que requiere 30 a 70 ms en el BRIHH (23,24). Otros factores pueden ser que el sVI sea el lugar en el que los impulsos eléctricos salen del sistema de conducción rápida (25) y que la activación se produzca del endocardio al epicardio. Es de prever que esto último genere una mayor activación simultánea del VI.

Estudios anteriores han indicado que la DETA es un predictor de la respuesta a la TRC más exacto que la du-

ración del QRS (18,19). Tiene interés señalar que la DETA fue similar durante el ritmo de estimulación HH y durante el ritmo sVI en el presente estudio, lo cual indica una sincronización comparable de la activación ventricular con la estimulación HH y la estimulación sVI. Una posible explicación de esta observación es la derivada de los experimentos previos realizados con animales, en los que se observó un patrón de activación similar al del ritmo sinusal al aplicar la estimulación al tejido del tabique por debajo del punto en el que el HH penetra en el cuerpo fibroso central (26).

Conceptualmente, el ritmo de estimulación sVI no sería efectivo si la mayor parte del retraso de la conducción en los pacientes tratados con TRC fuera periférico. La observación de que el ritmo de estimulación HH pudo reducir la duración del QRS a un promedio de 110 ms en nuestro estudio indica que la mayor parte del retraso de la conducción en estos pacientes es bastante proximal en el sistema de His-Purkinje, tal como han descrito recientemente Upadhyay et al. (27).

Además, el presente estudio corrobora los datos de estudios previos en cuanto a que hay una considerable diferencia de efectos electrofisiológicos entre el ritmo de estimulación sVD y el ritmo sVI (4,28). Entre el ritmo sVD y la activación del endocardio del sVI hay un retraso de

aproximadamente 40 ms, y se requieren otros 50 ms para llevar el impulso por todo el endocardio VI. Durante el ritmo de estimulación sVI, la conducción transeptal (en dirección hacia la derecha) se produce de manera simultánea con la conducción endocárdica VI circular, lo cual reduce significativamente el tiempo de activación total del VI (4).

EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL RITMO DE ESTIMULACIÓN. Las consecuencias electrofisiológicas beneficiosas del ritmo de estimulación sVI parecen traducirse en unos efectos hemodinámicos favorables, en especial porque el ritmo de estimulación sVI, con una reducción de $\geq 10\%$ de la DETA o del área del QRS se asoció a una respuesta hemodinámica significativamente mayor. La semejanza de los efectos hemodinámicos de los ritmos de estimulación sVI y BiV es coherente con lo indicado por estudios previos realizados en animales así como con los resultados de un estudio preliminar en pacientes (5). En este pequeño estudio, se investigó a los pacientes ($n = 12$) con localizaciones alternativas de la estimulación del ritmo debido a la falta de respuesta a la TRC convencional o por la imposibilidad de acceder al seno coronario. Sin embargo, el presente estudio fue prospectivo y en ninguno de los pacientes había habido intentos previos de implante de una TRC, por lo que refleja mejor la práctica clínica habitual.

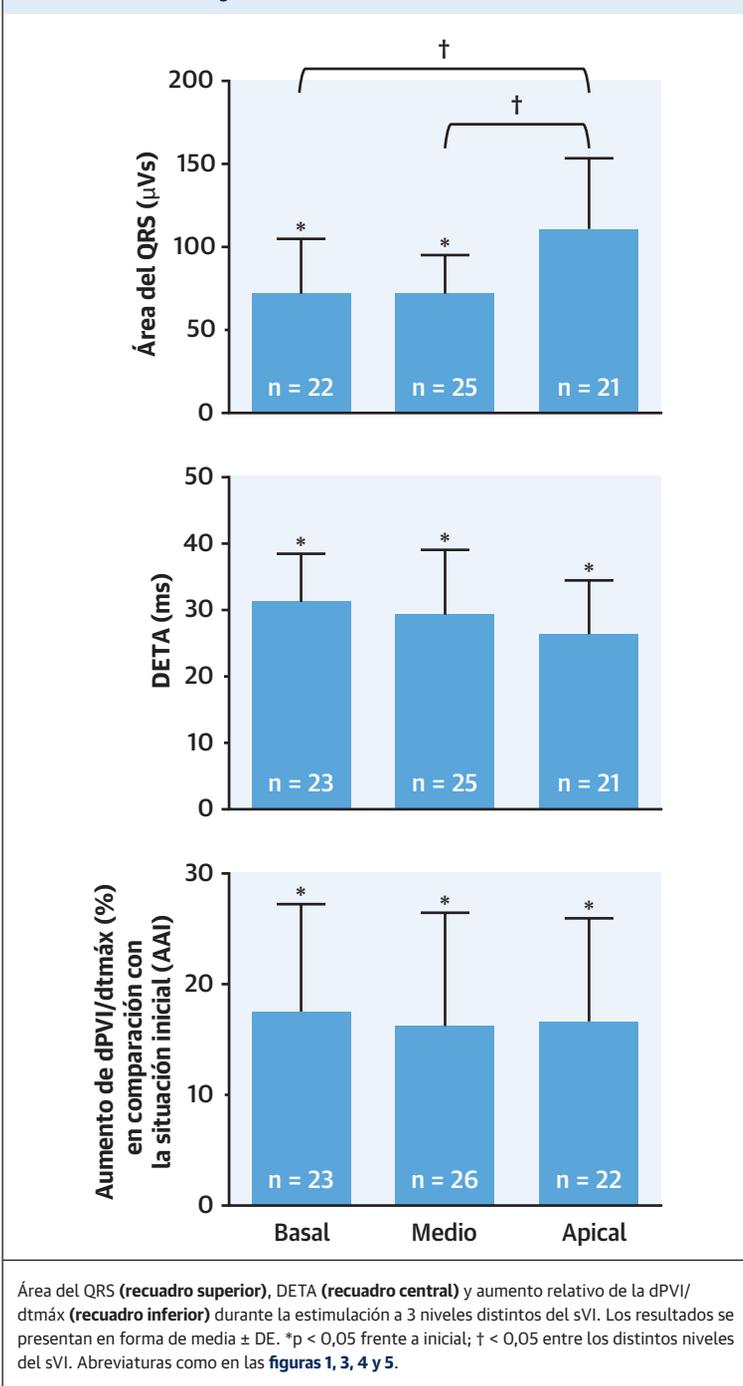
Una observación inesperada e interesante de ese estudio es que el ritmo de estimulación combinado sVI+VD produjo una respuesta hemodinámica significativamente menor que la del ritmo sVI solo. La explicación de este hallazgo no está clara y requerirá mayor investigación.

La semejanza de los efectos hemodinámicos del ritmo HH y el ritmo sVI concuerda con los resultados de un estudio previo en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. En estos pacientes, el ritmo de estimulación sVI no indujo una reducción significativa de la dPVI/dtmáx en comparación con el ritmo sinusal intrínseco, a pesar de que el ritmo sVI aumentó la duración del QRS en estos pacientes con un complejo QRS estrecho (6).

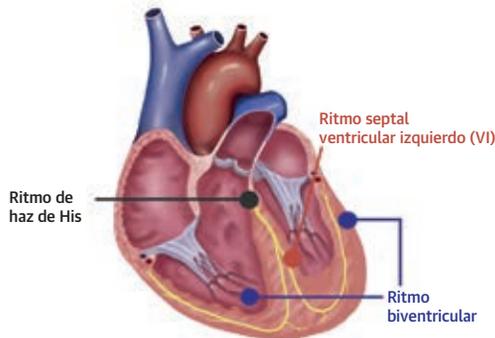
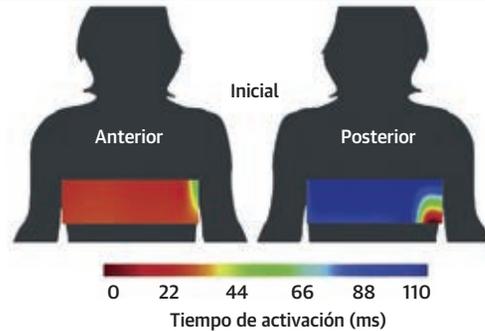
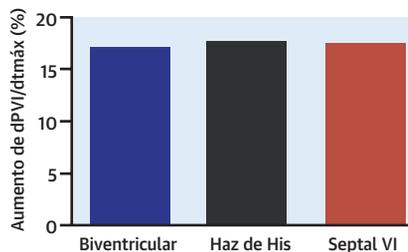
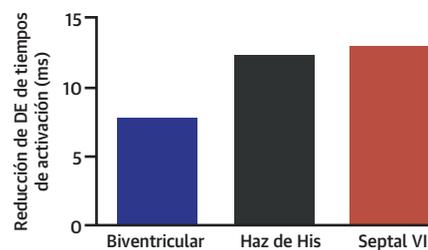
La observación de que el ritmo HH y el ritmo BiV produjeron aumentos de la dPVI/dtmáx similares es compatible también con lo indicado por estudios anteriores que no mostraron diferencias significativas de respuesta ecocardiográfica entre el ritmo de estimulación HH y el ritmo BiV (9,29). En cambio, en el reciente estudio de Arnold *et al.* (11) se observó que el ritmo HH proporciona un aumento superior de la presión arterial sistólica, aunque en una cohorte de pacientes preseleccionados.

CONSECUENCIA CLÍNICAS. Aunque en el presente estudio se utilizó un ritmo de estimulación sVI transitorio, cabe vislumbrar varios beneficios prácticos de la estimulación de ritmo sVI con un solo electrodo para una futura aplicación clínica. Con un beneficio hemodinámico simi-

FIGURA 6 Resultados según la localización de la estimulación del ritmo sVI



lar de los ritmos de estimulación sVI, BiV y HH, la estimulación sVI puede tener varias ventajas una vez se haya comercializado un electrodo de estimulación de ritmo para este fin. Se ha utilizado con éxito un electrodo de investigación adaptado en estudios realizados en animales (4,30) y en 10 pacientes con disfunción del nódulo sinusal, con el empleo de un abordaje transvenoso mediante la colocación profunda del electrodo en el tabique

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estimulación septal ventricular izquierda para la terapia de resincronización cardiaca**Terapia de sincronización cardiaca****Mapa de superficie corporal****Efectos hemodinámicos****Efectos electrofisiológicos**

Salden, F.C.W.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):347-59.

En el presente estudio se compararon los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos agudos de la estimulación septal ventricular izquierda (VI), biventricular y de haz de His en pacientes a los que se implantaba una terapia de resincronización cardiaca (**arriba a la izquierda**). Se evaluaron los cambios electrofisiológicos con el empleo de un mapeo de superficie corporal multielectrodo (**arriba a la derecha**) como desviación estándar de los tiempos de activación. Los cambios hemodinámicos se evaluaron mediante la dPVI/dtmáx. Los resultados indican que el ritmo de estimulación septal VI proporciona una mejora hemodinámica aguda (**abajo a la izquierda**) y una resincronización eléctrica (**abajo a la derecha**) que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo de estimulación biventricular y posiblemente que la observada con la estimulación de haz de His.

interventricular (6). Aunque estos estudios se realizaron con una versión modificada del electrodo Medtronic 3830 (hélice ampliada), Huang *et al.* (31) pudieron realizar una estimulación de ritmo septal profunda (áreas de la RIH), con el empleo del mismo abordaje, mediante el implante del electrodo Medtronic 3830 estándar.

En comparación con el ritmo de estimulación BiV, el ritmo sVI tiene las ventajas de que evita posibles problemas con la colocación del electrodo en una tributaria venosa coronaria así como la estimulación del nervio frénico (32). Además, la estimulación básicamente epicárdica, generada por el estimulación en una vena coronaria crea una secuencia de activación de epicardio a endocardio, menos fisiológica, que se ha considerado una causa de algunos efectos proaritmicos de la TRC (33). Se obtiene también una activación más fisiológica con el empleo de una TRC endocárdica. Sin embargo, la TRC en-

docárdica está todavía en su infancia, con una falta de instrumentos adecuados y un porcentaje relativamente elevado de eventos adversos (7,8).

Recientemente, en estudios pioneros en este campo se ha mostrado la viabilidad de una estimulación en la RIH o en su proximidad (34,35). Se supone que la estimulación de ritmo en el área de la RIH captura el sistema de conducción rápida. Esta estimulación del ritmo en el área de la RIH se realiza con un abordaje septal transventricular similar al de la estimulación sVI a largo plazo, aunque a través de la parte más basal del tabique (31,34,35). En nuestro abordaje para el ritmo de estimulación sVI, la ubicación de la estimulación no se eligió en función de una "señal de His-Purkinje" en el electrograma local. Sin embargo, la morfología del QRS que presentamos en la **figura 3A** tiene algunas semejanzas con las morfologías del QRS con estimulación del ritmo en el

área de la RIH descritas por Huang *et al.* (31). Estas semejanzas pueden explicarse por la captura accidental del sistema de His-Purkinje durante nuestro abordaje del sVI. Otra posibilidad es que la estimulación de la conducción rápida por fibras endocárdicas no pertenecientes al sistema de Purkinje pueda producir el mismo beneficio que la estimulación de ritmo en la RIH. Esto último está respaldado por la observación de que la reducción de la DETA y el aumento de la dPVI/dtmáx fueron prácticamente independientes de la ubicación de la estimulación para el ritmo en el sVI. Sin embargo, Hou *et al.* (28) han señalado que la captura de la RIH puede proporcionar un beneficio superior al de la captura del miocardio, aunque se basaron en una población de pacientes con bradiarritmias y una FEVI >55%. Será necesaria una investigación adicional para comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos del ritmo de estimulación septal del VI con los del ritmo de estimulación en el área de la RIH.

Esta amplia gama de posibilidades de ubicación de la estimulación del ritmo en el sVI haría que el implante del electrodo en el sVI fuera relativamente fácil, ya que la posición exacta del electrodo es menos crítica que en la estimulación del ritmo realizada en HH y en el área de la RIH (12). Otros inconvenientes del ritmo de estimulación HH son diversos problemas de percepción, los umbrales de estimulación altos y un aumento adicional de los umbrales tras el implante que motivan más revisiones del electrodo y/o un agotamiento más rápido de la batería (12,13). En la experiencia con el ritmo de estimulación sVI a largo plazo en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, la estimulación del sVI se realizó con la punta del electrodo, con umbrales de captura de $0,5 \pm 0,2$ V. No se observaron complicaciones relacionadas con el electrodo, y los electrodos se mantuvieron eléctrica y mecánicamente estables durante el seguimiento de 6 meses (6) (y lo siguen estando después de 3 años) (Vernooy, datos no publicados, abril 2019).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En el presente estudio de prueba de concepto, se investigó la respuesta a corto plazo a la estimulación transitoria en el sVI. Para un estimulación sVI a largo plazo, puede usarse el abordaje septal transventricular transvenoso antes mencionado. Ello puede comportar unos patrones de activación ligeramente diferentes, debido a que el electrodo penetrante puede no alcanzar por completo el endocardio. La estimulación

HH se realizó también con el empleo de un catéter EF, lo cual motivó una captura no selectiva del HH en la mayoría de los casos. Por consiguiente, la duración del QRS y la DETA pueden ser mayores que las existentes con una captura selectiva del HH. Por último, hay datos contradictorios respecto a si el aumento a corto plazo de la dPVI/dtmáx se traduce o no en un beneficio de la TRC a largo plazo (36,37), en especial si se compara con los cambios a corto plazo en el trabajo de eyección (38).

CONCLUSIONES

El ritmo de estimulación sVI proporciona una mejora hemodinámica a corto plazo y una resincronización eléctrica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo BiV y posiblemente durante el ritmo HH. Estos resultados sugieren que el ritmo de estimulación sVI con un solo electrodo ventricular puede ser una nueva forma alternativa, valiosa y factible, de aplicar la TRC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Floor C.W.M. Salden, Maastricht University, Department of Physiology, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, Países Bajos. Correo electrónico: f.salden@maastrichtuniversity.nl. Twitter: @FloorSalden.

PERSPECTIVAS

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

El ritmo de estimulación aplicado en el sistema de conducción cardíaco a lo largo de las fibras de Purkinje y de las fibras endocárdicas del ventrículo izquierdo no pertenecientes al sistema de Purkinje puede ser una alternativa a la estimulación de ritmo biventricular, del haz de His y de la rama izquierda del haz para la terapia de resincronización cardíaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios a largo plazo para evaluar la utilidad de un abordaje de estimulación septal ventricular izquierdo para la terapia de resincronización cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
2. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381.
3. Peschar M, De Swart H, Michels KJ, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1218-26.

4. Mills RW, Cornelussen RN, Mulligan LJ, et al. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:571-9.
5. Rademakers LM, van Hunnik A, Kuiper M, et al. A possible role for pacing the left ventricular septum in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:413-22.
6. Mafi-Rad M, Luermans JGLM, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9:e003344.
7. Morgan JM, Biffi M, Geller L, et al. ALternate Site Cardiac ResYNchronization (ALSYN): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2016;37:2118-27.
8. Gamble JHP, Herring N, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Endocardial left ventricular pacing across the interventricular septum for cardiac resynchronization therapy: clinical results of a pilot study. *Heart Rhythm* 2018;15:1017-22.
9. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of His-SYNC. *Heart Rhythm* 2019;16:1797-807.
10. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996-1006.
11. Arnold A, Shun-Shin M, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3112-22.
12. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm* 2018;15:460-8.
13. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace* 2018;20:1819-26.
14. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
15. Kors J, van Herpen G, Sittig A, van Bommel J. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J* 1990;11:1083-92.
16. Engels EB, Mafi-Rad M, van Stipdonk AMW, Vernooy K, Prinzen FW. Why QRS duration should be replaced by better measures of electrical activation to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;9:257-65.
17. van Stipdonk AMW, ter Horst IAH, Kloosterman M, et al. QRS area is a strong determinant of outcome in cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2018;11: e006497.
18. Johnson W, Vatterott PJ, Peterson MA, et al. Body surface mapping using an ECG belt to characterize electrical heterogeneity for different left ventricular pacing sites during cardiac resynchronization: relationship with acute hemodynamic improvement. *Heart Rhythm* 2017;14:385-91.
19. Gage RM, Curtin AE, Burns KV, Ghosh S, Gillberg JM, Bank AJ. Changes in electrical dyssynchrony by body surface mapping predict left ventricular remodeling in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2017;14:392-9.
20. Whinnett ZI, Nott G, Davies JER, et al. Maximizing efficiency of alternation algorithms for hemodynamic optimization of the AV delay of cardiac resynchronization therapy. *PACE* 2011;34:217-25.
21. van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, et al. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:580-7.
22. Myerburg R, Gelband H, Nilsson K, Castellanos A, Morales A, Bassett A. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. *Circ Res* 1978;42: 27-35.
23. Strik M, van Deursen CJM, van Middendorp LB, et al. Transseptal conduction as an important determinant for cardiac resynchronization therapy, as revealed by extensive electrical mapping in the dyssynchronous canine heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:682-9.
24. Prinzen FW, Auricchio A. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is not useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:70-8.
25. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbacher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41: 899-912.
26. Laske TG, Skadsberg ND, Hill AJ, Klein GJ, Izzo PA. Excitation of the intrinsic conduction system through His and interventricular septal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29: 397-405.
27. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle branch block patterns: mechanistic evidence of left intra-Hisian block circumvented by His pacing. *Circulation* 2019;139:1876-88.
28. Hou X, Qian Z, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace* 2019;21:1694-702.
29. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
30. Grosfeld MJW, Res JCJ, Vos DHS, de Boer TJM, Bos HJ. Testing a new mechanism for left interventricular septal pacing: the transeptal route. *Europace* 2002;4:439-44.
31. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;33: 1736.e1-3.
32. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev* 2019;24:41-54.
33. Fish JM, Brugada J, Antzelevitch C. Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2340-7.
34. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility, electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:1774-82.
35. Li X, Li H, Ma W, et al. Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: feasibility, safety and acute effect. *Heart Rhythm* 2019;16:1766-73.
36. de Roest G, Knaepen P, Gotte M, et al. Stroke work or systolic dP/dtmax to evaluate acute response to cardiac resynchronization therapy: are they interchangeable? *Eur J Heart Fail* 2009;11: 706-8.
37. Duckett SG, Ginks M, Shetty AK, et al. Invasive acute hemodynamic response to guide left ventricular lead implantation predicts chronic remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1128-36.
38. Zwerink A, Salden OAE, van Everdingen WM, et al. Hemodynamic optimization in cardiac resynchronization therapy: should we aim for dP/dtmax or stroke work? *J Am Coll Cardiol EP* 2019; 5:1013-25.

PALABRAS CLAVE mapeo de superficie corporal, terapia de resincronización cardíaca, insuficiencia cardíaca, hemodinámica, estimulación de haz de His, tabique ventricular

COMENTARIO EDITORIAL

Estimulación septal del ventrículo izquierdo. ¿El comienzo de una nueva era en la Terapia de Resincronización Cardíaca?

Josep Brugada
Terradellas

José Maria Tolosana Viu MD, PhD ^{a,b,c}; Josep Brugada Terradellas MD, PhD* ^{a,b,c}

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) clase funcional NYHA II-III o ambulatoria IV a pesar de tratamiento médico óptimo, baja fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo ($FE \leq 35\%$) y QRS ancho; especialmente en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH). (1)

Mediante la estimulación biventricular (ventrículo derecho y pared lateral del VI), La TRC convencional (TRC-conv) corrige la asincronía eléctrica y mecánica a distintos niveles (auriculo-ventricular, interventricular e intraventricular); favoreciendo una contracción cardíaca más coordinada y eficaz. Esto provoca una disminución de las dimensiones del ventrículo izquierdo, mejora la FE y reduce el grado de insuficiencia mitral funcional. (2-4) Clínicamente la TRC mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, disminuye los ingresos hospitalarios e incluso la mortalidad en algunos pacientes seleccionados. (1)

Aunque no existe una uniformidad en las definiciones de respuesta a la TRC, se sabe que en torno al 30% de los pacientes no responden clínicamente a la terapia. Si se analiza la respuesta ecocardiográfica, el porcentaje aumenta hasta el 40-45% (5). La ausencia de respuesta a la TRC depende de múltiples factores. Siendo la localización inadecuada del electrodo del VI uno de ellos. (6)

En la TRC-conv, el implante del electrodo del VI se realiza por vía endovenosa a través del seno coronario (SC). La imposibilidad de canular el SC, la anatomía venosa, la presencia de estimulación frénica o los umbrales de estimulación elevados limitan el implante del electrodo. La mejoría de las herramientas para canular el SC y la vena diana, los nuevos electrodos con diferentes diámetros,

curvas y múltiples polos, así como la mayor experiencia de los implantadores han disminuido la tasa de implantes fallidos. (7) Sin embargo, en la TRC-conv, la anatomía del SC sigue limitando el implante del electrodo VI en una posición adecuada. Por esto, como seguidamente explicamos, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de resincronización cardíaca por vía endovenosa que evitan las limitaciones antes descritas, intentado así mejorar la respuesta a la terapia.

La estimulación hisiana: el implante de un electrodo en posición del His puede corregir los trastornos de conducción (BRIHH o bloqueo A-V) localizados a nivel intrahisiano o incluso en la porción proximal de la rama izquierda, normalizando el QRS y activando el ventrículo de una manera más fisiológica. (8) Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de esta técnica tanto a nivel hemodinámico como a nivel clínico y ecocardiográfico, siendo una alternativa a la TRC convencional. (9-12) Sin embargo, la incapacidad de corregir el BRIHH y el aumento de los umbrales de estimulación limita su aplicación. (12) Recientemente La estimulación de rama izquierda se ha postulado como otra alternativa de estimulación fisiológica cardíaca. (13) Esta técnica usa las mismas herramientas que la estimulación hisiana, pero a diferencia de la primera, el electrodo se posiciona 1 cm más distal, en la porción basal del septo interventricular, penetrando hasta la región endocárdica del VI buscando la localización de la rama izquierda del haz de his. (13-14) La estimulación de rama izquierda corrige los bloqueos más distales que no se corrigen con la estimulación del his y además tiene los umbrales de estimulación más bajos. (14,15)

La estimulación endocárdica del VI permite el implante del electrodo en cualquier área del ventrículo,

^aSección de Arritmias, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España. ^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Conflictos de interés: Dr Tolosana es consultor de Abbott, Medtronic, Biotronik y Boston Scientific. Dr. Brugada es consultor de Abbott y Biotronik

eliminando tanto las limitaciones anatómicas del SC, como la estimulación frénica, además tiene unos umbrales de estimulación más bajos que los obtenidos desde epicardio. Modelos animales y humanos han observado que el impulso eléctrico se transmite por el endocardio más rápidamente que por las otras capas miocárdicas, acortando los tiempos de activación del VI. (16) El implante endocárdico del electrodo del VI se puede realizar vía transeptal auricular, tras-apical o transeptal ventricular. Varios estudios han demostrado la eficacia de la TRC endocárdica, sobre todo en pacientes no respondedores a la TRC convencional o con implantes fallidos, sin embargo, el aumento de las complicaciones tromboembólicas y la necesidad de anticoagulación indefinida limitan su uso. (17)

Modelos animales han demostrado que la estimulación endocárdica septal del VI provoca un patrón de activación y contracción ventricular que imita a la secuencia de activación normal. (18) Rademakers *et al* (19). Demostraron en un modelo canino con BRII que la estimulación septal del VI tiene similares beneficios hemodinámicos que la TRC convencional. Un estudio piloto que incluyó 10 pacientes con disfunción sinusal, demostró que la estimulación septal del VI es posible y segura, implantando un electrodo especialmente diseñado para ello, que dispone de una hélice de 4 mm que actúa como cátodo permitiendo atravesar el septo desde el ventrículo derecho hasta alcanzar el endocardio del VI, pero sin salir a su superficie evitando por tanto tener que tratar al paciente con anticoagulación. (20)

En este número, Salden F *et al*. (21) comparan en una serie de 27 pacientes con FE<35%, QRS>130 mseg (90% con BRIHH) los efectos agudos tanto a nivel hemodinámico como electrofisiológico entre la TRC-conv, la estimulación hisiana (his-p) y la estimulación endocárdica septal del VI, tanto aislada (VI-sep) como en combinación con el VD (VD+VIsép). Además, para determinar si los efectos de la estimulación septal del VI dependen de su localización, los autores compararon los efectos de la VI-sep a distintos niveles (basal, medial y apical).

Los efectos hemodinámicos se midieron calculando la primera derivada del ascenso de la presión intraventricular (LVdP/dtmax) del VI. Para valorar los efectos electrofisiológicos se analizó: la duración del QRS estimulado, el área del QRS medida con un vectocardiograma 3D y la medida de la desviación estándar de los tiempos de activación cardiaca (SDAT) obtenidos con un cinturón multielectrodo. Hay que felicitar a los autores por el diseño y la rigurosidad del artículo que compara los cambios agudos hemodinámicos y electrofisiológicos de diferentes formas de estimulación cardiaca en un mismo paciente con criterios para TRC. Los autores concluyen que la estimulación endocárdica septal proporciona una mejoría hemodinámica y una resincronización eléctrica similar a

la TRC-conv y a la estimulación desde el His, por lo que la estimulación septal del VI podría ser una alternativa a la TRC.

Comparado con los valores basales, todos los modos de estimulación mejoraron la LVdP/dtmax significativamente. No hubo diferencias entre las distintas formas de estimulación excepto entre la combinación VD+VI-sep, cuya mejoría fue menor comparada con la estimulación VI-sep. Los autores no supieron explicar el motivo de esta diferencia. La falta de optimización de los intervalos AV y VV pudo penalizar el incremento de los valores de LVdP/dtmax de la TRC-conv. Nuestro grupo ha descrito un método de optimización electrocardiográfica de los intervalos AV y VV que fusiona el ritmo intrínseco y la estimulación biventricular. En comparación con los parámetros nominales, la optimización de los intervalos AV y VV acortó el QRS estimulado en un 40% y mejoró los valores de LVdP/dtmax en un 26%. (22) A largo plazo la optimización ECG de estos parámetros se asoció a una mejor respuesta ecocardiográfica a la TRC (23)

La mejoría hemodinámica de LVdP/dtmax no es el mejor parámetro para predecir la respuesta a largo plazo a la TRC y por tanto no podemos descartar que con la medición de otros parámetros hemodinámicos que predicen mejor la respuesta a la TRC, se hubiera observado algún cambio significativo entre las distintas formas de estimulación. (24-25) Sin embargo, el objetivo del estudio no es predecir la respuesta a largo plazo a la TRC, sino demostrar que en una serie de pacientes con criterios de implante de un dispositivo de resincronización cardiaca, la mejoría hemodinámica producida con la estimulación aislada del septo del VI fue similar a la TRC-conv y a la estimulación hisiana.

Desde el punto de vista electrofisiológico, todas las configuraciones mejoraron la asincronía eléctrica, disminuyendo el QRS estimulado, el área del QRS y el SDAT. La estimulación del VI-sep, como la estimulación del his-p corrigieron más la asincronía eléctrica de estos pacientes. La reducción de la SDAT con la TRC-conv fue del 12%, mientras que con la VI-sep y el his se alcanzó el 30%. Nuevamente, tal vez la falta de optimización de la TRC-conv puede justificar estas diferencias. En la TRC-conv, una reducción de la SDAT > de un 10% fue predictor de respuesta ecocardiográfica. (26) Aunque no sabemos si estos valores se cumplen también para la estimulación endocárdica, la reducción tan significativa de los valores de SDAT hace que la estimulación septal no sea una mala alternativa a la TRC-conv.

También llama la atención la ausencia de diferencias en la reducción de la SDAT entre la estimulación VI-Sep y la del His-p. Aunque desde el endocardio la conducción del impulso eléctrico es más rápida que por otras capas del miocardio, posiblemente el reclutamiento de tejido de conducción mejore aún más los tiempos de conduc-

ción. En este trabajo, los autores no se fijaron si registraban potenciales de rama o de Purkinje durante la estimulación VI-sep. Sin embargo, la ausencia de cambios en la SDAT estimulando zonas diferentes del septo, minimiza los efectos que pueden causar la captura inadvertida de tejido de conducción. Los datos de este trabajo se contraponen a otro estudio realizado sobre estimulación de rama izquierda en pacientes sin cardiopatía estructural que demostró que la estimulación septal endocárdica del VI mejoraba los parámetros de activación ventricular y la asincronía mecánica cuando se asociaba a potenciales de rama izquierda. (27)

Si los resultados obtenidos se confirman con respuestas clínicas ecocardiográficas a largo plazo, la estimulación septal del VI se puede convertir en una alternativa interesante a la TRC convencional. Aunque un estudio pequeño ha descrito la seguridad de la técnica de implante (20), hacen falta más estudios que valoren la seguridad a largo plazo del implante y que correlacionen los efectos de la estimulación septal izquierda en pacientes candidatos a TRC. Habrá que analizar si el implante es igual de fácil y seguro en pacientes con cardiopatías dilatadas o con septos fibrosos o hipertróficos o la ex-

tracción de electrodos en caso de endocarditis o infección del dispositivo.

Los resultados de este estudio también abren otro debate. ¿Es mejor la resincronización cardiaca mediante estimulación fisiológica a través del sistema de conducción (Rama izquierda o His) o tal vez la estimulación septal endocárdica aislada podría tener efectos clínicos y ecocardiográficos similares? Hacen falta estudios aleatorizados que comparen el implante y los resultados entre las dos técnicas.

En estos últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de resincronización cardiaca. Esto puede abrir una nueva era, favoreciendo que en un futuro se pueda ofrecer un abordaje más personalizado para cada paciente, pudiendo elegir las distintas técnicas (TRC convencional, His o rama izquierda o quizás próximamente la estimulación septal del VI) según las características de los pacientes, favoreciendo así la respuesta y los beneficios de la terapia.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Josep Brugada Terradellas. Tel: +34 93 227 55 51; fax: +34 93 450 30 45. E-mail address: jbrugada@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002;346(24):1848-53
3. Dunca A, Wait D, Gibson D et al: Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: Sub-study of the MUSTIC trial. *Eur J Heart J* 2003;24 (5):430-441
4. Vidal B, Sitges M, Marigliano A et al: Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol* 2006;97:876-881
5. Sieniewicz BJ, Gould DJ, Porter B, et al. Understanding nonresponse to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev*. 2019 Jan;24(1):41-54
6. Tolosana JM, Mont L. Cardiac Resynchronization Therapy: How to Decrease Nonresponders. *Heart Fail Clin*. 2017 Jan;13(1):233-240
7. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al.. Procedural success of left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:69-77.
8. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. *Intra-cardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns*. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):1876-1888
9. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
10. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018;15:413-420
11. Ajjijola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353-1361
12. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al; His-SYNC Investigators. His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):157-159
13. Huang W, Su L, Wu S, et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;33. 1736.e1-3. (13)
14. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility, electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:1774-82.(14)
15. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16: 1791-6. (15)
16. Hyde ER; Behar JM, Claridge S, et al. Beneficial effect on cardiac resynchronization from left ventricular endocardial pacing is mediated by early access to high conduction velocity tissue: Electrophysiological Simulation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1164-72
17. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):73-81
18. Mills RW, Cornelussen RN, Mulligan LJ, et al. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:571-9.
19. Rademakers LM, van Hunnik A, Kuiper M, et al. A possible role for pacing the left ventricular septum in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:413-22.
20. Mafi-Rad M, Luermans JGLM, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9:e003344.
21. Salden FCWM, Luermans JGLM, Westra SW, et al. Short-Term Hemodynamic and Electrophysiological Effects of Cardiac Resynchronization by Left Ventricular Septal Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):347-359.
22. Arbelo E, Tolosana JM, Trucco E et al. Fusion-optimized intervals (FOI): a new method to achieve the narrowest QRS for optimization of the AV and VV intervals in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar;25(3):283-92.

- 23.** Trucco E, Tolosana JM, Arbelo E, et al. Improvement of Reverse Remodeling Using Electrocardiogram Fusion-Optimized Intervals in Cardiac Resynchronization Therapy: A Randomized Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Feb;4(2):181-189. doi: 10.1016/j.jacep.2017.11.020
- 24.** Zweerink A, Salden OAE, van Everdingen WM, et al. Hemodynamic Optimization in Cardiac Resynchronization Therapy: Should We Aim for dP/dtmax or Stroke Work? *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Sep;5(9):1013-1025
- 25.** de Roest GJ, Allaart CP, Kleijn SA, et al. Prediction of long-term outcome of cardiac resynchronization therapy by acute pressure-volume loop measurements. *Eur J Heart Fail.* 2013 Mar;15(3):299-307.
- 26.** Gage RM, Curtin AE, Burns KV, et al. Changes in electrical dyssynchrony by body surface mapping predict left ventricular remodeling in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2017;14: 392-9.
- 27.** Hou X, Qian Z, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace* 2019;21:1694-702

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

La insuficiencia auricular como entidad clínica



Revisión JACC Tema de la semana

Felipe Bisbal, MD, PhD,^{a,b,c} Adrian Baranchuk, MD,^d Eugene Braunwald, MD,^e Antoni Bayés de Luna, MD, PhD,^{c,f} Antoni Bayés-Genís, MD, PhD^{a,b,c}

RESUMEN

La disfunción auricular ha sido considerada ampliamente un marcador o una consecuencia de otros trastornos cardíacos en vez de una causa de por sí. En este artículo proponemos el término de insuficiencia auricular como una entidad clínicamente relevante, definida como cualquier disfunción auricular que cause un deterioro de la función cardíaca, síntomas y un empeoramiento de la calidad de vida o la esperanza de vida. Se comentan aspectos de etiología, mecanismos y consecuencias de la insuficiencia auricular. Los avances recientes en la electrofisiología y las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas han mejorado nuestro conocimiento de la muy compleja anatomía y función auriculares, y han subrayado la importancia capital que tienen las aurículas en la función óptima del corazón. Ha llegado el momento de reconsiderar el concepto del fallo de la función de la aurícula como causa primaria o como factor agravante de los síntomas en muchos de nuestros pacientes. El concepto de insuficiencia auricular podría fomentar una investigación básica y traslacional que condujera a una mejor comprensión de la forma de identificar y tratar la disfunción auricular. (J Am Coll Cardiol 2020;75:222-32) © 2020 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>).

“... y, si en ese momento, con su aurícula sola latiendo, se corta el vértice del corazón con unas tijeras, se observará el flujo de sangre que sale por la herida con cada latido auricular. De esa forma se apreciará que la sangre llega a los ventrículos, no a través de ningún arrastre ejercido por el corazón distendido, sino a través de la fuerza impulsora ejercida por el latido de las aurículas.”

—William Harvey, 1628

A pesar de las observaciones descritas por Harvey a comienzos del siglo XVII y la descripción de las propiedades fisiológicas fundamentales de la

aurícula izquierda (AI) realizada hace más de 50 años (1,2), la AI ha sido en gran parte descuidada por los investigadores, y se ha minimizado su papel en la función cardíaca. Más recientemente, la AI ha suscitado una gran atención, con el desarrollo de técnicas de intervención para la fibrilación auricular (FA) y la creciente sofisticación de las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas. Un conocimiento más profundo de la estructura y la función auriculares ha revelado su papel crucial en la hemodinámica del corazón, pero este conocimiento no siempre se ha trasladado a la práctica clínica.



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

^aInstituto del Corazón (iCor), Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; ^bCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ^cDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, España; ^dDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Heart Rhythm Service, Queen's University, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canadá; ^eCardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y el ^fInstitut Català Ciències Cardiovasculars, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España (PI18/01227), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403); y La MARATO - TV3 (ID 201527). Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 12 de agosto de 2019; original revisado recibido el 9 de octubre de 2019, aceptado el 5 de noviembre de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FA** = fibrilación auricular**AV** = auriculoventricular**IC** = insuficiencia cardiaca**ICFEP** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada**AI** = aurícula izquierda**OAI** = orejuela auricular izquierda**VI** = ventrículo izquierdo**IM** = infarto de miocardio**VP** = vena pulmonar

Hay multitud de trastornos que pueden deteriorar el funcionamiento de la AI al afectar a sus funciones mecánicas y homeostáticas o su acoplamiento eléctrico con el ventrículo. Puede producirse un deterioro de la hemodinámica ventricular izquierda (VI), un aumento de la trombogenicidad o una hipertensión pulmonar, que dan lugar a manifestaciones clínicas muy variables, incluida la insuficiencia cardiaca (IC), la isquemia miocárdica y los eventos tromboembólicos (**Ilustración central**).

La disfunción auricular ha sido considerada ampliamente un marcador o una consecuencia de otros trastornos cardiacos en vez de una posible causa de por sí. En esta revisión proponemos el término de insuficiencia auricular como entidad independiente y clínicamente relevante que va más allá de la FA y la IC, con una gran diversidad de etiologías, mecanismos y manifestaciones. Se comentan aspectos de etiología, mecanismos y consecuencias de la insuficiencia auricular.

**DEFINICIÓN DE LA INSUFICIENCIA
AURICULAR**

Proponemos como definición de insuficiencia auricular la de “cualquier disfunción auricular (anatómica, mecánica, eléctrica y/o reológica, incluida la homeostasis sanguínea) que cause un deterioro del funcionamiento del corazón y síntomas, y que empeore la calidad de vida o la esperanza de vida, en ausencia de anomalías valvulares o ventriculares significativas”. En la **tabla 1** se presentan otras definiciones de interés. Anteriormente se han abordado varios aspectos de la insuficiencia auricular (3); sin embargo, al igual que ocurrió con el síndrome de IC, es probable que el síndrome de insuficiencia auricular sea objeto de una redefinición más perfeccionada en el futuro, a medida que se obtenga un mayor conocimiento sobre esta entidad.

La IC congestiva puede no darse exclusivamente a causa de una insuficiencia del VI. Incluso con una función del VI conservada, otros trastornos (como la enfermedad/disfunción de la AI) pueden causar un deterioro de la función global del corazón. En ausencia de enfermedad del VI, las alteraciones fibrosas y la disfunción de la aurícula pueden desencadenar un síndrome de IC, un ictus o arritmias (**figura 1**).

ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LA AI

Se cree que la separación del corazón en segmentos de flujo de entrada y flujo de salida estaba presente ya en los cefalocordados hace aproximadamente 600 millones de años y que se desarrolló por primera vez un ancestro de la cámara auricular alrededor de 100 millones de años

PUNTOS CLAVE

- La disfunción auricular es una cuestión a menudo descuidada.
- Proponemos la insuficiencia auricular como entidad clínicamente relevante.
- El concepto de insuficiencia auricular podría fomentar la investigación de la disfunción auricular que condujera a su mejor comprensión.

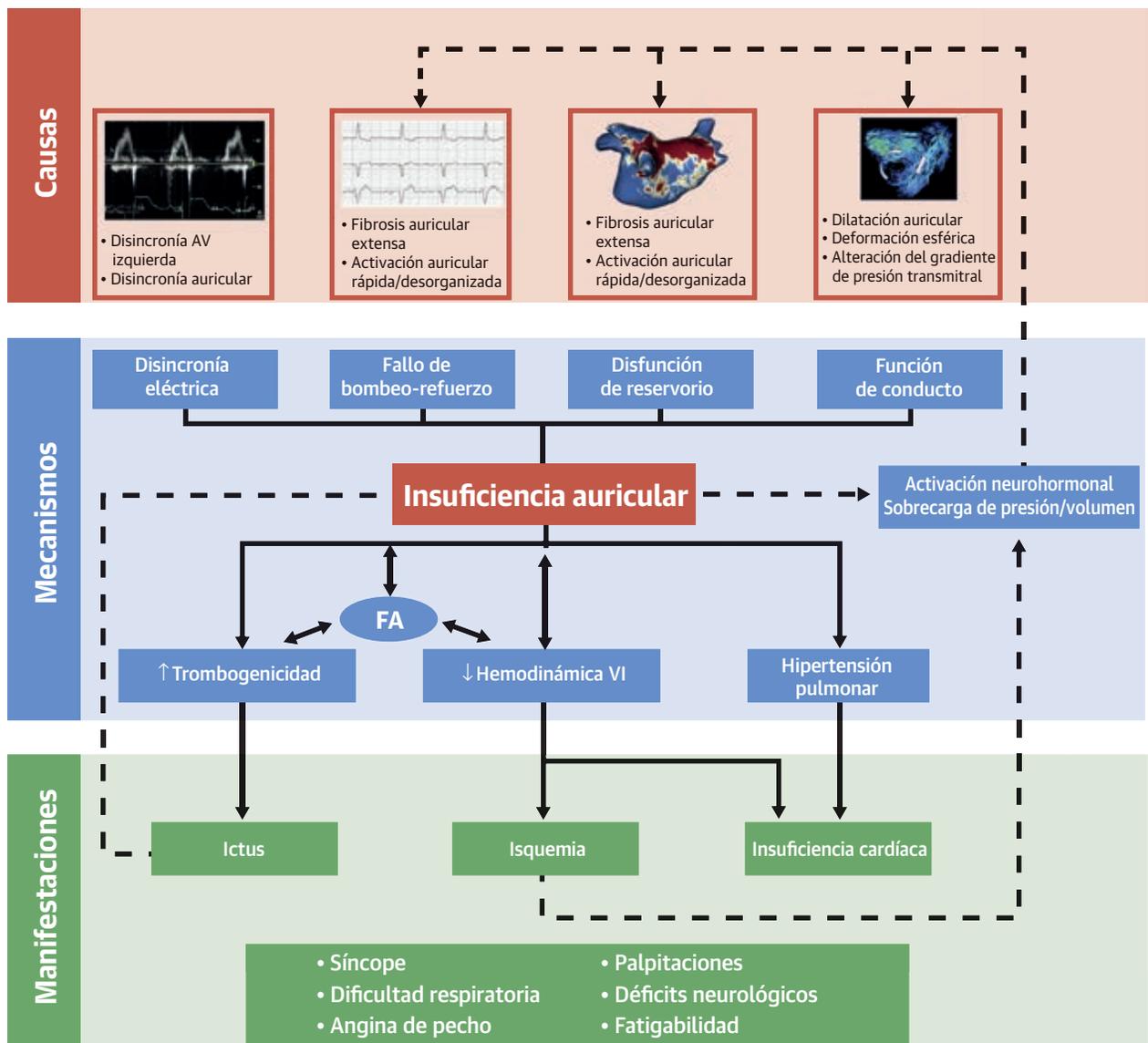
después, en las primitivas lampreas y peces bruja (4). Posteriormente la aurícula pasó a ser el componente principal de la entrada de flujo al corazón en los organismos vertebrados.

La AI es una estructura muy compleja, con una estrecha interacción entre sus aspectos anatómicos, ultraestructurales y funcionales. Tiene 2 partes: el componente posterosuperior de entrada de flujo (venoso) y el componente anteroinferior de salida de flujo (vestibular). La configuración tridimensional asimétrica de la conexión de las venas pulmonares (VP) sistémicas permite que se produzcan patrones de flujo vortical específicos, que favorecen un llenado diastólico temprano del VI al tiempo que evitan la estasis sanguínea (5).

La orejuela auricular izquierda (OAI), una estructura trabeculada, fijada de manera independiente y con una gran variabilidad anatómica, ejerce una importante función endocrina. Su separación del cuerpo de la AI hace que la renovación de la sangre de la orejuela dependa en gran manera de la contracción sistólica. La pérdida de la contracción de la OAI (es decir, la FA) y sus características morfológicas específicas se han asociado con una estasis de sangre y formación de un trombo (6). Las dos aurículas están conectadas por haces organizados de miocitos situados en el surco interauricular anterior epicárdico (haz de Bachmann), el tabique y el seno coronario, lo cual permite una activación sincrónica biauricular.

La AI desempeña un papel crucial en el llenado del VI y en el funcionamiento global del corazón y tiene una interacción dinámica con la diástole y la sístole ventriculares. El acoplamiento auriculoventricular (AV) en el momento oportuno es esencial para la sincronización de las fases del ciclo auricular con la diástole del VI. El flujo de entrada de sangre a la AI, procedente de las VP, se produce durante la sístole del VI y la relajación isovolumétrica (función de reservorio), y supone aproximadamente un 40% a 50% del volumen de eyección del VI. La transferencia pasiva de sangre durante la diástole del VI (función de conducción) constituye alrededor del 20% a 30% del volumen de eyección y precede a la contracción auri-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Insuficiencia auricular



Bisbal, F. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):222-32.

Representación esquemática de las causas, mecanismos y manifestaciones clínicas de la insuficiencia auricular. La imagen del flujo auricular tetradimensional se ha reproducido con permiso de Garcia et al. (66). FA = fibrilación auricular; AV = auriculoventricular; VI = ventricular izquierdo.

cular activa (función de bomba-refuerzo), que transfiere el volumen restante (~20%–30%) al VI; se produce también un flujo retrógrado hacia las VP (2).

El buen funcionamiento de las fases de reservorio y de conducción es determinado por la distensibilidad arterial, la relajación ventricular y el gradiente de presión transmital (7). Los trastornos que causan un deterioro de cualquier función auricular, y en especial las alteraciones mecánicas que conducen a una relación de presión-volu-

men anormal (8), pueden afectar al funcionamiento global del corazón, dando lugar a síntomas y a un empeoramiento de los resultados clínicos. A diferencia de lo que ocurre con la miocardiopatía auricular (características anatómicas/histológicas específicas de la enfermedad asociadas a una enfermedad miocárdica), el término de insuficiencia auricular hace referencia a las consecuencias funcionales de cualquier trastorno auricular, incluida la enfermedad auricular primaria, aunque sin limitarse a ella.

TABLA 1 Definiciones		
Término	Definición	Ejemplo
Insuficiencia auricular	Cualquier disfunción auricular que cause un deterioro del funcionamiento del corazón y síntomas, y que empeore la calidad de vida o la esperanza de vida, en ausencia de anomalías valvulares o ventriculares importantes.	Carga de fibrosis alta y esfericidad causantes de un ictus en un paciente con tan solo fibrilación auricular (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0) Disincronía auricular avanzada que causa un llenado ventricular izquierdo anormal y síntomas (figura 3)
Miocardopatía auricular	Enfermedades del miocardio asociadas a una disfunción mecánica y/o eléctrica que generalmente (aunque no de forma invariable) muestran una fibrosis auricular inapropiada, hipertrofia o dilatación y que se deben a diversas causas (adaptado de Maron et al. [64])	Miocardopatía auricular fibrosa aislada, que conduce a un deterioro de la función auricular y síntomas de insuficiencia cardíaca (figura 2)
Remodelado auricular	Respuesta de los miocitos auriculares a los factores de estrés eléctrico, mecánico o metabólico (principalmente taquiarritmias auriculares rápidas o sobrecarga de presión y volumen), que conducen a un cambio persistente del tamaño, la función o las propiedades electrofisiológicas de la AI (adaptado de Thomas y Abhayaratna [65])	Aurícula izquierda dilatada/esférica a causa de una valvulopatía, fibrilación auricular o hipertensión

CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo (mujeres).

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA AURICULAR

En la **tabla 2** se enumera una lista de las causas y desencadenantes propuestos de la insuficiencia auricular.

TRASTORNOS DEL RITMO AURICULAR. La activación auricular sincrónica permite una contracción activa eficaz con un acoplamiento en el momento oportuno. Las arritmias auriculares rápidas (por ejemplo la FA) producen una contracción activa ineficaz. Una conducción irregular y rápida a los ventrículos provoca un deterioro de la función tanto sistólica como diastólica del VI, que se asocia a una miocardopatía inducida por taquicardia y un llenado VI irregular y breve, respectivamente.

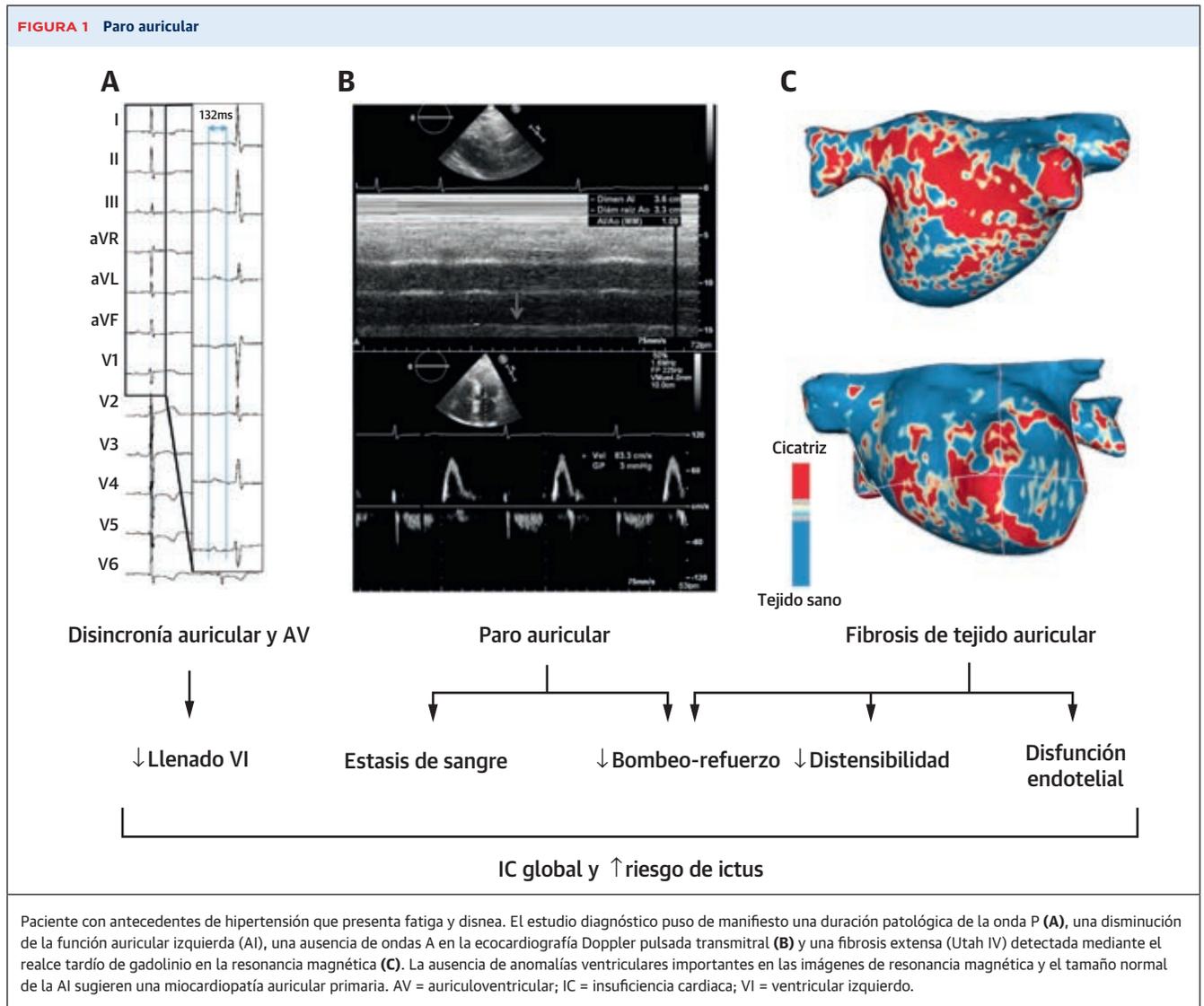
Un acoplamiento eléctrico AV deficiente, como se observa cuando hay un intervalo PR largo y un ritmo ventricular derecho asincrónico, puede conducir a una contracción auricular ineficiente y una reducción del volumen de llenado ventricular telediastólico. Esto puede evidenciarse también cuando el acoplamiento AV se ve comprometido a causa de un retraso en la activación del VI o la AI (bloqueo de rama izquierda del haz o bloqueo interauricular avanzado, respectivamente). En el bloqueo interauricular avanzado, la alteración de la secuencia de contracción interauricular (es decir, la disincronía interauricular) es un desencadenante adicional de la insuficiencia auricular, la IC y la activación de la cascada trombogénica (9) (**figura 2**).

MIOCARDIOPATÍA AURICULAR. La fibrosis es un hallazgo frecuente en la mayoría de las patologías auriculares primarias y secundarias, y da lugar a un aumento de la rigidez y una reducción de la contractilidad (10). Recientemente, en un documento de consenso se ha propuesto una clasificación de las miocardopatías auriculares (11). La miocardopatía auricular idiopática se asocia a un aumento de la fibrosis, arritmias auriculares y deterioro de la función auricular (11). El síndrome de AI rígida inducida tras una ablación, que se calcula que se produce en aproxima-

damente un 2% a 8% de los casos, se ha relacionado con una disminución de la contractilidad y la distensibilidad de la AI, con una correlación directa entre la carga cicatrizal y el deterioro funcional (12,13). La isquemia arterial puede ser una causa frecuente, aunque infradiagnosticada, de miopatía auricular con un deterioro de las funciones de reservorio y de bomba-refuerzo (14); se ha relacionado con un aumento de los eventos arrítmicos (15), con la insuficiencia mitral (14) y con un peor resultado clínico (16). Es posible que la afectación auricular en la miocarditis haya sido también infravalorada. Hasta un 30% de los pacientes con miocarditis desarrollan una FA, y es posible que sea una causa de disfunción auricular (17).

REMODELADO AURICULAR. Se denomina remodelado auricular a los cambios electrofisiológicos, celulares y estructurales adversos que se producen en el tejido miocárdico auricular en respuesta a la sobrecarga de presión y volumen o a agresiones arrítmicas. Las principales causas de remodelado AI son la FA y las enfermedades ventriculares/valvulares. No obstante, ciertos trastornos no cardíacos, como el síndrome de apnea del sueño, la hipertensión, la diabetes y la obesidad, contribuyen de manera importante al remodelado de la AI a través de diferentes vías (18). Hay muchos trastornos que pueden coexistir y acelerar el remodelado adverso, impulsado en la mayor parte de los casos por la presencia de FA.

Además de las alteraciones de canales iónicos y el deterioro de las propiedades electrofisiológicas, la fibrosis intersticial es la característica distintiva del remodelado de la AI inducido por la FA, y se asocia a una dilatación de la cámara, deformación esférica (19) y reducción de la función auricular (20), lo cual fomenta en mayor medida la FA en un círculo vicioso ("la FA genera FA"). El grado de remodelado tisular estructural es muy diverso en los distintos individuos con FA y puede asociarse a factores/predisposición de tipo genético (21). Es de destacar que,



en algunos casos, la FA puede ser un marcador de una gran carga de fibrosis auricular en vez de su causa (22). Muchos trastornos cardiacos pueden conducir a un remodelado de la AI que se asocia en última instancia a una FA. El remodelado auricular que se produce a través de alteraciones ventriculares y valvulares incluye multitud de tipos de fibrosis intersticial, inflamación, hipertrofia miocitaria y necrosis, así como la acumulación de glucógeno. En paralelo con los cambios estructurales, el deterioro de la función AI es la regla en la mayor parte de los casos, y comporta un pronóstico adverso (23,24).

MECANISMOS Y MANIFESTACIONES DE LA INSUFICIENCIA AURICULAR

La alteración de la dinámica del flujo, el llenado deficiente del VI y la FA debida a la insuficiencia auricular pueden

causar hipertensión pulmonar, IC y aumento de la trombogenicidad. La presencia de insuficiencia auricular puede predisponer al paciente a una FA de nueva aparición, que se perpetúa y puede agravar incluso el fallo de la AI y sus consecuencias, produciendo un círculo vicioso (25). Así pues, la hipótesis que planteamos es que la insuficiencia auricular, como sucede con la IC manifiesta (26), activa vías neurohormonales (principalmente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático), que pueden causar un mayor deterioro de la función auricular (**Ilustración central**).

INSUFICIENCIA AURICULAR Y RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS.

Los eventos cardiovasculares embólicos se han relacionado clásicamente con un origen en la OAI en el contexto de una FA, y ello es el fundamento que justifica las estrategias quirúrgicas y percutáneas de exclu-

TABLA 2 Causas y desencadenantes de la insuficiencia auricular	
A. Disincronía eléctrica	<ul style="list-style-type: none"> • Disincronía AV <ul style="list-style-type: none"> ○ Bloqueo de rama izquierda del haz ○ Bloqueo AV de primer grado ○ Programación deficiente del marcapasos • Disincronía auricular <ul style="list-style-type: none"> ○ Bloqueo interauricular avanzado ○ Velocidades de conducción intraauricular lentas
B. Disfunción de bombeo-refuerzo y de reservorio	<ul style="list-style-type: none"> • Activación auricular rápida/desorganizada <ul style="list-style-type: none"> ○ Fibrilación auricular ○ Taquicardia auricular focal/de reentrada • Fibrosis auricular extensa <ul style="list-style-type: none"> ○ Remodelado auricular avanzado ○ Cicatrización extensa después de la ablación ○ Infarto auricular ○ Miocardiopatía auricular
C. Deterioro de la función de conducto	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación auricular grave • Deformación auricular esférica • Alteración del gradiente de presión transmitral
AV = auriculoventricular.	

sión de la OAI. La evidencia reciente ha puesto en duda este supuesto, y ha aportado nuevas perspectivas respecto al vínculo existente entre la enfermedad auricular y el riesgo de ictus independiente de la FA. La inexistencia de una asociación robusta entre la cronología de los episodios de FA y el ictus sugiere que la FA podría ser un marcador de la miopatía arterial en vez de una causa de formación del trombo (27). La evidencia actual respecto a la miopatía auricular respalda el substrato auricular como una causa importante de aumento de la trombogenicidad, y pone en duda el concepto de formación del trombo a través de la arritmia como causa única conducente al ictus tromboembólico (28). Los datos recientes de la población MESA muestran una intensa asociación entre la función de reservorio de la AI y la incidencia de eventos embólicos, incluso después de introducir un ajuste respecto a factores de riesgo establecidos y respecto a la presencia de una FA documentada (29).

En una población de pacientes con FA muy seleccionados, remitidos para una ablación percutánea, el remodelado estructural de la AI se ha asociado a un aumento del riesgo de trombos en la OAI e ictus (30,31). Además, se ha descrito que la cantidad de fibrosis existente en los pacientes con un ictus de etiología desconocida es superior a la de los pacientes con una causa identificada y es comparable a la de los pacientes con FA (32). No se ha definido todavía el vínculo entre las anomalías tisulares estructurales y un estado protrombótico. El daño endotelial y las anomalías regionales o globales de la motilidad de la pared que se asocian a un aumento de la fibrosis podrían explicar el aumento del riesgo de ictus (20,33).

La configuración tridimensional asimétrica de las estructuras cardiacas tiene efectos beneficiosos en la dinámica del flujo sanguíneo. A nivel de la AI, la alineación excéntrica con vías separadas para el flujo de entrada de

las VP izquierdas y derechas y la formación de vórtex evita la estasis sanguínea y redirige el flujo de sangre hacia la válvula mitral (función de conducto) (5,34). La reducción de la velocidad máxima incrementa la estasis tanto en la AI como en la OAI, altera el flujo vorticial (como se ha observado en un estudio tetradimensional en el VI) y facilita la formación del trombo (35,36). La aurícula enferma puede sufrir cambios geométricos (deformación esférica) y una dilatación cameral, con lo que se reducen las curvaturas normales y la asimetría de la AI. Estos procesos interfieren en la dinámica del flujo sanguíneo fisiológico (alteración de la formación de vórtex), con lo que se incrementa la estasis de sangre y el riesgo de ictus (37,38).

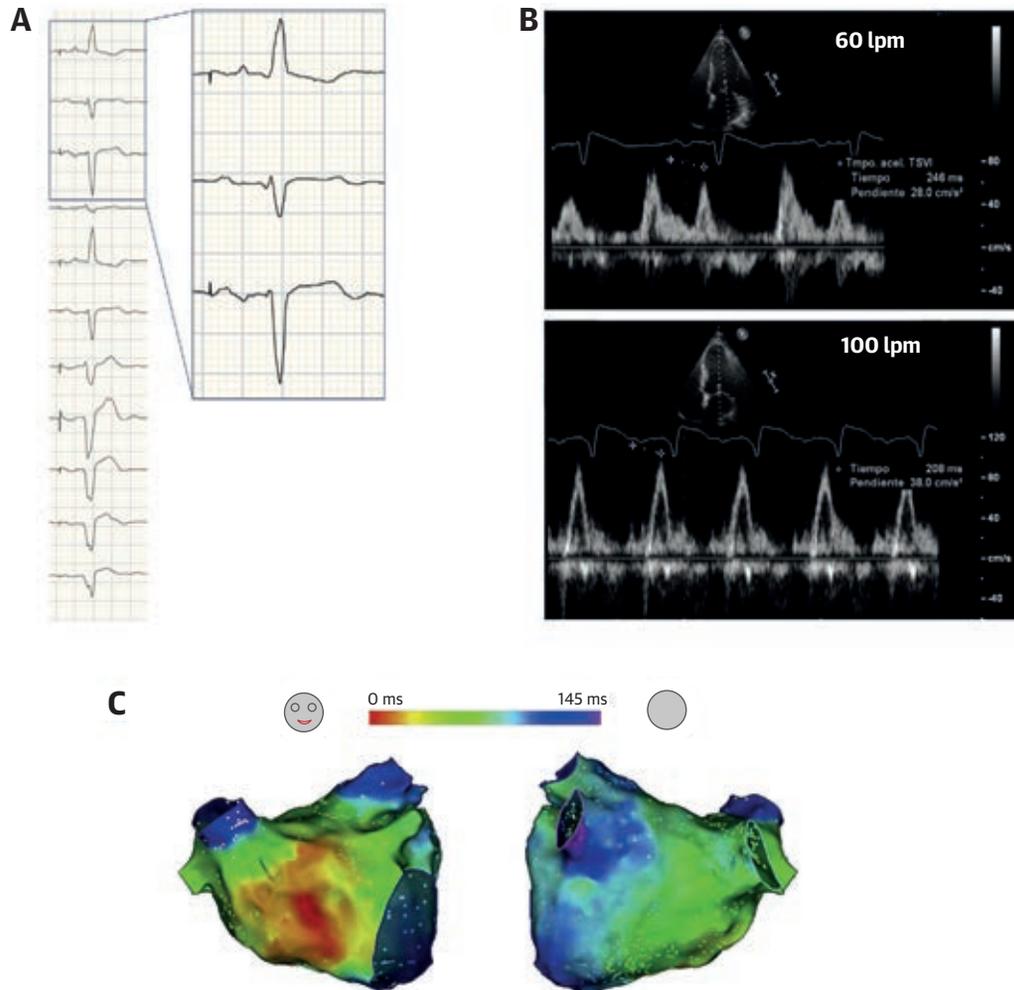
Los factores asociados a la enfermedad auricular facilitan la formación del trombo y aumentan el riesgo de ictus, pero no están ligados exclusivamente a la FA (figura 3). Además, el ictus puede facilitar en mayor medida el remodelado de la AI a través de una activación simpática de los plexos ganglionares cardiacos, dando lugar a una disfunción endotelial y fibrosis de la AI (39).

INTERACCIÓN AURICULAR Y VENTRICULAR EN LA

IC La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFep) forma parte del espectro de la IC. La función diastólica VI anormal puede ser el substrato de la IC en muchos pacientes, pero en algunos casos, la ICFep puede ser una consecuencia del fallo de la AI (40-42). La evidencia reciente sugiere que la función de la AI y el remodelado se asocian de forma independiente al inicio de la IC, o pueden precederle, en una población sana asintomática, como se ha observado en un estudio preclínico de cardiorensonancia magnética (CRM) (43,44). Una reducción de la reserva auricular durante el ejercicio puede constituir el primer signo de un fallo de la AI en una población de ese tipo. En comparación con los sujetos de control, la única característica distintiva de los pacientes con ICFep es la reducción de la capacidad auricular de reservorio y de conducto, que está correlacionada de manera independiente con la VO₂ máxima (40,41). Hasta en un 45% de los pacientes que presentan síntomas de IC de nueva aparición, la disfunción de la AI constituye el mecanismo subyacente (42), lo cual sugiere que la insuficiencia de la AI es un factor promotor temprano del síndrome de ICFep y un factor crucial en la patogenia. Además del deterioro mecánico de la AI, derivado del aumento de la rigidez y la pulsatilidad de la presión (8), la disfunción eléctrica auricular y el deterioro del acoplamiento entre AI y VI podrían desempeñar un papel importante en los pacientes con ICFep (43,45).

La insuficiencia auricular por sí sola puede causar síntomas de IC, ictus o hipertensión pulmonar (29,40-42); sin embargo, es posible que con más frecuencia la insuficiencia auricular agrave una disfunción VI anteriormente

FIGURA 2 Bloqueo interauricular



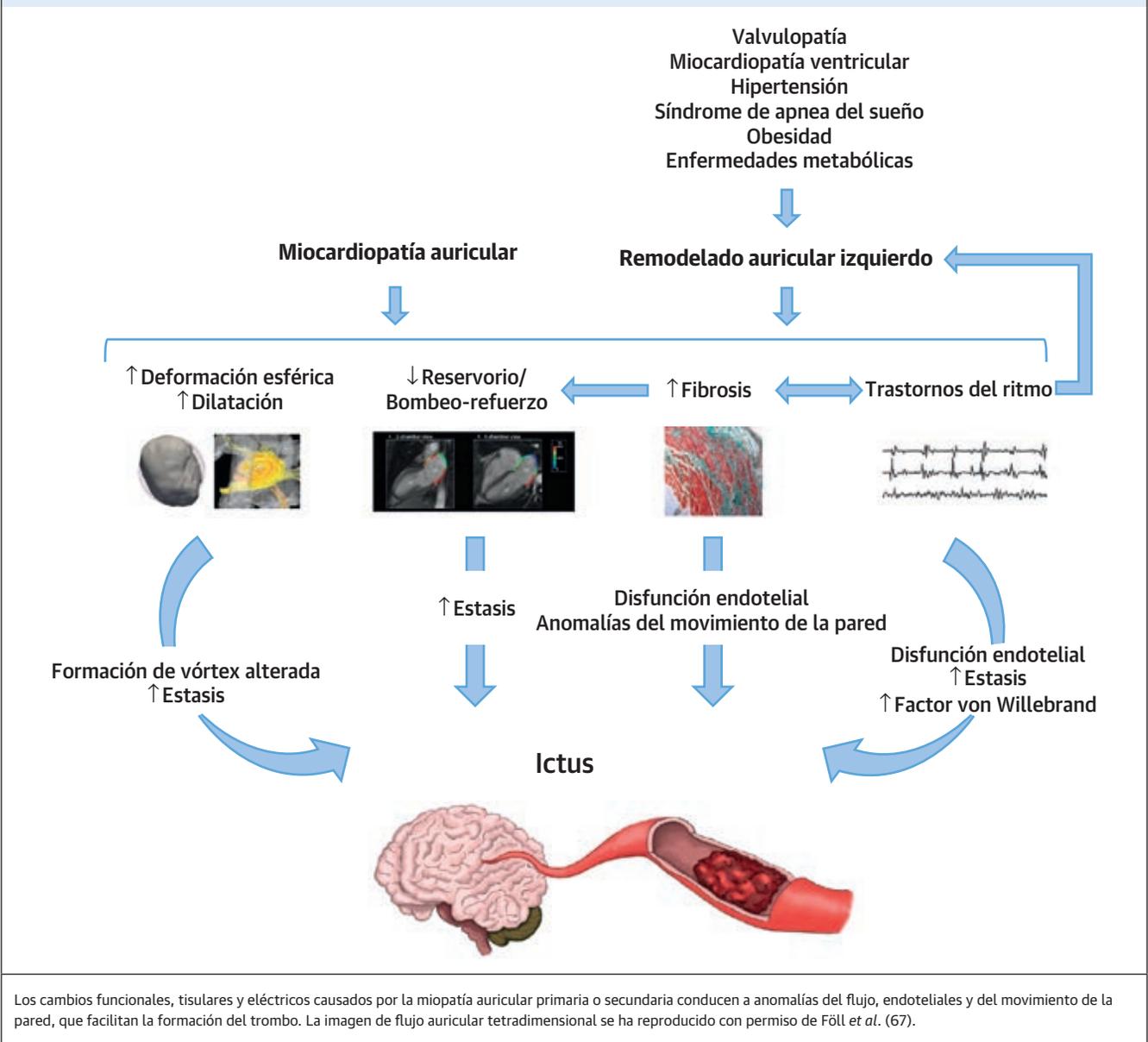
Paciente con una miocardiopatía isquémica y fibrilación auricular (FA) paroxística que presenta intolerancia al esfuerzo. El electrocardiograma muestra, con ritmo de marcapasos, una duración prolongada de la onda P de 190 ms, con un patrón de bloqueo interauricular avanzado (A). La ecocardiografía Doppler pulsada transmitral muestra un patrón de llenado normal en reposo (60 latidos/min [lpm]); sin embargo, se observa una fusión progresiva de las ondas E y A a medida que aumenta la frecuencia cardíaca (B). Obsérvese la fusión completa de las ondas E y A a 100 latidos/min, que contribuye a empeorar los síntomas y el funcionamiento global del corazón. El mapeo ventricular izquierdo (AI) reveló una activación septal inicial solamente, sin contribución alguna del haz interauricular de Bachmann y las conexiones del seno coronario, con un tiempo total de activación de la AI prolongado (C). Un mal acoplamiento interarterial y una activación lenta de la AI explican la duración muy prolongada de la onda P.

asintomática y descompense o agrave un síndrome de IC (Ilustración central). En las fases iniciales de la disfunción del VI, la dilatación adaptativa de la cámara auricular acomoda una precarga más alta sin que se produzca un aumento significativo de la presión pulmonar enclavada; un aumento de la función de bombeo activo contribuye a mantener un llenado VI suficiente (curva de Frank-Starling) (2,46). Las agresiones progresivas que se producen con la dilatación creciente de la cámara alteran la función de conducto como primer signo de la insuficiencia auricular (41); no obstante, un mayor volumen no correspon-

de a un aumento del acortamiento y la contractilidad de las fibras.

El deterioro progresivo de la función global de la AI no es capaz de acomodar el exceso de volumen/presión, y ello conduce a una presión de la AI y una presión pulmonar enclavada altas y a un síndrome de insuficiencia auricular manifiesto. En el contexto de un remodelado tisular avanzado, la aparición de la FA es frecuente, y su presencia deteriora en mayor medida la función eléctrica y mecánica de la AI y ejerce un efecto nocivo en el funcionamiento global del corazón, perpetuando con ello un peligroso círculo vicioso (47).

FIGURA 3 Fisiopatología del ictus en la insuficiencia auricular



CONSECUENCIAS EXTRAURICULARES DE LA INSUFICIENCIA AURICULAR

Los efectos nocivos de la disfunción VI en la estructura y la función de la AI están bien definidos; sin embargo, la interrelación inversa no está tan bien caracterizada. Algunos datos sugieren que la FA fomenta un remodelado ventricular adverso; en estudios preclínicos histológicos y estudios de RM en el ser humano se ha observado que la presencia de FA se asocia a un aumento de la fibrosis intersticial del VI (47,48).

La dilatación ventricular y la alteración de la función sistólica y diastólica se observan con frecuencia en estudios

de la respuesta ventricular rápida sostenida ante arritmias auriculares. A nivel histopatológico, el miocardio del VI muestra inflamación, alteraciones morfológicas de los miocardiocitos y una pérdida de la estructura normal de la matriz extracelular miocárdica, así como de su composición y función; esto explica probablemente el aumento del riesgo de IC y de muerte súbita cardíaca en estos pacientes (49,50). La activación reactiva de las vías neurohormonales, incluidas las del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los péptidos vasoactivos, puede fomentar en mayor medida un remodelado adverso. La miocardiopatía inducida por taquicardia puede no ser tan “benigna” y reversible como inicialmente se había pensado; a pesar de la supre-

TABLA 3 Estrategias diagnósticas y posibles intervenciones

Áreas de influencia	Consecuencias clínicas de la insuficiencia auricular	Estrategias diagnósticas propuestas	Posibles intervenciones futuras
Riesgo de ictus	Identificar a individuos sin FA con riesgo de ictus Identificar a individuos con FA con riesgo bajo de ictus	Tamaño/forma auricular: RM/angio-TAC Detección de fibrosis: RM (RTG) Función mecánica: Ecocardiografía, RM (<i>strain</i>) Biomarcadores	La ACO podría estar indicada en individuos sin FA o desaconsejada en pacientes con FA. Tratamiento inicial para reducir la fibrosis/medio trombótico
Insuficiencia cardiaca	Identificar el mecanismo de los síntomas de IC en ausencia de anomalías del VI Disfunción AI mecánica IM funcional auricular Disincronía auricular	Detección de fibrosis: RM (RTG) Función mecánica: Ecocardiografía, RM (<i>strain</i>) Cuantificación de IM (ecocardiografía, RM) Biomarcadores	Tratamiento individualizado de la IC Tratamiento inicial para reducir la fibrosis Intervenciones para reducir la IM Marcapasos auricular izquierdo
Tratamiento de la FA	Identificar el mecanismo de la arritmia Determinar el estadio de la enfermedad auricular Determinar la probabilidad de un control satisfactorio del ritmo	Tamaño/forma auricular: RM/angio-TAC Detección de fibrosis: RM (RTG) Biomarcadores	Abordaje individualizado de la ablación (basada en el sustrato frente a aislamiento de venas pulmonares) Selección de candidatos para el control del ritmo o de la frecuencia
Disincronía	Determinar el grado de disincronía interauricular o auriculoventricular	E/A derecha e izquierda (ecocardiografía)	Marcapasos auricular izquierda o biauricular
Afectación extraauricular	Determinar las anomalías del VI debidas a la insuficiencia auricular Evaluar la IM funcional auricular Evaluar la IT funcional motivada por la FA	Tamaño y función del VI: ecocardiografía, RM Detección de fibrosis: RM (T1, RTG) Caracterización de la insuficiencia valvular (ecocardiografía, RM)	Estratificación del riesgo de muerte súbita ACO indicada en la insuficiencia auricular avanzada para prevenir el infarto de miocardio embólico Supresión de la FA mediante ablación para mejorar la IM/IT Intervenciones para reducir la IM/IT (MitraClip, anuloplastia)

FA = fibrilación auricular; angio-TAC = angiografía de tomografía computarizada; IC = insuficiencia cardiaca; AI = aurícula izquierda; RTG = realce tardío de gadolinio; VI = ventrículo izquierdo; IM = insuficiencia mitral; RM = resonancia magnética; ACO = anticoagulación oral; IT = insuficiencia tricuspídea.

sión de la arritmia auricular causal (no exclusivamente la FA), las dimensiones y la función del VI, así como los valores de mapeo T1 (un indicador indirecto de la fibrosis intersticial difusa) no se normalizan en todos los pacientes (51,52). Serán necesarios nuevos estudios para explorar el amplio espectro del remodelado y la disfunción del VI inducidos por procesos auriculares y para determinar el punto de no retorno a partir del cual la recuperación es improbable a pesar de la supresión de la arritmia.

El ritmo y la contracción auriculares contribuyen a producir un flujo sanguíneo coronario eficiente. Una diástole irregular y acortada, con una alteración de la reserva de flujo inducida por la FA constituye una causa frecuente de isquemia ventricular y de infarto de miocardio (IM) de tipo 2 (53). Los pacientes con FA presentan un aumento al triple del riesgo de IM, con independencia de otros factores. Es probable que la coexistencia de factores de riesgo que son comunes a ambas entidades, junto con un aumento de la inflamación y la activación plaquetaria, sean los factores que motivan este exceso de riesgo. Es importante señalar que, el tratamiento anticoagulante parece proteger frente a la incidencia del IM en la población con FA (54). El IM ventricular debido a un foco embólico auricular es una causa bien identificada de isquemia en los pacientes con FA (55). Como se ha observado en pacientes con ictus, la disfunción auricular aumenta de por sí el riesgo de eventos tromboembólicos (29) y puede conducir finalmente también a un IM embólico. Serán necesarios nuevos estudios para proporcionar una evaluación exhaustiva de la función mecánica auricular en los pacientes con un IM de origen embólico.

La insuficiencia mitral y tricuspídea funcional auricular representa una valvulopatía inducida por la aurícula que puede causar o acentuar una IC y fomentar la aparición de la FA (56,57). Se han propuesto la rotación/desplazamiento del plano valvular mitral posterior y la tensión anterior debida a la dilatación de la AI o la AD como mecanismos subyacentes principales (58). Los datos recientes que advierten de un exceso de mortalidad y de incidencia de IC asociados a la insuficiencia mitral funcional auricular (59) sugieren un posible mecanismo del beneficio de supervivencia observado con la ablación de la FA en pacientes con IC. ¿Podría la reducción de la carga de FA mejorar la insuficiencia mitral y tricuspídea funcional auricular y prolongar la esperanza de vida en esta población? Serán necesarios nuevos estudios para explicar este mecanismo.

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS Y POSIBLES INTERVENCIONES

En la **tabla 3** se resumen los principales aspectos y consecuencias clínicas de la insuficiencia auricular, así como las estrategias diagnósticas y las posibles intervenciones asociadas a ello. La insuficiencia auricular es una posibilidad que debe considerarse cuando hay síntomas compatibles y cualquier anomalía estructural, funcional o eléctrica de la AI no atribuible a ningún otro trastorno cardíaco o extracardiaco. Los resultados de las exploraciones de diagnóstico por la imagen son clave para determinar la función de la AI, detectar la posible fibrosis auricular y evaluar los patrones de flujo sanguíneo. Los biomarcadores son un instrumento diagnóstico y pro-

nóstico emergente, con un buen rendimiento en la predicción del riesgo isquémico y hemorrágico (por ejemplo, troponina T de alta sensibilidad, propéptido natriurético tipo B aminoterminal, factor de crecimiento/diferenciación 15) (60), así como la carga de fibrosis o el éxito de la ablación de la FA (microARN miR-21) (61). Las anomalías del voltaje auricular pueden ser útiles para predecir la fibrosis miocárdica, el deterioro de la función de la AI y el aumento de riesgo de ictus (62,63). Aunque cualquier disfunción auricular, en el contexto de unos síntomas compatibles, podría considerarse una insuficiencia auricular, el establecimiento de unos criterios diagnósticos apropiados requerirá alcanzar un consenso amplio. La aceptación de este concepto fomentará probablemente la investigación en este campo, y el término deberá redefinirse necesariamente con mayor precisión a medida que dispongamos de nuevos conocimientos.

CONCLUSIONES

La insuficiencia auricular ha surgido como una nueva entidad definida por cualquier disfunción auricular que cause un deterioro del funcionamiento del corazón y síntomas, y que empeore la calidad de vida o la esperanza de vida, en ausencia de anomalías valvulares o ventriculares

significativas. Los avances recientes en la electrofisiología y las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas han mejorado nuestro conocimiento de la muy compleja anatomía y función auriculares, y han revelado la importancia capital que tienen las aurículas en la función óptima del corazón. Ha llegado el momento de reconsiderar el papel de la disfunción auricular en función de los síntomas de muchos de nuestros pacientes: ¿un marcador, un factor agravante, una consecuencia o una causa primaria? En este artículo proponemos el concepto de insuficiencia auricular que podría fomentar una investigación básica y traslacional que condujera a una mejor comprensión de la forma de identificar y tratar la disfunción auricular en el siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Carolina Gálvez-Montón PhD, DVM, por su aportación en las ilustraciones y a Albert Teis por el apoyo en las técnicas de imagen cardíacas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Felipe Bisbal, Heart Institute - Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: f.bisbalvb@gmail.com. Twitter: @bisbal_EP, @adribaran.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams JF, Sonnenblick EH, Braunwald E. Determinants of atrial contractile force in the intact heart. *Am J Physiol* 1965;209:1061-8.
- Braunwald E, Frahm CJ. Studies on Starling's law of the heart: IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961;24:633-42.
- Tripodiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1307-20.
- Simões-Costa MS, Vasconcelos M, Sampaio AC, et al. The evolutionary origin of cardiac chambers. *Dev Biol* 2005;277:1-15.
- Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 2000;404:759-61.
- Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:337-43.
- Bowman AW, Kovács SJ. Left atrial conduit volume is generated by deviation from the constant-volume state of the left heart: a combined MRI-echocardiographic study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H2416-24.
- Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:295-303.
- Bayés de Luna A, Platonov P, Cosío FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
- Habibi M, Lima JAC, Khurram IM, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002769.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455-90.
- Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1364-71.
- Park J-W, Yu HT, Kim T-H, et al. Atrial fibrillation catheter ablation increases the left atrial pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007073.
- Aguero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, et al. Atrial infarction and ischemic mitral regurgitation contribute to post-MI remodeling of the left atrium. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2878-89.
- Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, et al. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation* 2016;133:2235-42.
- Vargas-Barron J, Roldan J, Espinola-Zavaleta N, et al. Prognostic implications of right atrial ischemic dysfunction in patients with biventricular inferior infarction: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2001;18:105-12.
- Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.
- Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2899-906.
- Bisbal F, Guiu E, Calvo N, et al. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752-9.
- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
- Wilson BD, Wasmund SL, Sachse FB, Kaur G, Marrouche NF, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable contribution to atrial fibrillation associated with fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:493-500.
- Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Clin. Electrophysiol* 2019;5:364-75.
- Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000;101:2631-8.
- Ring L, Rana BS, Wells FC, Kydd AC, Dutka DP. Atrial function as a guide to timing of intervention in mitral valve prolapse with mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:225-32.

25. Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, et al. Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:466-76.
26. Charitakis E, Walfridsson H, Nylander E, Alehagen U. Neurohormonal activation after atrial fibrillation initiation in patients eligible for catheter ablation: a randomized controlled study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
27. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
28. Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, Granger CB. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:549-59.
29. Habibi M, Zareian M, Ambale Venkatesh B, et al. Left atrial mechanical function and incident ischemic cerebrovascular events independent of AF: insights from the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2417-27.
30. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1104-9.
31. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1311-21.
32. Fonseca AC, Alves P, Inácio N, et al. Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2018;49:734-7.
33. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-11.
34. Fyrenius A, Wigström L, Ebbens T, Karlsson M, Engvall J, Bolger AF. Three dimensional flow in the human left atrium. *Heart* 2001;86:448-55.
35. Markl M, Lee DC, Furiasse N, et al. Left atrial and left atrial appendage 4D blood flow dynamics in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004984.
36. Son J-W, Park W-J, Choi J-H, et al. Abnormal left ventricular vortex flow patterns in association with left ventricular apical thrombus formation in patients with anterior myocardial infarction. *Circ J* 2012;76:2640-6.
37. Bisbal F, Gómez-Pulido F, Cabanas-Grandío P, et al. Left atrial geometry improves risk prediction of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:804-10.
38. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
39. Balint B, Jaremek V, Thorburn V, Whitehead SN, Sposato LA. Left atrial microvascular endothelial dysfunction, myocardial inflammation and fibrosis after selective insular cortex ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2019;292:148-55.
40. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010;96:1017-23.
41. von Roeder M, Rommel K-P, Kowallick JT, et al. Influence of left atrial function on exercise capacity and left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
42. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:62-7.
43. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, et al. Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9.
44. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, et al. Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:570-9.
45. Eicher J-C, Laurent G, Mathé A, et al. Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of "diastolic" heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:248-58.
46. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-61.
47. Ling L-H, Kistler PM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2402-8.
48. Avitall B, Bi J, Myktysey A, Chicos A. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control. *Heart Rhythm* 2008;5:839-45.
49. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2160-72.
50. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
51. Ling L, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:697-704.
52. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm* 2008;5:1111-4.
53. Sandoval Y, Smith SW, Thorsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079-87.
54. Lee HY, Yang P-S, Kim T-H, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep* 2017;7:12716.
55. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation* 2015;132:241-50.
56. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, et al. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
57. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2465-76.
58. Silbiger JJ. Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atrio-genic leaflet tethering. *Echocardiography* 2014;31:1310-1.
59. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019;40:2194-202.
60. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;139:760-71.
61. Zhou Q, Maleck C, von Ungern-Sternberg SNI, et al. Circulating microRNA-21 correlates with left atrial low-voltage areas and is associated with procedure outcome in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006242.
62. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, et al. Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high-density electroanatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol* 2018;272:108-12.
63. Müller P, Makimoto H, Dietrich JW, et al. Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:f359-65.
64. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
65. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65-77.
66. Garcia J, Sheitt H, Bristow MS, et al. Left atrial vortex size and velocity distributions by 4D flow MRI in patients with paroxysmal atrial fibrillation: associations with age and CHA2DS2-VASc risk score. *J Magn Reson Imaging* 2019 Jul 23 [E-pub ahead of print].
67. Föll D, Taeger S, Bode C, Jung B, Markl M. Age, gender, blood pressure, and ventricular geometry influence normal 3D blood flow characteristics in the left heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:366-73.

PALABRAS CLAVE insuficiencia auricular, fibrilación auricular, función auricular, insuficiencia cardíaca, bloqueo interauricular, ictus

COMENTARIO EDITORIAL

Insuficiencia auricular: una nueva entidad con importantes repercusiones clínicas

Manuel
Martínez-SellésJesús Álvarez
García

Jesús Álvarez-García ^{a, b}, Manuel Martínez-Sellés ^c

La dilatación y la disfunción auricular han sido consideradas tradicionalmente como marcadores o consecuencias de otras afecciones cardíacas. Sin embargo, Bisbal y cols (1), de forma oportuna y acertada, proponen en este artículo cambiar esta perspectiva. Para ello, plantean el término *insuficiencia auricular*, definido como cualquier disfunción auricular (anatómica, mecánica, eléctrica y/o reológica, incluida la homeostasis de la sangre) que causa un deterioro en el rendimiento cardíaco, provocando síntomas que empeoran la calidad o la esperanza de vida, en ausencia de alteraciones significativas valvulares o ventriculares. En definitiva, cualquier afectación auricular que sea clínicamente relevante y que no se explique como una consecuencia secundaria de un trastorno primario ajeno a las aurículas. Los motivos por los que se ha producido históricamente un cierto menosprecio de las aurículas son variados e incluyen las dificultades para un correcto estudio anatómico y electrofisiológico de las mismas. Sin embargo, los avances en las técnicas diagnósticas, incluyendo la cardi resonancia magnética y los mapeos electrofisiológicos de voltaje electroanatómico, han permitido mejorar nuestra comprensión de la anatomía y función auricular, claves para entender cómo una alteración en cualquier de ellas puede ejercer un efecto deletéreo sobre la función cardíaca. Este comentario editorial está enfocado a las distintas etiologías de la insuficiencia auricular.

ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO

Las alteraciones del ritmo cardíaco incluyen no solo la fibrilación auricular (FA), sino también situaciones de acoplamiento electromecánico aurículo-ventricular subóptimo, como intervalos PR largos y estimulación ventri-

cular asincrónica derecha, del ventrículo izquierdo (bloqueo de rama izquierda) o de la aurícula izquierda (bloqueo interauricular -BIA- avanzado). En este último, se suma también el trastorno en la secuencia de contracción interauricular (disincronía interauricular). Además, para el diagnóstico de BIA es suficiente sólo con objetivar una onda P ≥ 120 milisegundos en un electrocardiograma de superficie (2). La morfología de la onda P en derivaciones inferiores permite saber si el BIA es parcial (positiva) o avanzado (bifásica \pm) (3). El BIA avanzado se puede producir experimentalmente bloqueando el haz de Bachmann (4) y múltiples trabajos han demostrado el valor pronóstico del BIA avanzado tanto en la predicción de FA como de ictus y otros eventos (demencia y mortalidad) (5-11). El hecho de que el estímulo no se conduzca por el haz de Bachmann produce una activación de la aurícula izquierda de forma retrógrada a través de la musculatura del seno coronario y la fosa oval. De ahí la disincronía asociada a este trastorno que puede producir una contracción auricular izquierda contra una válvula mitral ya cerrada. Esta situación a la larga acaba modificando la anatomía auricular y se asocia con la aparición de fibrosis. Por ello, el síndrome de Bayés (BIA avanzado asociado a taquiarritmias auriculares) forma parte de este cuadro clínico de insuficiencia auricular, ya que la disincronía que produce se acompaña de fallo hemodinámico y está asociada al sustituto anatómico de fibrosis auricular (2).

MIOCARDIOPATÍAS AURICULARES

Estas miocardiopatías, todas ellas relacionadas con la fibrosis, incluyen la miocardiopatía auricular idiopática y el síndrome de aurícula izquierda rígida tras ablación (12). La fibrosis desempeña un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la FA, principalmente debido a la mayor

^aServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERCV, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España. ^bIcahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Hospital, New York, Estados Unidos. ^cServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Universidad Europea, Universidad Complutense. Madrid, España.

automaticidad y a la reentrada relacionada con la anisotropía. La identificación y cuantificación de la fibrosis auricular sigue suponiendo un desafío, aunque las nuevas técnicas de cardi resonancia magnética con realce tardío con gadolinio y los mapeos electrofisiológicos de voltaje electroanatómico han supuesto una verdadera revolución en la caracterización de áreas fibróticas (13). Aunque no es exactamente una miocardiopatía, en este apartado también se puede incluir la isquemia y el infarto auricular; entidades igualmente infradiagnosticadas hasta hoy (14), pero con un impacto sobre la anatomía y la función de las aurículas evidente (15,16) y que puede extenderse a las estructuras valvulares vecinas (17). Su reconocimiento clínico podría conllevar el desarrollo de acciones específicas en el futuro para prevenir su ocurrencia.

REMODELADO AURICULAR

El remodelado auricular también está relacionado con la fibrosis, y se debe sobre todo a la FA. Este remodelado también puede ser secundario a una enfermedad ventricular o valvular significativa. Sin embargo, como Bisbal y cols (1) plantean que el término insuficiencia auricular se reserve para situaciones en ausencia de alteraciones significativas valvulares o ventriculares, no estaríamos ante una verdadera insuficiencia auricular. Es importante señalar que algunas patologías extracardíacas (síndrome de apnea del sueño, hipertensión arterial, diabetes y obesidad) también producen remodelado auricular, aunque tampoco en estos casos estaríamos frente a una insuficiencia auricular *primaria*.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia auricular y algunas de sus manifestaciones como BIA avanzado, fibrosis y remodelado auricular son *per se* un factor de riesgo de ictus, lo que ha llevado a sugerir la necesidad de realizar estudios aleatorizados para valorar el posible efecto protector de los anticoagu-

lantes de acción directa en pacientes con remodelado auricular que, pese a no tener FA documentada, sí presentan bloqueo interauricular avanzado y una puntuación CHA₂DS₂-VASc elevada (18-21). Por otro lado, la presencia y extensión de la fibrosis auricular izquierda entre los pacientes con FA así como de BIA puede influir en la toma de decisiones relevantes con respecto a la necesidad de anticoagulación, la adopción del control de frecuencia frente a control de ritmo y el tipo de estrategia de ablación que se seguirá en el caso de que se decida un tratamiento intervencionista (13). De hecho, ya se han propuesto varios tipos de modificaciones de sustrato individualizadas dirigidas a las áreas fibróticas auriculares, aunque su impacto en el resultado del paciente debe investigarse más a fondo en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Dado que la fibrosis auricular también se asocia al desarrollo (22) y a las recurrencias de FA (23) así como al ictus isquémico (24), podría ser interesante investigar si el empleo de fármacos antifibróticos puede reducir la fibrosis auricular, al menos a nivel experimental. Ya hay estudios que sugieren que reduciendo la carga fibrótica se podría conseguir menos vulnerabilidad auricular respecto a la aparición de FA (25). Una información reciente e interesante es que los anticoagulantes de acción directa frenan también la progresión de la fibrosis en modelos experimentales (26).

En definitiva, el concepto de insuficiencia auricular creemos que ha venido para quedarse. Sin embargo, si queremos que la descripción de esta nueva entidad tenga un impacto clínico positivo, es imprescindible un adecuado conocimiento de sus principales etiologías y realizar estudios y ensayos clínicos dirigidos a demostrar la posible utilidad de algunas terapias en este contexto.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Manuel Martínez-Sellés. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Email: mmselles@secardiologia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial failure as a clinical entity: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:222-232
2. Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. Síndrome de Bayés. Lo que todo clínico debe conocer. *Rev Esp Cardiol*. 2020 (in press).
3. Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R, et al. Relation of advanced interatrial block to risk of atrial fibrillation and stroke. *Am J Cardiol*. 2020 (in press) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02.034>
4. Guerra JM, Vilahur G, Bayés de Luna A, et al. Interatrial block can occur in the absence of left atrial enlargement: New experimental model. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Mar 6. doi: 10.1111/pace.13895. [Epub ahead of print]
5. Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al; Investigators of the Cardiac and Clinical Characterization of Centenarians (4C) registry. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2016;13:645-51.
6. Bruña V, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, et al. Prognostic of interatrial block after an acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2019;142:109-15.
7. Martín-Demiguel I, Núñez-Gil IJ, Pérez-Castellanos A, et al. Prevalence and significance of interatrial block in takotsubo syndrome (from the RETAKO Registry). *Am J Cardiol*. 2019;123:2039-43.
8. Escobar-Robledo LA, Bayés-de-Luna A, Lupón J, et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The "Bayes' Syndrome-HF" study. *Int J Cardiol*. 2018;271:174-80
9. O'Neal WT, Kamel H, Zhang ZM, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Advanced interatrial block and ischemic stroke. The atherosclerosis risk in communities study. *Neurology*. 2016; 87:352-6.
10. Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, et al. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2018;51:1-7.

11. Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol.* 2014;113:1740-3.
12. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455-90.
13. Tzeis S, Asvestas D, Vardas P. Atrial fibrosis: translational considerations for the management of AF patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019 Mar;8(1):37-41.
14. Stewart WJ. Atrial Myocardial Infarction: A Neglected Stalker in Coronary Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 12;70(23):2890-2892.
15. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Ferrero A, Aizpurua DA, Peñaranda AS, Cinca J. Atrial coronary artery occlusion during elective percutaneous coronary angioplasty. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013;14:270-4.
16. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, Ordoñez-Llanos J, Ferrero-Gregori A, Serra-Peñaranda A, et al. Electrophysiological Effects of Selective Atrial Coronary Artery Occlusion in Humans. *Circulation.* 2016;133:2235-42.
17. Agüero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Ajmone N, Delgado V, et al. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 12;70(23):2878-2889.
18. Martínez-Sellés M, García-Izquierdo Jaén E, Fernández Lozano I. Anticoagulation in elderly patients at high risk of atrial fibrillation without documented arrhythmias. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14:166-168.
19. Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol.* 2017;40:196-9.
20. Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:211.
21. Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, Bayes-Genís A, Bayés de Luna A. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:374-6.
22. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, Asvestas D, Vardas P. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020;22:342-351.
23. Kis Z, Hendriks AA, Muka T, Brammer WM, Kovacs I, Szili-Torok T. The role of atrial fibrosis detected by delayed - enhancement mri in atrial fibrillation ablation. *Curr Med Imaging Rev.* 2020;16:135-144.
24. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT Jr, Smith B, Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology.* 2019;93:e381-e387.
25. Ge Z, Chen Y, Wang B, et al. MFGE8 attenuates Ang-II-induced atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation through inhibition of TGF- β 1/Smad2/3 pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;139:164-175.
26. Tsujino Y, Sakamoto T, Kinoshita K, Nakatani Y, Yamaguchi Y, Kataoka N, Nishida K, Kinugawa K. Edoxaban suppresses the progression of atrial fibrosis and atrial fibrillation in a canine congestive heart failure model. *Heart Vessels.* 2019;34:1381-1388.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: RESUMEN EJECUTIVO

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



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 redacción

Scott M. Grundy, MD, PhD, FAHA, *Presidente**
Neil J. Stone, MD, FACC, FAHA, *Vicepresidente**
Alison L. Bailey, MD, FACC, FAACVPR†
Craig Beam, CRE*
Kim K. Birtcher, MS, PHARM, AACC, FNLA‡
Roger S. Blumenthal, MD, FACC, FAHA, FNLA§
Lynne T. Braun, PhD, CNP, FAHA, FPCNA, FNLA||
Sarah de Ferranti, MD, MPH*
Joseph Faiella-Tommasino, PhD, PA-C¶
Daniel E. Forman, MD, FAHA**
Ronald Goldberg, MD††
Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA‡‡
Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA*
Daniel W. Jones, MD, FAHA§
Donald Lloyd-Jones, MD, SCM, FACC, FAHA*

Nuria Lopez-Pajares, MD, MPH§§
Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA*
Carl E. Orringer, MD, FACC, FNLA|||
Carmen A. Peralta, MD, MAS*
Joseph J. Saseen, PHARM, FNLA, FAHA¶¶
Sidney C. Smith JR, MD, MACC, FAHA*
Laurence Sperling, MD, FACC, FAHA, FASPC***
Salim S. Virani, MD, PhD, FACC, FAHA*
Joseph Yeboah, MD, MS, FACC, FAHA†††

* Representante de ACC/AHA. † Representante de AACVPR. ‡ Enlace del Grupo de Trabajo de Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA. § Enlace del Subcomité de Prevención. || Representante de PCNA. ¶ Representante de AAPA. ** Representante de AGS. †† Representante de ADA. ‡‡ Representante de PM. §§ Representante de ACPM. ||| Representante de NLA. ¶¶ Representante de APhA. *** Representante de ASPC. ††† Representante de ABC.

Este documento fue aprobado por el Comité de Aprobación de Política clínica del *American College of Cardiology*, 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 por el Comité Ejecutivo de la *American Heart Association* en octubre de 2018.

El *American College of Cardiology* solicita que este documento se cite de la siguiente forma: Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168–3209. 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).

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

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, *Ex presidente Anterior*†††

Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA
 Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA
 Kim K. Birtcher, PHARM.D, 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 Gidding, MD, FAHA†††
 Zachary D. Goldberger, MD, MSc, FACC, FAHA
 Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA
 John Ikonomidis, MD, PhD, FAHA†††
 José A. Joglar, MD, FACC, FAHA
 Laura Mauri, MD, MSc, FAHA†††
 Mariann R. Piano, RN, PhD, FAHA
 Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA†††
 Barbara Riegel, PhD, RN, FAHA†††
 Duminda N. Wijeyesundera, MD, PhD

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

ÍNDICE

10 MENSAJES A RECORDAR PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA MEDIANTE EL CONTROL DEL COLESTEROL 87

PREÁMBULO 88

1. INTRODUCCIÓN 89

1.2. Organización del Comité de Redacción 90

1.3. Examen y aprobación del documento 90

1.4. Alcance de la guía 90

1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia 91

1.6. Abreviaturas 92

2. COLESTEROL ELEVADO EN SANGRE Y ECVA 92

2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL 92

3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS 92

3.1. Fármacos hipolipemiantes 92

3.1.1. Tratamiento con estatinas 92

4. GRUPOS DE MANEJO DE PACIENTES 93

4.1. Prevención secundaria de la ECVA 93

4.2. Hipercolesterolemia grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l]) 95

4.3. Diabetes mellitus en adultos 96

4.4. Prevención primaria 97

4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo 97

4.4.2. Prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l) 99

4.4.3. Seguimiento de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL 102

4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad 102

4.5. Otras poblaciones con riesgo 104

4.5.1. Origen étnico 104

4.5.2. Hipertrigliceridemia 106

4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres 107

4.5.4. Adultos con ERC 107

4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH 108

5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS 108

6. APLICACIÓN 110

7. CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTE Y EL VALOR 111

7.1. Consideraciones sobre el valor económico: inhibidores de PCSK9 111

8. LIMITACIONES Y LAGUNAS EN EL CONOCIMIENTO 111

8.1. Ensayos controlados y aleatorizados 111

8.2. Evaluación del riesgo 113

8.2.1. Perfeccionamiento continuado de las PCE	113
8.2.2. Mejora de la estimación del riesgo a lo largo de la vida	113
8.2.3. Perfeccionamiento del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo	113
8.2.4. Supervisión y ajuste del tratamiento.	113
8.2.5. Importancia pronóstica del CAC	113

BIBLIOGRAFÍA 114

APÉNDICE 1

Relaciones de los autores con la industria y con otras entidades (relevantes) — Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018* (agosto de 2018) 123

APÉNDICE 2

Relaciones de los revisores con la industria y con otras entidades — Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 (agosto de 2018) 125

10 MENSAJES A RECORDAR PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA MEDIANTE EL CONTROL DEL COLESTEROL

1. **En todas las personas, resalte el estilo de vida cardiosaludable a lo largo de toda la vida.** Un estilo de vida saludable reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a todas las edades. En las personas más jóvenes, un estilo de vida saludable puede reducir la instauración de factores de riesgo y es la base de la reducción del riesgo de ECVA. En los adultos jóvenes de 20 a 39 años de edad, una evaluación del riesgo a lo largo de toda la vida facilita el comentario del riesgo entre clínico y paciente (véase N.º. 6) y potencia las medidas intensivas relativas al estilo de vida. En todos los grupos de edad, el tratamiento relativo al estilo de vida constituye la principal intervención destinada a abordar el síndrome metabólico.
2. **En los pacientes con una ECVA clínica, reduzca el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mediante un tratamiento con estatinas de alta intensidad o con el tratamiento de estatinas máximo tolerado.** Cuando más se reduzca el C-LDL con un tratamiento de estatinas, mayor será la posterior reducción del riesgo. Utilice el tratamiento de estatinas máximo tolerado para reducir las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$.

3. **En la ECVA de muy alto riesgo, utilice un umbral de C-LDL de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) para considerar la posible conveniencia de añadir al tratamiento con estatinas otros fármacos distintos de estas. El riesgo muy alto incluye los antecedentes de múltiples eventos mayores de ECVA o bien de 1 evento mayor de ECVA y múltiples características de alto riesgo.** En los pacientes con ECVA de muy alto riesgo, es razonable añadir ezetimiba al tratamiento con estatinas máximo tolerado cuando la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l). En los pacientes con un riesgo muy alto en los que la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) con el empleo de una estatina a la dosis máxima tolerada y de ezetimiba, es razonable la adición de un inhibidor de PCSK9, aunque la seguridad a largo plazo (> 3 años) de estos fármacos no está clara y su relación coste-efectividad es baja con los precios de venta de mediados de 2018.
4. **En los pacientes con una hipercolesterolemia primaria grave (concentración de C-LDL ≥ 190 mg/dl [$\geq 4,9$ mmol/l]), sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años, iniciar un tratamiento con estatinas de alta intensidad.** Si la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), es razonable añadir a ello ezetimiba. Si la concentración de C-LDL con un tratamiento de estatina más ezetimiba continúa siendo ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) y el paciente presenta múltiples factores de riesgo que aumentan el riesgo posterior de eventos de ECVA, puede considerarse la posible conveniencia de un inhibidor de PCSK9, aunque la seguridad a largo plazo (> 3 años) de estos fármacos no está clara y su relación coste-efectividad es baja con los precios de venta de mediados de 2018.
5. **En los pacientes de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus y un C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), inicie un tratamiento con estatinas de intensidad moderada sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años.** En los pacientes con diabetes mellitus de mayor riesgo, sobre todo los que presentan múltiples factores de riesgo o los que tienen de 50 a 75 años de edad, es razonable utilizar una estatina de alta intensidad para reducir la concentración de C-LDL en $\geq 50\%$.
6. **En los adultos de 40 a 75 años de edad evaluados para la prevención primaria de la ECVA, realice un examen y comentario conjunto de clínico y paciente antes de iniciar un tratamiento con estatinas.** El análisis del riesgo debe incluir un examen de los factores de riesgo principales (por ejemplo, tabaquismo, presión arterial elevada, C-LDL, hemoglobina A1C [si está indicado] y riesgo

calculado de ECVA a 10 años); la presencia de factores potenciadores del riesgo (véase N.º. 8); los posibles beneficios de las medidas de estilo de vida y el tratamiento con estatinas; el potencial de efectos adversos e interacciones farmacológicas; la consideración de los costes del tratamiento con estatinas; y las preferencias y valores del paciente en una toma de decisión compartida.

7. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con unas concentraciones de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), que tienen un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$, iniciar una estatina de intensidad moderada si el comentario sobre las opciones de tratamiento lleva a descartarse por un tratamiento con estatinas.** Los factores potenciadores del riesgo van a favor del tratamiento con estatinas (véase N.º. 8). Si el grado de riesgo no está claro, considere la posible conveniencia de utilizar el calcio arterial coronario (CAC) para mejorar la especificidad (véase N.º. 9). Si está indicado el uso de estatinas, reduzca las concentraciones de C-LDL en $\geq 30\%$, y si el riesgo a 10 años es $\geq 20\%$, reduzca las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$.
8. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con un riesgo a 10 años del $7,5\%$ al $19,9\%$ (riesgo intermedio), los factores potenciadores del riesgo va a favor de iniciar un tratamiento con estatinas (véase N.º. 7).** Los factores potenciadores del riesgo incluyen los siguientes: antecedentes familiares de ECVA prematura; elevación persistente de las concentraciones de C-LDL ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l); síndrome metabólico; enfermedad renal crónica; antecedentes de preeclampsia o menopausia prematura (edad < 40 años); trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis o infección por VIH crónica); grupos étnicos de alto riesgo (por ejemplo, originarios del Sur de Asia); elevaciones persistentes de los triglicéridos ≥ 175 mg/dl ($\geq 1,97$ mmol/l); y, si se determina en ciertos pacientes seleccionados, apolipoproteína B ≥ 130 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad $\geq 2,0$ mg/l, índice tobillo-brazo (ITB) $< 0,9$ y lipoproteína (a) ≥ 50 mg/dl o 125 nmol/l, sobre todo con los valores superiores de la lipoproteína (a). Los factores potenciadores del riesgo pueden ir a favor de un tratamiento con estatinas en los pacientes con un riesgo a 10 años del 5% al $7,5\%$ (riesgo limítrofe).
9. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con concentraciones de C-LDL ≥ 70 mg/dl a 189 mg/dl ($\geq 1,8$ – $4,9$ mmol/l), que tienen un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$ a $19,9\%$, en el caso de que la decisión sobre el tra-**

tamiento con estatinas no esté clara, considerar la posible conveniencia de determinar el CAC. Si el CAC es de cero, puede evitarse o retrasarse el tratamiento con estatinas, excepto en los fumadores de cigarrillos, los pacientes con diabetes mellitus y los individuos que tienen unos antecedentes familiares importantes de ECVA prematura. Una puntuación de CAC de 1 a 99 va a favor de un tratamiento con estatinas, sobre todo en los individuos de edad ≥ 55 años. En cualquier paciente, si la puntuación de CAC es ≥ 100 unidades Agatston o \geq centil 75, está indicado un tratamiento con estatinas a no ser que deba diferirse como resultado del comentario de clínico y paciente sobre el riesgo.

10. **Evalúe la adherencia al tratamiento y la respuesta porcentual a los medicamentos reductores del C-LDL y las modificaciones del estilo de vida mediante determinaciones repetidas de los lípidos a las 4 a 12 semanas del inicio o el ajuste de la dosis de la estatina, repitiéndolas cada 3 a 12 meses en caso necesario.** Defina las respuestas a las modificaciones del estilo de vida y el tratamiento con estatinas mediante las reducciones porcentuales de las concentraciones de C-LDL en comparación con la situación inicial. En los pacientes con ECVA de muy alto riesgo, los motivos que llevan a la adición de un tratamiento con fármacos distintos de las estatinas se definen por un umbral de concentración de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) durante el empleo de un tratamiento máximo con estatinas (véase N.º. 3).

PREÁMBULO

Desde el año 1980, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) han trasladado la evidencia científica a guías de práctica clínica con recomendaciones para mejorar la salud cardiovascular. Estas guías, que se basan en métodos sistemáticos de evaluación y clasificación de la evidencia, proporcionan un fundamento para la aplicación de una asistencia cardiovascular de calidad. El ACC y la AHA patrocinan la elaboración y publicación de guías de práctica clínica sin un apoyo comercial, y sus miembros dedican voluntariamente su tiempo a los trabajos de redacción y revisión.

Las guías de práctica clínica proporcionan recomendaciones aplicables a los pacientes con una enfermedad cardiovascular (ECV) o un riesgo de sufrirla. Se centran en la práctica médica de Estados Unidos, pero estas guías son de interés para pacientes de todo el mundo. Aunque pueden usarse para informar la toma de decisiones de las autoridades reguladoras o de los pagadores de la asistencia, su finalidad es mejorar la calidad de la asistencia y atenderse a los intereses de los pacientes. Las guías pretenden

definir prácticas que satisfagan las necesidades de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero no en todas ellas, y no deben reemplazar al juicio clínico.

Las recomendaciones para un manejo y tratamiento según las guías, que engloban la evaluación clínica, las pruebas diagnósticas y los tratamientos tanto farmacológicos como de intervención, son eficaces tan solo cuando las siguen tanto los médicos como los pacientes. La adherencia a las recomendaciones puede mejorarse con una toma de decisiones compartida entre clínicos y pacientes, en la que se involucre al paciente en la elección de las intervenciones a utilizar en función de sus valores y preferencias individuales y de los trastornos asociados y comorbilidades que presente.

El Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA se esfuerza en conseguir que el comité de redacción de las guías incluya el conocimiento experto necesario y sea representativo de la comunidad médica más amplia posible mediante la selección de expertos de una amplia variedad de orígenes, que representan diferentes regiones geográficas, sexos, razas, orígenes étnicos, perspectivas/sesgos intelectuales y ámbitos de práctica clínica, e invitando a organizaciones y sociedades profesionales con intereses y conocimiento experto relacionados a participar como asociados o como colaboradores. El ACC y la AHA tienen políticas y métodos rigurosos para garantizar que los documentos se elaboran sin sesgos ni influencias inadecuadas. Puede consultarse [online](#) la política completa relativa a las relaciones con la industria y otras entidades (RcI).

A partir de 2017 se han aplicado y se continúan aplicando numerosas modificaciones de las guías para hacer que estas sean más breves y hacer que sean “fáciles de utilizar”. Las guías se redactan y se presentan en un formato de porciones de conocimiento modulares, en el que cada porción incluye una tabla de recomendaciones, una sinopsis breve, un texto de respaldo específico para cada recomendación y, cuando así procede, diagramas de flujo o tablas adicionales. Se presentan las referencias bibliográficas con hipervínculos para cada porción de conocimiento modular, con objeto de facilitar un acceso y examen rápidos. Dos de estos cambios son las guías más estructuradas (que incluyen un límite de palabras [“guías específicas”] y un suplemento de la guía [online](#) para las tablas y figuras que son útiles pero no cruciales). Este Preámbulo es una versión abreviada, y la versión completa puede consultarse [online](#). Se recomienda al lector que consulte el texto completo de la guía (P-1) para obtener una orientación e información más detalladas, puesto que el resumen ejecutivo contiene principalmente las recomendaciones.

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA
Presidente, Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica
Clínica de ACC/AHA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Metodología y examen de la evidencia

Siempre que ello es posible, las recomendaciones enumeradas en la presente guía están basadas en la evidencia. Se llevó a cabo una revisión inicial amplia de la evidencia, en la que se incluyó la literatura médica derivada de la investigación realizada en seres humanos, publicada en inglés e indexada en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, la *Cochrane Library*, la *Agency for Healthcare Research and Quality* y otras bases de datos de interés para la presente guía, entre mayo de 1980 y julio de 2017. Los términos de búsqueda clave incluyeron, aunque sin limitarse a ello, los siguientes: *hyperlipidemia, cholesterol, LDL-C, HDL-C, ezetimibe, bile acid sequestrants, PCSK9 inhibitors, lifestyle, diet, exercise, medications, child, adolescent, screening, primary prevention, secondary prevention, cardiovascular disease, coronary artery calcium, familial hypercholesterolemia, ASCVD risk-enhancing factors, statin therapy, diabetes mellitus, women, adherence, Hispanic/Latino, South Asian, African American*. El comité de redacción tuvo en cuenta también otros estudios de interés adicionales publicados hasta agosto de 2018 durante el período de redacción de la guía, y los añadía a las tablas de evidencia cuando así procedía. Las tablas de evidencia finales se incluyen en el [Suplemento online](#) y resumen la evidencia utilizada por el comité de redacción para formular las recomendaciones. Las referencias bibliográficas seleccionadas y publicadas en el presente documento son representativas pero no corresponden a la totalidad de las utilizadas.

Tal como se señala en la versión completa del Preámbulo, se encargó a un comité de revisión de la evidencia independiente que realizara una revisión sistemática formal de algunas cuestiones clínicas cruciales relativas al colesterol ([tabla 1](#)), y sus resultados fueron tenidos en cuenta por el comité de redacción para su incorporación a la presente guía. Simultáneamente a este proceso, los miembros del comité de redacción evaluaron los datos de estudios de interés para el resto de la guía. Los resultados obtenidos por el comité de revisión de la evidencia y por los miembros del comité de redacción se presentaron y comentaron formalmente, y a continuación se elaboraron las recomendaciones. La revisión sistemática para la Guía de Práctica clínica sobre el Colesterol de 2018 (S1.1-1) se publica conjuntamente con el texto completo de la guía (S1.1-2) e incluye sus respectivos suplementos de datos.

Los valores numéricos de los triglicéridos, el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el C-no-HDL se indican tanto en mg/dl como en mmol/l. Para la conversión a mmol/l, los valores expresados en mg/dl del CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se dividieron por 38,6 y los de los triglicéridos, por 88,6.

TABLA 1 Preguntas planteadas al CRE

Pregunta	Número del apartado
En los adultos de edad ≥ 20 años con una enfermedad aterosclerótica clínica (por ejemplo, EC, enfermedad arterial periférica o ECV) o con un riesgo alto de ECVA, ¿cuál es la magnitud del beneficio (reducción absoluta; NNT) obtenido en parámetros de valoración individuales y en eventos isquémicos combinados (por ejemplo, evento cardiovascular mortal, IM no mortal, ictus no mortal, angina inestable/revascularización) y la magnitud del daño (aumento absoluto; NNH) en cuanto a acontecimientos adversos (por ejemplo, cáncer, rabdomiólisis, diabetes mellitus) que se derivan de una reducción del C-LDL en los ECA grandes (> 1.000 participantes y un diseño inicial de una duración > 12 meses) con el tratamiento con estatinas más un segundo fármaco regulador de los lípidos en comparación con las estatinas solas?	4.1

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EC, enfermedad coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; CRE, Comité de Revisión de la Evidencia; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; NNH, número necesario para causar daño; NNT número necesario a tratar; y ECA, ensayo controlado aleatorizado.

El 10 de mayo de 2018 uno de los miembros del comité de redacción comentó su participación en un estudio multicéntrico patrocinado por la industria, que consideraba que no era relevante respecto a esta guía de prevención. Sin embargo, cuando esta cuestión fue examinada aplicando los criterios específicos de ACC/AHA, se consideró que correspondía a una relación relevante con la industria. Dada la política actual de que un miembro del comité de redacción de una guía de prevención no debe tener ninguna relación relevante con la industria, este miembro fue apartado del comité. Los 2 apartados de los que era autor el miembro del comité de redacción fueron retirados y reemplazados por un nuevo material redactado por los presidentes de la guía, y los apartados modificados fueron examinados y aprobados por todos los demás miembros del comité de redacción. El miembro del comité de redacción en cuestión no participó en ningún otro debate sobre la guía ni en el examen del manuscrito o las recomendaciones.

1.2. Organización del Comité de Redacción

El comité de redacción lo formaron expertos médicos, incluidos cardiólogos, internistas, intervencionistas, una enfermera practicante (*nurse practitioner*), farmacéuticos, un asistente al médico (*physician assistant*), un pediatra, un nefrólogo y una persona profana/representante de los pacientes. El comité de redacción contó con representantes de las siguientes organizaciones: *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA),

American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), *American Association Academy of Physician Assistants* (AAPA), *Association of Black Cardiologists* (ABC), *American College of Preventive Medicine* (ACPM), *American Diabetes Association* (ADA), *American Geriatrics Society* (AGS), *American Pharmacists Association* (APhA), *American Society for Preventive Cardiology* (ASPC), *National Lipid Association* (NLA) y *Preventive Cardiovascular Nurses Association* (PCNA). En el apéndice 1 del presente documento se enumeran las Rcl relevantes de los miembros del comité de redacción. Para los fines de plena transparencia, pueden consultarse *online* las declaraciones detalladas de los miembros del comité de redacción.

1.3. Examen y aprobación del documento

Este documento fue examinado por 21 revisores oficiales nombrados por las organizaciones ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA y PCNA, así como por 27 revisores de contenidos específicos. La información sobre la Rcl de los revisores se distribuyó a los miembros del comité de redacción y se publica en una tabla abreviada en este documento (apéndice 2). Puede consultarse *online* la información de Rcl detallada de los revisores.

Este documento fue aprobado para su publicación por los órganos de gobierno de ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA y PCNA.

1.4. Alcance de la guía

El objetivo de la presente guía es abordar el manejo práctico de los pacientes con un colesterol en sangre elevado y otros trastornos relacionados. El comité de redacción examinó las guías publicadas con anterioridad, las revisiones de la evidencia y las declaraciones relacionadas. En la *tabla S1 del Suplemento online* se incluye una lista de las publicaciones y declaraciones que se consideraron de interés. Las fuentes principales de evidencia son los ensayos controlados y aleatorizados (ECA). La mayor parte de los ECA existentes en este campo se han realizado con el empleo de las estatinas como único fármaco reductor del colesterol (S1.4-1 - S1.4-3). Desde que se publicara la guía sobre el colesterol de ACC/AHA de 2013 (S1.4-4), se han introducido nuevos fármacos reductores del colesterol (distintos de las estatinas) que han sido objeto de ECA. Entre ellos se encuentran la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9, cuyo empleo se limita principalmente a la prevención secundaria en pacientes con un riesgo muy alto de sufrir nuevos eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). La mayor parte de los demás pacientes con ECVA son tratados con estatinas solas. En prevención primaria, se recomienda el uso de estatinas para los pacientes con hipercolesterolemia grave y para los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus o con un riesgo de ECVA superior. A lo largo de esta guía, de manera similar a lo que ocurría en

la guía de 2013, se presta atención de manera permanente al comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo para la toma de decisiones compartidas. Aparte de los principales factores de riesgo de las ecuaciones de cohortes agrupadas (PCE), el comentario de clínico y paciente puede incluir otros factores potenciadores del riesgo, y cuando el grado de riesgo no está claro, la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) es una opción que puede facilitar la toma de decisiones en los adultos de edad ≥ 40 años. En los niños, adolescentes y adultos jóvenes, la identificación de los que presentan una hipercolesterolemia familiar (HF) constituye una prioridad. Sin embargo, la atención se centra sobre todo en la reducción del riesgo

de ECVA a lo largo de la vida mediante el empleo de tratamientos de modificación del estilo de vida.

1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia

A las recomendaciones se les asigna una clase de la recomendación (CdR) y un nivel de la evidencia (NdE). La clase de la recomendación indica la fuerza de esta, y ello engloba la magnitud estimada y la certidumbre respecto al beneficio en relación con el riesgo. El nivel de la evidencia valora la calidad de la evidencia científica que respalda la intervención en función del tipo, cantidad y uniformidad de los datos obtenidos en ensayos clínicos y de otras fuentes (tabla 2) (S1.5-1).

TABLA 2 Aplicación de la clase de la recomendación y del nivel de la evidencia a las estrategias clínicas, intervenciones, tratamientos o pruebas diagnósticas en la asistencia de los pacientes * (actualización de agosto de 2015)

CLASE (FUERZA) DE LA RECOMENDACIÓN	NIVEL (CALIDAD) DE LA EVIDENCIA†
CLASE I (FUERTE) Beneficio >>> Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Se recomienda ■ Está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ Debe realizarse/administrarse/otras ■ Expresiones de comparación de la eficacia‡: ○ Se recomienda/está indicado el tratamiento/la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Debe optarse por el tratamiento A en vez del tratamiento B	NIVEL A ■ Evidencia de alta calidad‡ procedente de más de 1 ECA ■ Metanálisis de ECA de alta calidad ■ Uno o varios ECA confirmados por estudios de registro de alta calidad
CLASE IIa (MODERADA) Beneficio >> Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Es razonable ■ Puede ser útil/eficaz/beneficioso ■ Expresiones de comparación de la eficacia‡: ○ Es probable que esté recomendado/indicado el tratamiento /la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Es razonable optar por el tratamiento A en vez del tratamiento B	NIVEL B-A (aleatorizado) ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios ECA ■ Metanálisis de ECA de calidad moderada
CLASE IIb (DÉBIL) Beneficio \geq Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede/podría ser razonable ■ Puede/podría considerarse su empleo ■ Utilidad/efectividad desconocida/poco clara/incierta o no bien establecida	NIVEL B-NA (no aleatorizado) ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios estudios no aleatorizados, observacionales o de registro bien diseñados ■ Metanálisis de este tipo de estudios
CLASE III: Ausencia de beneficio (MODERADA) Beneficio = Riesgo <i>(En general uso de NdE A o B solamente)</i> Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ No se recomienda ■ No está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ No debe realizarse/administrarse/otras	NIVEL C-DL (datos limitados) ■ Estudios observacionales o de registros, aleatorizados o no aleatorizados, con limitaciones en su diseño o ejecución ■ Metanálisis de este tipo de estudios ■ Estudios de fisiología o mecanismo de acción en sujetos humanos
CLASE III: Efecto nocivo Riesgo > Beneficio Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede tener efectos nocivos ■ Causa efectos nocivos ■ Se asocia a una mayor morbilidad/mortalidad ■ No debe realizarse/administrarse/otras	NIVEL C-OE (opinión de expertos) Consenso de opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica

La CdR y el NdE se determinan de manera independiente (cualquier CdR puede emparejarse con cualquier NdE).

El que una recomendación tenga un NdE C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las guías no han sido abordadas en ensayos clínicos. Aunque no se disponga de ECA, puede haber un consenso clínico muy claro respecto a que una determinada prueba o tratamiento es útil o eficaz.

* Debe especificarse el resultado de la intervención (una mejora del resultado clínico o un aumento de la exactitud diagnóstica o un incremento de la información pronóstica).

† Para las recomendaciones comparativas de la efectividad (CdR I y IIa; NdE A y B solamente), los estudios que respaldan el uso de los verbos de comparación deben basarse en comparaciones directas de los tratamientos o estrategias que se evalúan.

‡ El método utilizado para evaluar la calidad va evolucionando, entre otras cosas con la aplicación de herramientas de valoración de la evidencia estandarizadas, ampliamente utilizadas y preferiblemente validadas; y para las revisiones sistemáticas con la incorporación de un Comité de Revisión de la Evidencia.

A indica aleatorizado; CdR, Clase de la recomendación; ECA, ensayo controlado y aleatorizado; DL, datos limitados; NA, no aleatorizado; NdE, Nivel de la evidencia y OE, opinión de expertos.

1.6. Abreviaturas

Abreviatura	Significado/expresión
apoB	apolipoproteína B
AR	artritis reumatoide
AVAC	año de vida ajustado por su calidad
CAC	calcio arterial coronario
CdR	clase de la recomendación
CK	creatininasa
C-LDL	colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CT	colesterol total
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>
C-VLDL	colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad
EC	enfermedad coronaria
ECA	ensayos controlados y aleatorizados
ECV	enfermedad cardiovascular
ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ERC	enfermedad renal crónica
FGe	filtración glomerular estimada
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HF	hipercolesterolemia familiar
IC	insuficiencia cardíaca

Abreviatura	Significado/expresión
IM	infarto de miocardio
ITB	índice tobillo-brazo
Lp(a)	lipoproteína (a)
NdE	nivel de la evidencia
PCE	ecuación de cohorte agrupada
Rcl	relaciones con la industria y con otras entidades
RRA	reducción del riesgo absoluto
RRR	reducción del riesgo relativo
RS	revisión sistemática
SCA	síndrome coronario agudo
Sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMAE	síntomas musculares asociados a las estatinas
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad

2. COLESTEROL ELEVADO EN SANGRE Y ECVA

2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL

Recomendaciones para la determinación del C-LDL y el C-no-HDL

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el [Suplemento de datos 1 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. En los adultos de edad igual o superior a 20 años y que no están siendo tratados con medicación hipolipemiente, la determinación del perfil lipídico en plasma, en ayunas o sin estar en ayunas, es eficaz para estimar el riesgo de ECVA y para documentar el C-LDL en la situación inicial (S2.1-1 - S2.1-6).
I	B-NA	2. En los adultos de edad igual o superior a 20 años y en aquellos que presentan un perfil lipídico inicial sin estar en ayunas que muestra una concentración de triglicéridos de 400 mg/dl o superior ($\geq 4,5$ mmol/l), debe repetirse la determinación del perfil lipídico en ayunas con objeto de determinar la concentración de triglicéridos en ayunas y el valor inicial del C-LDL (S2.1-1 - S2.1-4).
Ila	C-DL	3. En los adultos con una concentración de C-LDL inferior a 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l), es razonable la determinación del C-LDL directa o la estimación del C-LDL modificada con objeto de mejorar la exactitud respecto a la obtenida con la fórmula de Friedewald (S2.1-7 - S2.1-9).
Ila	C-DL	4. En los adultos de edad igual o superior a 20 años que no tienen antecedentes personales de ECVA pero sí presentan antecedentes familiares de ECVA prematura o hiperlipidemia genética, es razonable la determinación del perfil lipídico en plasma en ayunas como parte de una evaluación inicial para facilitar la identificación y determinación de los trastornos lipídicos de carácter familiar.

3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS

3.1. Fármacos hipolipemiantes

De entre los fármacos hipolipemiantes, las estatinas constituyen la piedra angular del tratamiento, además de las intervenciones de cambios de estilo de vida saludables. Otros fármacos reductores de las LDL son la ezetimiba, los secuestradores de ácidos biliares y los inhibidores de PCSK9. Los fármacos reductores de los triglicéridos son los fibratos y la niacina; tienen una acción reductora de las LDL leve, pero los ECA realizados no respaldan su em-

pleo como medicación añadida a un tratamiento con estatinas (S3.1-1). Las características de los fármacos reductores de las LDL se resumen en la tabla S3 del [Suplemento online](#).

3.1.1. Tratamiento con estatinas

La intensidad del tratamiento con estatinas se divide en las 3 categorías siguientes: intensidad alta, intensidad moderada e intensidad baja (S3.1.1-1). El tratamiento con estatinas de alta intensidad reduce habitualmente las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$, el tratamiento con estatinas de intensidad moderada lo hace en un 30%

TABLA 3 Tratamiento con estatinas de intensidad alta, moderada y baja*

	Intensidad alta	Intensidad moderada	Intensidad baja
Reducción del C-LDL †	≥ 50%	30%-49%	< 30%
Estatinas	Atorvastatina (40 mg ‡) 80 mg Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina 5 mg (10 mg) Simvastatina 20-40 mg §	Simvastatina 10 mg
	...	Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg dos veces al día Pitavastatina 1-4 mg	Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg

Se estimaron los porcentajes de reducción del C-LDL con los principales fármacos de la clase de las estatinas utilizados en la práctica clínica (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina) con el empleo de la mediana de reducción del C-LDL observada en la base de datos VOYAGER (S3.1.1-2). Las reducciones del C-LDL con otros fármacos de la clase de las estatinas (fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina) se identificaron mediante la información del producto aprobada por la FDA en los adultos con hiperlipidemia, hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (S3.1.1-6). La **letra en negrita** indica las estatinas y dosis concretas que se han evaluado en ECA (S3.1.1-7 - S3.1.1-19), y en el metanálisis de los *Cholesterol Treatment Trialists* de 2010 (S3.1.1-20). Todos estos ECA pusieron de manifiesto una reducción de los eventos cardiovasculares mayores.

*Los porcentajes de reducción son estimaciones basadas en datos de poblaciones grandes. Las respuestas individuales al tratamiento con estatinas presentaron diferencias en los ECA y debe preverse su heterogeneidad en la práctica clínica (S3.1.1-2).

† Reducción del C-LDL que debiera producirse con la posología indicada debajo de cada intensidad.

‡ Evidencia procedente de 1 solo ECA: ajuste de reducción de la dosis si el paciente no toleraba el tratamiento con 80 mg de atorvastatina en el estudio IDEAL (*Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering*) (S3.1.1-18).

§ Aunque el tratamiento con 80 mg de simvastatina se evaluó en ECA, la FDA no recomienda iniciar la administración con 80 mg de simvastatina o ajustar la dosis a esa cantidad, dado el aumento de riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis.

FDA, Food and Drug Administration de Estados Unidos; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECA, ensayo controlado aleatorizado; VOYAGER, an individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin; y XL, liberación prolongada.

a 49%, y el tratamiento con estatinas de baja intensidad en < 30% (**tabla 3**). Naturalmente, la magnitud de la reducción del C-LDL mostrará diferencias en la práctica clínica (S3.1.1-2). En determinadas poblaciones asiáticas puede haber una respuesta superior a determinadas estatinas (S3.1.1-3). Las características farmacocinéticas de las diversas estatinas son heterogéneas (tabla S4 del *Suplemento online*). Se ha estudiado ampliamente la seguridad de las estatinas (S3.1.1-4). Los efectos secundarios asociados a las estatinas se comentan en el apar-

tado 5. Las medicaciones de uso frecuente con las que existe un potencial de interacción con las estatinas se enumeran en la **tabla 5** del *Suplemento online*. Puede obtenerse más información sobre las interacciones farmacológicas de las estatinas en el *LDL-C Manager* del ACC (S3.1.1-5).

4. GRUPOS DE MANEJO DE PACIENTES

4.1. Prevención secundaria de la ECVA

Recomendaciones para el tratamiento con estatinas en pacientes con ECVA

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los *Suplementos de Datos online 6, 7, 8* y en el Informe de la revisión sistemática (figura 1).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los pacientes de edad igual o inferior a 75 años con una ECVA clínica,* debe iniciarse o continuarse un tratamiento con estatinas de alta intensidad con el objetivo de alcanzar una reducción de las concentraciones de C-LDL de un 50% o superior (S4.1-1 - S4.1-5).
I	A	2. En los pacientes con una ECVA clínica en los que el tratamiento con estatinas de alta intensidad está contraindicado o que presentan efectos secundarios asociados a las estatinas, debe iniciarse o continuarse un tratamiento con estatinas de intensidad moderada, con el objetivo de alcanzar una reducción de las concentraciones de C-LDL de un 30% a un 49% (S4.1-3, S4.1-6 - S4.1-13).
I	B-NA	3. En los pacientes con una ECVA clínica en los que se considera que hay un riesgo muy alto y se contempla la posibilidad de un tratamiento con un inhibidor de PCSK9, el tratamiento máximo tolerado de reducción del C-LDL debe incluir un tratamiento con estatinas máximo tolerado y el uso de ezetimiba (S4.1-14, S4.1-15).
Ila	A ^{RS}	4. En los pacientes con una ECVA clínica en los que se considera que el riesgo es muy alto y que están siendo tratados con un tratamiento máximo tolerado de reducción del C-LDL y tienen una concentración de C-LDL de 70 mg/dl o superior (≥ 1,8 mmol/l) o una concentración de C-no-HDL de 100 mg/dl o superior (≥ 2,6 mmol/l), es razonable añadir un inhibidor de PCSK9 después de un comentario del clínico y el paciente sobre el beneficio neto, la seguridad y el coste (S4.1-16 - S4.1-20).

(Continuación)

IIa	B-A	5. En los pacientes con una ECVA clínica que están recibiendo un tratamiento con estatinas máximo tolerado y se considera que tienen un riesgo muy alto y presentan una concentración de C-LDL de 70 mg/dl o superior ($\geq 1,8$ mmol/l) es razonable añadir un tratamiento con ezetimiba (S4.1-14, S4.1-15).
Declaración sobre el valor: Valor bajo (NDE: B-NA)		6. A los precios de venta de mediados de 2018, los inhibidores de PCSK9 tienen un valor de coste bajo ($> \$150.000$ por AVAC) en comparación con el valor de coste favorable ($< \$50.000$ por AVAC) (en el apartado 7 se presenta un examen completo de la interacción dinámica entre diferentes precios y el beneficio clínico) (S4.1-21 - S4.1-23).
IIa	B-A	7. En los pacientes de más de 75 años de edad con una ECVA clínica, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta tras la evaluación del potencial de reducción del riesgo de ECVA, efectos adversos e interacciones con otros fármacos, así como de la fragilidad del paciente y de sus preferencias (S4.1-24 - S4.1-32).
IIa	C-DL	8. En los pacientes de más de 75 años de edad que están tolerando bien un tratamiento con estatinas de alta intensidad, es razonable continuar con el tratamiento con estatinas de alta intensidad tras la evaluación del potencial de reducción del riesgo de ECVA, efectos adversos e interacciones con otros fármacos, así como de la fragilidad del paciente y de sus preferencias (S4.1-3, S4.1-10, S4.1-24, S4.1-27, S4.1-32 - S4.1-37).
IIb	B-A	9. En los pacientes con una ECVA clínica que están recibiendo un tratamiento con estatinas máximo tolerado y cuya concentración de C-LDL se mantiene en valores de 70 mg/dl o superiores ($\geq 1,8$ mmol/l) puede ser razonable añadir ezetimiba (S4.1-15).
IIb	B-A	10. En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida atribuible a una cardiopatía isquémica que tienen una esperanza de vida razonable (3 a 5 años) y que no están siendo tratados ya con una estatina a causa de la ECVA, los clínicos pueden considerar la posible conveniencia de iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir la aparición de eventos de ECVA (S4.1-38).

*La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

TABLA 4 Riesgo muy alto * de futuros eventos de ECVA**Eventos mayores de ECVA**

SCA reciente (en los últimos 12 meses)

Antecedentes de IM (aparte del evento de SCA reciente antes mencionado)

Antecedentes de ictus isquémico

Enfermedad arterial periférica sintomática (antecedentes de claudicación intermitente con un ITB $< 0,85$, o intervención previa de revascularización o amputación [S4.1-39])**Características de alto riesgo**Edad ≥ 65 años

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Antecedentes de intervención quirúrgica de bypass arterial coronario o de intervención coronaria percutánea sin relación con el evento o eventos mayores de ECVA

TABLA 4 Continuación**Características de alto riesgo**

Diabetes mellitus

Hipertensión

ERC (FGe 15-59 ml/min/1,73 m²) (S4.1-15, S4.1-17)

Tabaquismo actual

Elevación persistente del C-LDL (C-LDL ≥ 100 mg/dl [$\geq 2,6$ mmol/l]) a pesar del tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba

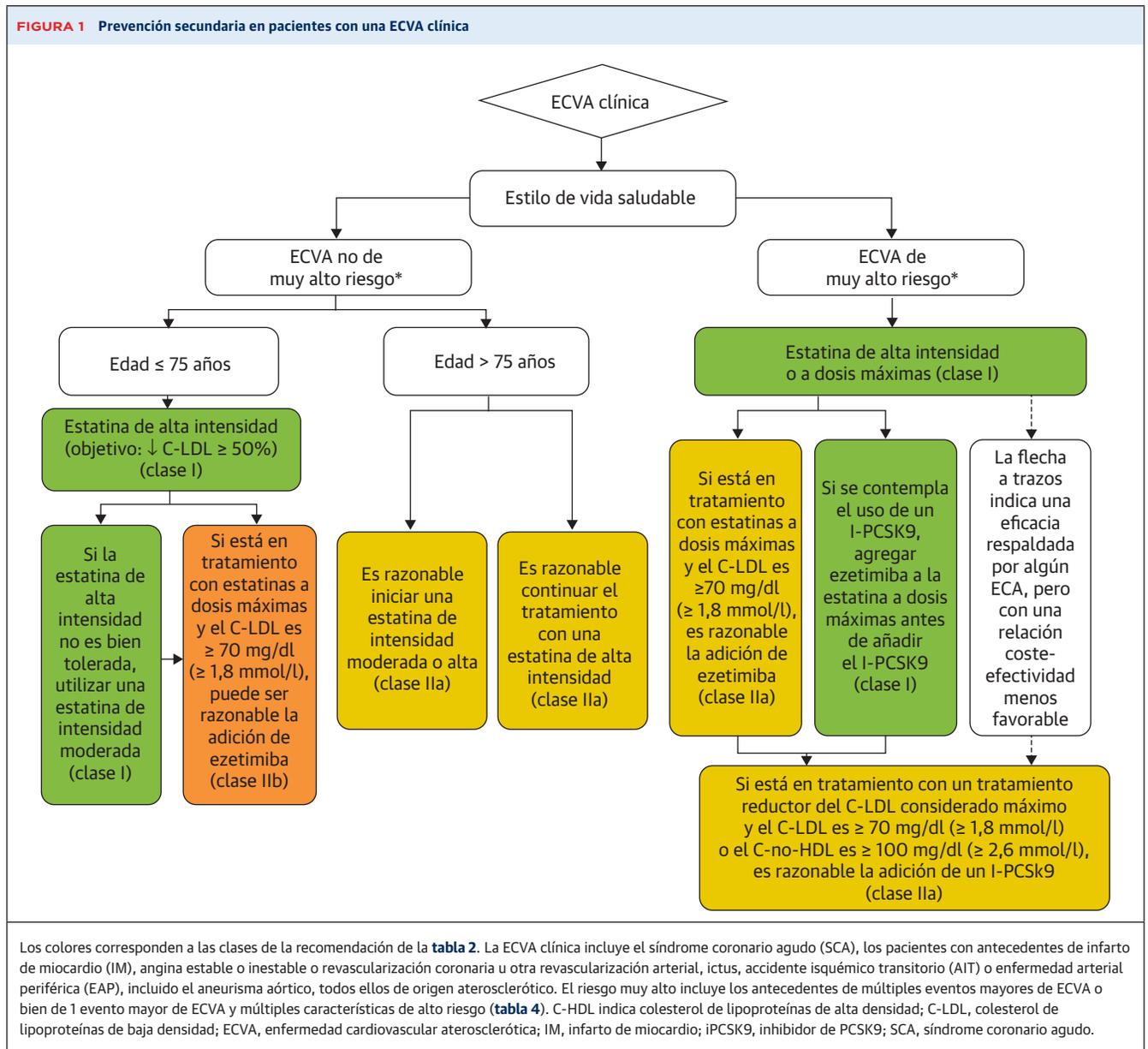
Antecedentes de IC congestiva

*El riesgo muy alto incluye los antecedentes de múltiples eventos mayores de ECVA o bien de un solo evento mayor de ECVA y múltiples características de alto riesgo.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC, enfermedad renal crónica; FGe, filtración glomerular estimada; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; ITB, índice tobillo-brazo; LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; SCA, síndrome coronario agudo.

Continúa en la columna siguiente.

FIGURA 1 Prevención secundaria en pacientes con una ECVA clínica



4.2. Hipercolesterolemia grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l])

Recomendaciones para la Hipercolesterolemia primaria grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l])
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los **Suplementos de datos 9 y 10 online**.

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-A	1. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración de C-LDL de 190 mg/dl o superior (\geq 4,9 mmol/l) se recomienda un tratamiento con estatinas máximo tolerado (S4.2-1 - S4.2-7).
Ila	B-A	2. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración de C-LDL de 190 mg/dl o superior (\geq 4,9 mmol/l) que alcanzan una reducción del C-LDL inferior a un 50% cuando reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y/o que tienen una concentración de C-LDL de 100 mg/dl o superior (\geq 2,6 mmol/l), es razonable un tratamiento con ezetimiba (S4.2-8 - S4.2-10).

(Continuación)

Iib	B-A	3. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración inicial de C-LDL de 190 mg/dl o superior ($\geq 4,9$ mmol/l), y que alcanzan una reducción de las concentraciones de C-LDL inferior a un 50% y presentan una concentración de triglicéridos en ayunas de 300 mg/dl o inferior ($\leq 3,4$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento de estatinas máximo tolerado y ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un secuestrador de ácidos biliares (S4.2-11, S4.2-12).
Iib	B-A	4. En los pacientes 30 a 75 años de edad con una HF heterocigota y una concentración de C-LDL de 100 mg/dl o superior ($\geq 2,6$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un inhibidor de PCSK9 (S4.2-9, S4.2-13 - S4.2-15).
Iib	C-DL	5. En los pacientes de 40 a 75 años de edad con una concentración inicial de C-LDL de 220 mg/dl o superior ($\geq 5,7$ mmol/l) y que alcanzan una concentración de C-LDL durante el tratamiento de 130 mg/dl o superior ($\geq 3,4$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un inhibidor de PCSK9 (S4.2-13 - S4.2-17).
Declaración sobre el valor: Valor incierto (B-NA)		6. En los pacientes con IC y sin signos de ECVA clínica que reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, los inhibidores de PCSK9 tienen un valor dudoso a los precios de venta de mediados de 2018 en Estados Unidos

4.3. Diabetes mellitus en adultos**Recomendaciones para los pacientes con diabetes mellitus**

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 11 y 12 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus, sea cual sea el riesgo estimado de ECVA a 10 años, está indicado un tratamiento con estatinas de intensidad moderada (S4.3-1 - S4.3-9).
Iia	B-NA	2. En los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus y una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), es razonable evaluar el riesgo de un primer evento de ECVA a 10 años con el empleo de la PCE específica para la raza y el sexo, con objeto de facilitar la estratificación del riesgo de ECVA (S4.3-10, S4.3-11).
Iia	B-A	3. En los adultos con diabetes mellitus que presentan múltiples factores de riesgo para la ECVA, es razonable prescribir un tratamiento con estatinas de alta intensidad con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más (S4.3-12, S4.3-13).
Iia	B-NA	4. En los adultos de más de 75 años de edad con diabetes mellitus y que están siendo tratados ya con estatinas, es razonable continuar dicho tratamiento (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13).
Iib	C-DL	5. En los adultos con diabetes mellitus y un riesgo de ECVA a 10 años de un 20% o superior, puede ser razonable añadir ezetimiba al tratamiento con estatinas máximo tolerado, con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más (S4.3-14, S4.3-15).
Iib	C-DL	6. En los adultos de más de 75 años de edad con diabetes mellitus, puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas después de un comentario del clínico y el paciente sobre los posibles beneficios y riesgos (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13).
Iib	C-DL	7. En los adultos de 20 a 39 años de edad con diabetes mellitus en los que hay un tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años de diabetes mellitus tipo 2, ≥ 20 años de diabetes mellitus tipo 1), albuminuria (≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina), una filtración glomerular estimada (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m ² , retinopatía, neuropatía o un ITB ($< 0,9$), puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-16 - S4.3-25).

TABLA 5

Factores potenciadores del riesgo específicos de la diabetes que son independientes de otros factores de riesgo en la diabetes mellitus

Factores potenciadores del riesgo

- Tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años para la diabetes mellitus tipo 2 (S4.3-20) o ≥ 20 años para la diabetes mellitus tipo 1 (S4.3-6))
- Albuminuria ≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina (S4.3-25)
- FGe < 60 ml/min/1,73 m² (S4.3-25)
- Retinopatía (S4.3-19)
- Neuropatía (S4.3-16)
- ITB $< 0,9$ (S4.3-22, S4.3-24)

FGe indica filtración glomerular estimada y ITB indica índice tobillo-brazo.

Sinopsis

Los adultos de 20 a 39 años de edad tienen, en su mayor parte, un riesgo a 10 años bajo, aunque puede ser razonable el empleo de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en los que tienen una diabetes mellitus de larga evolución o presentan una característica de mayor riesgo concomitante (**tabla 5**) (S4.3-17, S4.3-20, S4.3-21). Puede ser razonable un comentario con el paciente respecto a la instauración de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en los pacientes que sufren una diabetes mellitus tipo 2 desde hace como mínimo 10 años o una diabetes mellitus tipo 1 desde hace como mínimo 20 años, y en los pacientes con ≥ 1 factor de riesgo principal de ECV o complicaciones, como la retinopatía diabética (S4.3-19), la neuropatía (S4.3-16), la nefropatía (FGe < 60 ml/min/1,73 m² o una albuminuria ≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina) (S4.3-25), o un ITB de $< 0,9$ (S4.3-22, S4.3-24) (**tabla 5**).

4.4. Prevención primaria

La prevención primaria de la ECVA a lo largo de toda la vida requiere prestar atención a la prevención y control de los factores de riesgo de ECVA que se inician en una fase temprana de la vida (**figura 2**). Uno de los principales factores de riesgo para la ECVA es el colesterol sérico elevado, que en general se identifica clínicamente al determinar el C-LDL. Puede realizarse un examen de detección sistemática con la determinación de los lípidos en ayunas o sin estar en ayunas. En los niños, los adolescentes (de 10 a 19 años de edad) y los adultos jóvenes (de 20 a 39 años de edad), debe darse prioridad a la estimación del riesgo durante toda la vida y al fomento de una reducción del riesgo con medidas de estilo de vida. El tratamiento farmacológico tan solo es necesario en algunos pacientes seleccionados que presentan concentraciones de C-LDL moderadamente altas (≥ 160 mg/dl [$\geq 4,1$ mmol/l]) o en pacientes con concentraciones de C-LDL muy altas (190 mg/dl [4,9 mmol/l]). Tres categorías principales de mayor riesgo son las de los pacientes con una hipercolesterolemia grave (concentraciones de C-LDL ≥ 190 mg/dl [$\geq 4,9$ mmol/l]), los adultos con diabetes y los adultos de 40 a 75 años de edad. Los pacientes con una hipercoleste-

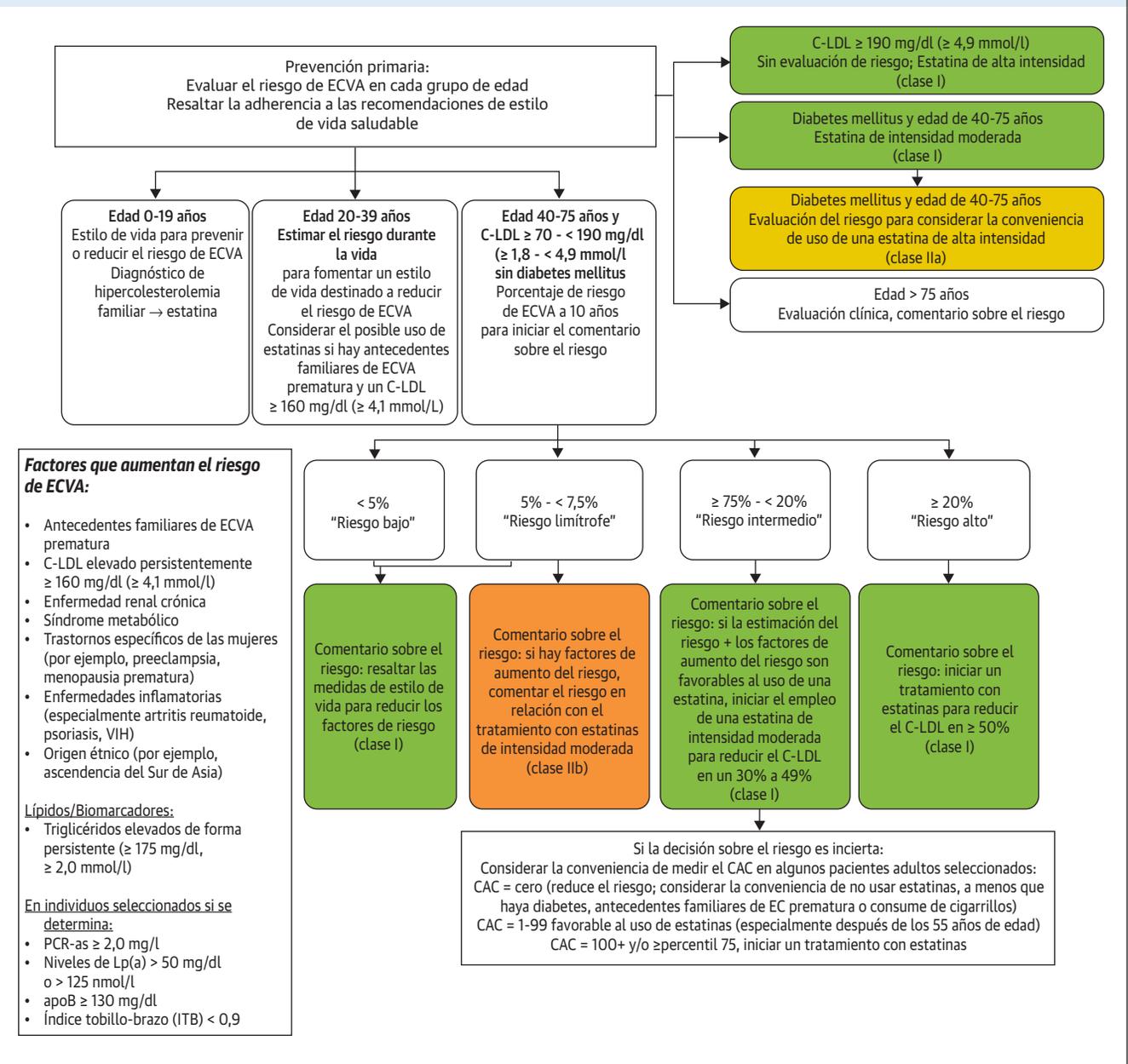
rolemia grave y los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus son candidatos a un tratamiento inmediato con estatinas, sin necesidad de otras evaluaciones del riesgo. En los adultos con diabetes mellitus debe iniciarse un tratamiento con una estatina de intensidad moderada, y cuando se añaden múltiples factores de riesgo puede estar indicada una estatina de alta intensidad. En otros adultos de 40 a 75 años de edad, el riesgo de ECVA a 10 años debe guiar las consideraciones terapéuticas. Cuanto mayor es el riesgo estimado de ECVA, más probable es que el paciente obtenga un beneficio con el tratamiento de estatinas basado en la evidencia. En el comentario sobre el riesgo deben tenerse en cuenta también los “factores potenciadores del riesgo” que pueden usarse como consideraciones favorables a iniciar o intensificar el tratamiento con estatinas. Cuando el riesgo es incierto o si el tratamiento con estatinas resulta problemático, puede ser útil la determinación del CAC para afinar la evaluación del riesgo. La puntuación de CAC predice los eventos de ECVA de una forma gradual y es independiente de otros factores de riesgo, como la edad, el sexo y el origen étnico (S4.4-1). Una puntuación de CAC de cero es útil para reclasificar a los pacientes en un grupo de riesgo inferior, lo cual permite a menudo evitar el tratamiento con estatinas o posponerlo, a no ser que se den características asociadas a un mayor riesgo. En los pacientes de edad > 75 años, la evidencia aportada por ECA respecto al tratamiento con estatinas no es sólida, por lo que es necesaria una evaluación clínica del nivel de riesgo en un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, para decidir si se continúa o se inicia un tratamiento con estatinas (S4.4-2 - S4.4-21).

4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo

4.4.1.1. Factores potenciadores del riesgo

El empleo de estatinas genéricas de intensidad moderada permite realizar una prevención primaria eficaz y con una relación coste-efectividad favorable en los pacientes con un riesgo a 10 años de ECVA $\geq 7,5\%$ (S4.4.1.1-1). Después de la publicación de la guía de ACC/AHA de 2013 (S4.4.1.1-2), el ECA HOPE-3 (S4.4.1.1-3) ha proporcionado un apoyo adicional a esta observación. La ecuación de cohorte agrupada (PCE) es la herramienta más robusta de que disponemos para estimar el riesgo a 10 años en los adultos de 40 a 75 años de edad de Estados Unidos. Su potencia a este respecto puede explicarse por la inclusión de factores de riesgo principales independientes. Una de las limitaciones de la PCE cuando se aplica a individuos concretos es que la edad se considera un factor de riesgo y tiene un efecto predominante en la puntuación del riesgo a edades avanzadas. La edad es un factor de riesgo poblacional potente, pero no refleja necesariamente el riesgo individual. Otro factor que influye en el riesgo son las características iniciales de las poblaciones

FIGURA 2 Prevención primaria



Los colores corresponden a las clases de la recomendación de la **tabla 2**. apoB indica apolipoproteína B; CAC, calcio arterial coronario; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Lp(a), lipoproteína (a); PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

(riesgo inicial). Entre estas características se encuentran factores de riesgo tanto genéticos como adquiridos, distintos de los factores de riesgo principales establecidos. Las diferencias existentes en el riesgo inicial explican la diferencia de riesgo observada entre distintos grupos étnicos. Las predicciones del riesgo absoluto dependen del riesgo inicial de una población (por ejemplo, la población de Estados Unidos). En los pacientes con un riesgo inter-

medio, estas consideraciones dejan un margen para un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, para evitar o retrasar el inicio de un tratamiento con estatinas, en función de la edad, el patrón de factores de riesgo y las preferencias y valores del paciente.

En resumen, la PCE es una herramienta potente para predecir el riesgo de una población, pero tiene limitaciones cuando se aplica a personas concretas. Uno de los

TABLA 6 Factores potenciadores del riesgo para el comentario del clínico con el paciente

Factores potenciadores del riesgo

- **Antecedentes familiares de ECVA prematura** (varones, edad < 55 años; mujeres, edad < 65 años)
- **Hipercolesterolemia primaria** (C-LDL, 160-189 mg/dl [4,1-4,8 mmol/l]; C-no-HDL 190-219 mg/dl [4,9-5,6 mmol/l])*
- **Síndrome metabólico** (los factores son los siguientes: aumento del perímetro de cintura, triglicéridos elevados [> 175 mg/dl], presión arterial elevada, glucosa elevada y C-HDL bajo [< 40 mg/dl en los varones; < 50 en las mujeres mg/dl]; la presencia de 3 de ellos establece el diagnóstico)
- **Enfermedad renal crónica** (FGe 15-59 ml/min/1,73 m² con o sin albuminuria; no tratada con diálisis ni trasplante renal)
- **Trastornos inflamatorios crónicos** como psoriasis, AR o VIH/sida
- **Antecedentes de menopausia prematura** (antes de la edad de 40 años) y antecedentes de trastornos asociados al embarazo que aumentan el riesgo posterior de ECVA como la preeclampsia
- **Raza/origen étnico de alto riesgo** (por ejemplo, ascendencia del Sur de Asia)
- **Lípidos/biomarcadores:** asociados a un aumento del riesgo de ECVA
 - Elevación persistente, hipertrigliceridemia primaria (≥ 175 mg/dl)
 - Si se determina:
 1. **Proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada** ($\geq 2,0$ mg/l)
 2. **Lp(a) elevada:** una indicación relativa para su determinación son los antecedentes familiares de ECVA prematura. Un valor de Lp(a) ≥ 50 mg/dl o ≥ 125 nmol/l constituye un factor potenciador del riesgo, en especial a concentraciones más altas de Lp(a)
 3. **ApoB elevada** ≥ 130 mg/dl: una indicación relativa para su determinación sería una concentración de triglicéridos ≥ 200 mg/dl. Una concentración ≥ 130 mg/dl corresponde a un valor de C-LDL ≥ 160 mg/dl y constituye un factor potenciador del riesgo
 4. **ITB** $< 0,9$

*Lo óptimo son 3 determinaciones.

apoB indica apolipoproteína B; AR, artritis reumatoide. C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FGe, filtración glomerular estimada; ITB, índice tobillo-brazo; Lp(a), lipoproteína (a); sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

objetivos del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo es el de individualizar la evaluación del riesgo basada en la PCE así como otros factores que pueden informar también la predicción del riesgo. Entre estos otros factores se encuentran los factores potenciadores del riesgo que se comentan en esta guía. Dichos factores potenciadores del riesgo se enumeran en la **tabla 6**, y a la base de evidencia, así como la fuerza de la asociación con la ECVA se presentan en la **tabla S6** del **Suplemento online**. En la población general, pueden predecir o no el riesgo de manera independiente de la PCE. Pero en el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo puede ser útil para identificar factores específicos que influyen en el riesgo. Su presencia ayuda a confirmar una situación de mayor riesgo y respalda, por lo tanto, la decisión de iniciar o intensificar un tratamiento con estatinas. Son útiles para esclarecer qué factores aterógenos están presentes en un paciente concreto. Y en algunos pacientes, determinados factores potenciadores del riesgo comportan durante la vida un riesgo superior al indicado por la predicción del riesgo a 10 años en la PCE. Por último, varios de los factores potenciadores del riesgo pueden ser dianas específicas para el tratamiento, aparte de los de la PCE.

Unos pocos comentarios pueden ilustrar la posible utilidad de los factores potenciadores del riesgo para el comentario con el paciente. Los valores de C-LDL ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l), apoB ≥ 130 mg/dl (en especial cuando se acompaña de una elevación persistente de los triglicéridos) y una Lp(a) elevada indican un riesgo alto de ECVA a lo largo de la vida y van a favor de iniciar un tratamiento con estatinas. La presencia de antecedentes familiares de ECVA, la menopausia prematura y los pacientes con un origen racial del Sur de Asia parecen comportar un riesgo inicial superior y son candidatos más claros a un tratamiento con estatinas. En la **tabla 7** puede consultarse una lista de comprobación para la toma de decisiones compartidas entre clínico y paciente respecto a la instauración del tratamiento. Los trastornos asociados a una inflamación sistémica (trastornos inflamatorios crónicos, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y PCRas elevada) parecen predisponer a la aparición de eventos aterotrombóticos, lo cual justifica razonablemente un tratamiento con estatinas en los pacientes de riesgo intermedio.

4.4.2. Prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)

Recomendaciones para la prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el **Suplemento de datos 16 online** (tabla 8).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los adultos con un riesgo intermedio, el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ECVA y, en el contexto de un comentario sobre el riesgo, si se toma la decisión de utilizar un tratamiento con estatinas, debe recomendarse una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-1 - S4.4.2-8).

(Continuación)

I	A	2. En los pacientes con un riesgo intermedio, deben reducirse las concentraciones de C-LDL en un 30% o más, y para una reducción óptima del riesgo de ECVA, sobre todo en los pacientes de alto riesgo, las concentraciones deben reducirse en un 50% o más (S4.4.2-1, S4.4.2-4 - S4.4.2-9).
I	B-NA	3. Para la prevención primaria de la ECVA clínica* en adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), debe estimarse el riesgo de ECVA a 10 años de sufrir un primer evento de ECVA "duro" (IM o ictus mortales o no mortales) con el empleo de PCE específicas para la raza y el sexo, y debe clasificarse a los adultos en las categorías de riesgo bajo (< 5%), riesgo límite (5% a < 7,5%), riesgo intermedio (≥ 7,5% a < 20%) y riesgo alto (≥ 20%) (S4.4.2-10, S4.4.2-11).
I	B-NA	4. Debe haber un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, en el que se consideren los factores de riesgo, la adherencia a un estilo de vida saludable, el potencial de obtener un efecto beneficioso de reducción del riesgo de ECVA y el potencial de aparición de efectos adversos y de interacciones con otros fármacos, así como las preferencias del paciente, para una toma de decisión individualizada respecto al tratamiento (S4.4.2-12 - S4.4.2-14).
IIa	B-A	5. En los adultos con un riesgo intermedio, los factores potenciadores del riesgo van a favor de la instauración o intensificación de un tratamiento con estatinas (S4.4.2-6, S4.4.2-15 - S4.4.2-22).
IIa	B-NA	6. En los adultos de riesgo intermedio o en algunos pacientes adultos de riesgo límite seleccionados, si continúa habiendo dudas acerca de la decisión de utilizar estatinas, es razonable utilizar la puntuación de CAC para la decisión de evitar, posponer o iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23).
IIa	B-NA	7. En los adultos de riesgo intermedio o en algunos pacientes adultos de riesgo límite seleccionados en los que se determina la puntuación de CAC para la toma de una decisión sobre el tratamiento, Y <ul style="list-style-type: none"> ■ Si la puntuación de calcio coronario es de cero, es razonable evitar el tratamiento con estatinas y volver a evaluar la situación al cabo de 5 a 10 años, siempre que no haya trastornos asociados a un mayor riesgo (diabetes mellitus, antecedentes familiares de EC prematura, consumo de cigarrillos); ■ Si la puntuación de CAC es de 1 a 99, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas en los pacientes de edad ≥ 55 años; ■ Si la puntuación de CAC es de 100 o superior o si se encuentra en el centil 75 o superior, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.2-17, S4.4.2-23).
IIb	B-A	8. En los adultos con un riesgo intermedio en los que se obtendría un beneficio con una reducción más agresiva del C-LDL y en los que el empleo de una estatina de alta intensidad es aconsejable pero no resulta aceptable o no es bien tolerada, puede ser razonable añadir un fármaco distinto de las estatinas (ezetimiba o un secuestrador de ácidos biliares) a una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-9).
IIb	B-A	9. En los pacientes con un riesgo límite, en el comentario sobre el riesgo, la presencia de factores potenciadores del riesgo puede justificar la instauración de un tratamiento con una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-17, S4.4.2-24).

*La definición de la ECVA clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

TABLA 7

Lista de comprobación para la toma de decisiones compartida entre clínico y paciente respecto a la instauración del tratamiento

Elemento de la lista de comprobación	Recomendación
Evaluación del riesgo de ECVA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asignar al grupo de tratamiento con estatinas; utilizar el estimador de riesgo de ECVA <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>.[*] <ul style="list-style-type: none"> ■ En la prevención primaria en adultos de menor riesgo, de 40-75 años de edad con un C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l). ■ No es necesaria en la prevención secundaria, en pacientes con un C-LDL ≥ 190 mg/dl ($\geq 4,9$ mmol/l), o en los de 40-75 años de edad que tienen diabetes mellitus. ■ Evaluar otras características de los pacientes que influyen en el riesgo. Véase Factores potenciadores del riesgo (apartado 4.4.1.1. y tabla 6) ■ Evaluar la puntuación de CAC (apartado 4.4.2.) si la decisión sobre el riesgo es dudosa y se requiere una información adicional para esclarecer el riesgo de ECVA. <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilizar herramientas de ayuda a la decisión para explicar el riesgo (por ejemplo, <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>,[*] <i>Mayo Clinic Statin Choice Decision Aid</i>[†]).
Modificaciones del estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Examinar los hábitos de estilo de vida (por ejemplo, alimentación, actividad física, peso o índice de masa corporal y consumo de tabaco). ■ Recomendar un estilo de vida saludable y proporcionar un asesoramiento pertinente, materiales de educación sanitaria o remisión a servicios especializados (por ejemplo, <i>CardioSmart</i>[‡], <i>AHA Life's Simple 7</i>[§], <i>NLA Patient Tear Sheets</i>, <i>PCNA Heart Healthy Toolbox</i>[¶], rehabilitación cardíaca, dietista, programa para dejar de fumar).
Posible beneficio clínico neto de la farmacoterapia	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recomendar el uso de estatinas como tratamiento de primera línea. ■ Considerar la posible conveniencia de una combinación de una estatina con un tratamiento distinto de las estatinas en algunos pacientes seleccionados. ■ Comentar la posible reducción del riesgo con un tratamiento hipolipemiante. ■ Comentar la posibilidad de efectos adversos o interacciones con otros fármacos.
Consideraciones relativas al coste	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comentar el posible coste del tratamiento que deba asumir el propio paciente (por ejemplo, cobertura del plan de seguro, nivel de cobertura, copago).
Toma de decisión compartida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recomendar al paciente que verbalice lo que ha oído (por ejemplo, riesgo personal de ECVA del paciente, opciones existentes y riesgos/beneficios). ■ Invitar al paciente a que plantee preguntas, exprese sus valores y preferencias y explique su capacidad de cumplir los cambios de estilo de vida y la toma de la medicación. ■ Proporcionar al paciente materiales fiables para ayudarle a comprender las cuestiones relativas a las decisiones sobre el riesgo. ■ Colaborar con el paciente para determinar el plan de tratamiento y seguimiento.

^{*}Puede accederse a *ASCVD Risk Predictor Plus* en: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>. Acceso el 1 de septiembre de 2018.

[†] Puede accederse a la información de *Mayo Clinic Statin Decision Aid* en: <https://statindecisionaid.mayoclinic.org>.

[‡] Puede accederse a la información de salud de *CardioSmart* en: <https://www.cardiosmart.org/About>.

[§] Puede accederse a la información de *AHA Life's Simple 7* en: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/my-life-check-lifes-simple-7>.

^{||} Puede accederse a la información de *NLA Patient Tear Sheets* en: <https://www.lipid.org/practicetools/tools/tearsheets>.

[¶] Puede accederse a la información de *PCNA Heart Healthy Toolbox* en: <http://pcna.net/clinical-tools/tools-for-healthcare-providers/heart-healthy-toolbox>.

AHA indica American Heart Association; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CAC, calcio arterial coronario; ERC, enfermedad renal crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; PCNA, *Preventive Cardiology Nurses Association* y NLA, *National Lipid Association*.

TABLA 8

Algunos ejemplos de individuos candidatos a una determinación del CAC en los que podría aportar un beneficio el hecho de conocer que la puntuación de CAC es de cero

Individuos candidatos a una determinación del CAC en los que podría aportar un beneficio el hecho de conocer que la puntuación de CAC es de cero

- Pacientes que son reacios a iniciar un tratamiento con estatinas y desean conocer con mayor precisión cuál es su riesgo y el potencial de beneficio
- Pacientes a los que preocupa la necesidad de reinstaurar un tratamiento con estatinas después de haberlo abandonado a causa de síntomas asociados a las estatinas
- Pacientes de mayor edad (varones, 55-80 años de edad; mujeres, 60-80 años de edad) con una carga de factores de riesgo baja (S4.4.2-25) que preguntan si el tratamiento con estatinas podría aportarles un beneficio
- Adultos de mediana edad (40-55 años de edad) con un riesgo de ECVA a 10 años calculado mediante la PCE de un 5% a < 7,5% y que tienen factores que aumentan su riesgo de ECVA, aunque se encuentran en un grupo de riesgo limítrofe

Advertencias: Si un paciente tiene un riesgo intermedio y si la decisión sobre el riesgo es dudosa y se determina la puntuación de CAC, es razonable evitar el tratamiento con estatinas a no ser que haya características de mayor riesgo, como el consumo de cigarrillos, los antecedentes familiares de ECVA prematura o diabetes mellitus, y volver a determinar la puntuación de CAC en un plazo de 5-10 años. Además, si se recomienda la determinación del CAC, ello debe hacerse en centros que dispongan de la tecnología actual que aplica la menor radiación posible.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CAC, calcio arterial coronario; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; y PCE, ecuación de cohorte agrupada.

4.4.3. Seguimiento de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL

Recomendación para el seguimiento

Los estudios referenciados que respaldan la recomendación se resumen en el [Suplemento de datos 17 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. El cumplimiento de los cambios del estilo de vida y los efectos de la medicación para reducir el C-LDL deben evaluarse mediante la determinación de los lípidos en ayunas y de los indicadores de seguridad apropiados a las 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento con una estatina o de la modificación de la dosis, y luego cada 3 a 12 meses en función de las necesidades, con objeto de evaluar la adherencia al tratamiento y la seguridad (S4.4.3-1 - S4.4.3-3).

4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad

4.4.4.1. Adultos de edad más avanzada

Se presentan otras recomendaciones adicionales para los adultos de > 75 años de edad en el apartado 4.1. (Prevención secundaria de la ECVA) y en el apartado 4.3. (Diabetes mellitus en adultos).

Recomendaciones para adultos de mayor edad

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 18 y 19 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
IIb	B-A	1. En los adultos de edad igual o superior a 75 años con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), puede ser razonable iniciar un tratamiento con una estatina de intensidad moderada (S4.4.4.1-1 - S4.4.4.1-8)
IIb	B-A	2. En los adultos de edad igual o superior a 75 años, puede ser razonable detener el tratamiento con estatinas cuando un deterioro funcional (físico o cognitivo), la multimorbilidad, la fragilidad o la reducción de la esperanza de vida limitan los posibles beneficios del tratamiento con estatinas (S4.4.4.1-9).
IIb	B-A	3. En los adultos de 76 a 80 años de edad con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), puede ser razonable determinar el CAC para reclasificar a los que tienen una puntuación de CAC de cero de manera que se evite el tratamiento con estatinas (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11).

4.4.4.2. Niños y adolescentes

Recomendaciones para niños y adolescentes

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 18 a 21 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los niños y adolescentes con trastornos lipídicos relacionados con la obesidad, se recomienda intensificar el tratamiento de estilo de vida, incluida la restricción calórica moderada y la actividad física aerobia regular (S4.4.4.2-1 - S4.4.4.2-4).
I	B-NA	2. En los niños y adolescentes con anomalías lipídicas, el asesoramiento sobre el estilo de vida es beneficioso para la reducción del C-LDL (S4.4.4.2-5 - S4.4.4.2-12).
IIa	B-A	3. En los niños y adolescentes de edad igual o superior a 10 años con una concentración de C-LDL persistente de 190 mg/dl o superior ($\geq 4,9$ mmol/l) o de 160 mg/dl o superior (4,1 mmol/l) con una forma de presentación clínica compatible con una HF (véase el apartado 4.2) y que no responden de manera suficiente a entre 3 y 6 meses de tratamiento de estilo de vida, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.4.2-13 - S4.4.4.2-16).

(Continuación)

IIa	B-NA	4. En los niños y adolescentes con antecedentes familiares de ECV prematura * o de una hipercolesterolemia importante, † es razonable realizar una determinación del perfil de lipoproteínas en ayunas o sin estar en ayunas, a una edad de tan solo 2 años para detectar la HF u otras formas minoritarias de hipercolesterolemia (S4.4.4.2-17 - S4.4.4.2-21).
IIa	B-NA	5. En los niños y adolescentes en los que se observa la presencia de una hipercolesterolemia moderada o grave, es razonable llevar a cabo un examen de detección sistemática en los familiares, con el método de cascada inversa, que incluya determinaciones del colesterol en los familiares biológicos de primero y segundo grados y, cuando ello sea posible, en los de tercer grado, para la detección de las formas familiares de hipercolesterolemia (S4.4.4.2-22 - S4.4.4.2-24).
IIa	C-DL	6. En los niños y adolescentes con obesidad u otros factores de riesgo metabólicos, es razonable determinar un perfil lipídico en ayunas para la detección de trastornos lipídicos como componentes del síndrome metabólico (S4.4.4.2-25 - S4.4.4.2-27).
IIb	B-NA	7. En los niños y adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes familiares de ECV temprana, puede ser razonable determinar el perfil lipídico en ayunas o el C-no-HDL sin estar en ayunas en una ocasión entre los 9 y los 11 años de edad, y nuevamente entre los 17 y los 21 años de edad, con objeto de detectar anomalías lipídicas de moderadas a graves (S4.4.4.2-19, S4.4.4.2-21, S4.4.4.2-27 - S4.4.4.2-29).

* Los antecedentes familiares de ECV temprana se definen aquí como IM, angina documentada o aterosclerosis determinada mediante angiografía en los padres, hermanos, abuelos, tíos o tías (< 55 años de edad en los varones, < 65 años de edad en las mujeres).

† CT ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2 mmol/l), C-LDL ≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l), C-no-HDL ≥ 220 mg/dl (≥ 5,7 mmol/l) o hipercolesterolemia primaria desconocida.

ECV indica enfermedad cardiovascular; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; y CT, colesterol total.

Sinopsis

Un examen de detección sistemática selectivo para la identificación de los trastornos lipídicos en función de los antecedentes familiares (Recomendación 1) o de fac-

tores relacionados con el estilo de vida (Recomendación 2) identifica tan solo una parte de las anomalías lipídicas de los niños (S4.4.4.2-19, S4.4.4.2-21, S4.4.4.2-26) (tabla 9).

TABLA 9 Valores normales y anormales de los lípidos en la infancia *†

	Aceptable, mg/dl	Límitrofe, mg/dl	Anormal, mg/dl
CT	< 170 (< 4,3 mmol/l)	170-199 (4,3-5,1 mmol/l)	≥ 200 (≥ 5,1 mmol/l)
Triglicéridos (0-9 años)	< 75 (< 0,8 mmol/l)	75-99 (0,8-1,1 mmol/l)	≥ 100 (≥ 1,1 mmol/l)
Triglicéridos (10-19 años)	< 90 (< 1,0 mmol/l)	90-129 (1,0-1,5 mmol/l)	≥ 130 (≥ 1,4 mmol/l)
C-HDL	> 45 (> 1,2 mmol/l)	40-45 (1,0-1,2 mmol/l)	< 40 (< 1,0 mmol/l)
C-LDL	< 110 (< 2,8 mmol/l)	110-129 (2,8-3,3 mmol/l)	≥ 130 (≥ 3,4 mmol/l)
C-no-HDL	< 120 (< 3,1 mmol/l)	120-144 (3,1-3,7 mmol/l)	≥ 145 (≥ 3,7 mmol/l)

Los valores se indican en mg/dl. Para la conversión a unidades del SI, dividir los resultados de CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL por 38,6; y para los resultados de triglicéridos, dividir por 88,6.

* Los valores de concentraciones de lípidos y lipoproteínas en plasma proceden del *Expert Panel on Cholesterol Levels in Children* del NCEP. Los valores de C-no-HDL del *Bogalusa Heart Study* son equivalentes a los valores de corte del *Pediatric Panel* del NCEP para el C-LDL.

† Los umbrales para los valores altos y límitrofe corresponden aproximadamente a los centiles 95 y 75, respectivamente. Los umbrales bajos del C-HDL corresponden aproximadamente al centil 10.

C-HDL indica colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NCEP, *National Cholesterol Education Program*; SI, *Système international d'unités* (sistema internacional de unidades); y CT, colesterol total.

4.5. Otras poblaciones con riesgo

4.5.1. Origen étnico

Recomendación para otras poblaciones con riesgo

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 24 a 30 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
Ila	B-NA	1. Para la toma de decisiones clínicas en adultos de diferentes razas/orígenes étnicos, es razonable que los clínicos examinen las características raciales/étnicas que pueden influir en el riesgo de ECVA (S4.5.1-1) con objeto de elegir la estatina o la intensidad del tratamiento a utilizar (S4.5.1-1 - S4.5.1-4).

Sinopsis

Los factores de raza/origen étnico pueden influir en las estimaciones del riesgo de ECVA (S4.5.1-4), en la intensidad del tratamiento (S4.5.1-1 - S4.5.1-4) o incluso en el uso de fármacos para los lípidos (S4.5.1-5, S4.5.1-6). Entre los ejemplos importantes se encuentran el aumento del riesgo de ECVA en los individuos que se identifican como originarios del Sur de Asia, la mayor sensibilidad a las estatinas en los que se identifican como originarios del Oriente Asiático, y la mayor prevalencia de la hipertensión en los individuos negros. Una dificultad importante en el control del riesgo de ECVA en los individuos que se identifican como hispanos/latinos en los Estados Unidos es la falta de especificidad del término hispano/latino. Deben comentarse los aspectos de raza/origen ét-

nico y país de origen, junto con la posición socioeconómica y el nivel de adaptación cultural, y se puede explicar la carga de factores de riesgo para la ECVA de manera más precisa que con el término genérico de hispano/latino (S4.5.1-6 - S4.5.1-11). Además, los individuos que se identifican como originarios de Estados Unidos/originarios de Alaska tienen unas tasas elevadas de factores de riesgo para la ECVA en comparación con los blancos no hispanos. En muchos sentidos, el aumento de los factores de riesgo metabólicos y la propensión a la diabetes mellitus se asemejan a lo que ocurre en los perfiles de riesgo de quienes se identifican como estadounidenses de origen mexicano (S4.5.1-12). En la [tabla 10](#) se examinan estos y otros aspectos raciales/étnicos que pueden ser de interés para el manejo clínico.

TABLA 10 Aspectos raciales/étnicos en la evaluación, las decisiones relativas al riesgo y el tratamiento del riesgo de ECVA

	Grupos raciales/étnicos			Comentarios
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	
Evaluación				
Aspectos de la ECVA para los que tiene interés la raza/origen étnico	El riesgo de ECVA en las personas originarias de Sur de Asia y del Oriente Asiático varía según el país de origen; los individuos del Sur de Asia (véase más adelante) tienen un aumento del riesgo de ECVA.	Los aspectos de raza/origen étnico y país de origen, junto con la posición socioeconómica y el nivel de adaptación cultural, pueden explicar la carga de factores de riesgo para la ECVA de manera más precisa (por ejemplo, el riesgo de ECVA es mayor en los individuos de Puerto Rico que en los de México).	La evaluación del riesgo de ECVA en las mujeres negras muestra un aumento del riesgo de ECVA en comparación con las mujeres similares blancas.	Hay una heterogeneidad del riesgo según el grupo racial/étnico y dentro de cada grupo racial/étnico. Las poblaciones originarias de Estados Unidos/Alaska tienen unas tasas de factores de riesgo para la ECVA superiores a las de los individuos blancos no hispanos. (S4.5.1-12)
Aspectos de los lípidos para los que tiene interés la raza/origen étnico (S4.5.1-15, S4.5.1-16)	Los estadounidenses de origen asiático presentan concentraciones de C-HDL inferiores a las de los blancos. Hay una prevalencia más elevada de C-LDL en los individuos de la India, Filipinas, Japón y Vietnam que en los individuos blancos. Se observó un aumento de la prevalencia de los TG elevados en todos los subgrupos de estadounidenses de origen asiático.	Las mujeres hispanas/latinas tienen una prevalencia de C-HDL bajo superior a la de los varones hispanos/latinos.	Las personas negras tienen unas concentraciones de C-HDL superiores y unas concentraciones de triglicéridos inferiores a las de los estadounidenses mexicanos o blancos no hispanos.	Todos los grupos étnicos parecen tener un riesgo superior de dislipidemia, pero es importante identificar a los que tienen una conducta más sedentaria y una alimentación menos favorable.

Continúa en la página siguiente.

TABLA 10 Continuación

Grupos raciales/étnicos				
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	Comentarios
Aspectos metabólicos para los que tiene interés la raza/origen étnico (S4.5.1-3, S4.5.1-17, S4.5.1-18)	Se observa un aumento del SMet con un perímetro de cintura menor que en los individuos blancos. La DM aparece con una masa corporal magra menor y a edades más tempranas (S4.5.1-19 - S4.5.1-21). La mayor parte del riesgo de los individuos originarios del Sur de Asia se explica por factores de riesgo conocidos, sobre todo los relacionados con la insulina (S4.5.1-13).	Hay una presencia desproporcionadamente alta de DM en comparación con lo observado en los individuos blancos y negros. Hay un aumento de la prevalencia del SMet y la DM en los estadounidenses de origen mexicano en comparación con los blancos y los de Puerto Rico.	Hay un aumento de la DM y la hipertensión.	Hay un aumento de la prevalencia de la DM. Las manifestaciones del SMet difieren según la raza/origen étnico. Debe usarse el perímetro de cintura, y no el peso, para determinar la adiposidad abdominal, cuando ello sea posible.
Decisiones relativas al riesgo				
PCE (S4.5.1-22 - S4.5.1-25)	No se dispone de PCE específicas; utilizar las PCE de los individuos blancos. La PCE puede infravalorar el riesgo de ECVA en los individuos originarios del Sur de Asia. La PCE puede sobrevalorar el riesgo en los individuos originarios del Oriente Asiático (S4.5.1-26).	No se dispone de PCE específicas; utilizar las PCE de los individuos blancos no hispanos. Si hay también una ascendencia afroamericana, utilizar las PCE de los individuos negros.	Utilizar las PCE de los individuos negros (S4.5.1-10).	La raza/origen étnico específicos del país, junto con la posición socioeconómica, pueden influir en la estimación del riesgo mediante las PCE.
Puntuación de CAC (S4.5.1-27 - S4.5.1-30)	Por lo que respecta a la carga de CAC, los varones del Sur de Asia fueron similares a los varones blancos no hispanos, pero tuvieron una CAC superior a la de los estadounidenses negros, latinos o chinos. Las mujeres originarias de Sur de Asia presentaron unas puntuaciones de CAC similares a las de las mujeres blancas y de otras razas/orígenes étnicos, si bien la carga de CAC fue superior a una edad avanzada (S4.5.1-31).	El valor predictivo del CAC es similar en los individuos blancos y en los que se identifican como hispanos/latinos.	En el estudio MESA, la puntuación de CAC fue máxima en los varones blancos e hispanos, mientras que los negros mostraron una prevalencia y gravedad del CAC significativamente inferiores.	Las diferencias de factores de riesgo observadas en el estudio MESA entre los diversos orígenes étnicos no explican por completo la variabilidad del CAC. Sin embargo, el CAC predijo los eventos de ECVA más allá de lo predicho por los factores de riesgo tradicionales en todos los orígenes étnicos (S4.5.1-32)
Tratamiento				
Asesoramiento sobre estilo de vida (utilizar los principios de la dieta mediterránea y la dieta DASH)	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Los grupos de individuos asiáticos y de individuos hispanos/latinos deben desglosarse debido a las diferencias regionales en las preferencias de estilo de vida. La dificultad radica en evitar el aumento de consumo de sodio, azúcar y calorías a medida que los grupos desarrollan una adaptación cultural.

Continúa en la página siguiente.

TABLA 10 Continuación

	Grupos raciales/étnicos			Comentarios
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	
Intensidad del tratamiento con estatinas y respuesta de reducción del C-LDL	Los pacientes japoneses pueden ser sensibles a la posología de las estatinas. En un ensayo de prevención primaria, de diseño aleatorizado y abierto, los participantes japoneses presentaron una reducción de los eventos de ECV con dosis de pravastatina de baja intensidad, en comparación con el placebo (S4.5.1-33). En un ensayo de prevención secundaria, los participantes japoneses con una EC obtuvieron un beneficio con una dosis de pitavastatina de intensidad moderada (S4.5.1-34).	No se observa sensibilidad a la posología de las estatinas, en comparación con lo observado en individuos blancos no hispanos o negros.	No se observa sensibilidad a la posología de las estatinas, en comparación con lo observado en individuos blancos no hispanos.	El empleo de una estatina de menor intensidad en los pacientes japoneses puede producir unos resultados similares a los observados con intensidades superiores en pacientes no japoneses.
Seguridad	Se observan concentraciones plasmáticas de rosuvastatina superiores en los individuos japoneses, chinos, malayos e indios asiáticos en comparación con los individuos blancos (S4.5.1-35 - S4.5.1-37). La FDA recomienda una dosis inicial inferior (5 mg de rosuvastatina en los individuos asiáticos frente a 10 mg en los individuos blancos). Se recomienda encarecidamente tener precaución al aumentar la dosis para ajustarla.	No hay problemas de seguridad de las estatinas específicos para el origen étnico hispano/latino (S4.5.1-38).	Los valores iniciales de CK en suero son más altos en los individuos negros que en los blancos (S4.5.1-39). Se dispone de los valores del centil 95 específicos para la raza/origen étnico y específicos para el sexo de las concentraciones normales de CK en suero, para la evaluación de los cambios de la CK sérica.	Los clínicos deben tener en cuenta la raza asiática de los pacientes al prescribir las dosis de rosuvastatina (véase el prospecto). En los adultos de ascendencia del Oriente Asiático, deben usarse otras estatinas con preferencia a la simvastatina (S4.5.1-5).

* El término asiático caracteriza a una parte diversa de la población mundial. Los individuos de Bangladesh, India, Nepal, Pakistán y Sri Lanka constituyen la mayor parte del grupo del Sur de Asia (S4.5.1-26). Los individuos de Japón, Corea y China constituyen la mayor parte del grupo de Oriente Asiático.

† El término hispano/latino en Estados Unidos caracteriza a un grupo de población diverso, que incluye individuos de raza blanca, negra y originarios de Estados Unidos. Su ascendencia va desde Europa hasta Estados Unidos, e incluye, entre otros, a individuos procedentes del Caribe, México, Centroamérica y Sudamérica.

CAC indica calcio arterial coronario; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; CK, creatininas; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; DM, diabetes mellitus tipo 2; EC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; PA, presión arterial; PCE, ecuación de cohorte agrupada; Smet, síndrome metabólico.

4.5.2. Hipertrigliceridemia

Recomendaciones para la hipertrigliceridemia

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 30 a 32 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. En los adultos de edad igual o superior a 20 años con una hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos en ayunas o sin estar en ayunas de 175-499 mg/dl [2,0-5,6 mmol/l]), los clínicos deben abordar y tratar los factores de estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), los factores secundarios (diabetes mellitus, enfermedad hepática o renal crónica y/o síndrome nefrótico, hipotiroidismo) y los medicamentos que aumentan los triglicéridos (S4.5.2-1).
Ila	B-A	2. En los adultos de 40 a 75 años de edad con una hipertrigliceridemia moderada o grave y un riesgo de ECVA del 7,5% o superior, es razonable volver a evaluar el riesgo de ECVA después de haber abordado los factores de estilo de vida y los factores secundarios y considerar que una elevación persistente de las concentraciones de triglicéridos es un factor que va a favor de la instauración o intensificación de un tratamiento con estatinas (véase el apartado 4.4.2.) (S4.5.2-2 - S4.5.2-6).

(Continuación)

IIa	B-A	3. En los adultos de 40 a 75 años de edad con una hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl [$\geq 5,6$ mmol/l]) y un riesgo de ECVA del 7,5% o superior, es razonable abordar las causas reversibles de unos triglicéridos elevados e iniciar un tratamiento con estatinas (S4.5.2-3-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8).
IIa	B-NA	4. En los adultos con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl [$\geq 5,7$ mmol/l], y sobre todo con unos triglicéridos en ayunas ≥ 1000 mg/dl [$11,3$ mmol/l]), es razonable identificar y abordar otras causas de hipertrigliceridemia), y si persiste o aumenta la elevación de los triglicéridos, reducirlos en mayor medida mediante la instauración de una dieta con muy pocas grasas, la evitación de los hidratos de carbono refinados y el alcohol, el consumo de ácidos grasos omega-3 y, en el caso de que resulte necesario para prevenir la pancreatitis aguda, un tratamiento con fibratos (S4.5.2-7, S4.5.2-9).

4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres

Recomendaciones sobre cuestiones específicas para las mujeres

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 33 a 35 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. Los clínicos deben tener en cuenta los trastornos que son específicos de las mujeres, como la menopausia prematura (edad < 40 años) y los antecedentes de trastornos asociados al embarazo (hipertensión, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, recién nacidos pequeños para la edad de gestación, partos prematuros), al comentar las intervenciones de estilo de vida y el potencial de obtención de un beneficio con un tratamiento con estatinas (S4.5.3-1 - S4.5.3-6).
I	C-DL	2. Las mujeres en edad fértil a las que se administra un tratamiento con estatinas y son sexualmente activas deben recibir asesoramiento respecto al empleo de una forma fiable de anticoncepción (S4.5.3-7 - S4.5.3-12).
I	C-DL	3. Las mujeres en edad fértil con hipercolesterolemia que prevén quedarse embarazadas deben dejar de tomar la estatina entre 1 y 2 meses antes de intentar la concepción, o, si se quedan embarazadas mientras toman una estatina, deben interrumpir este tratamiento en cuanto averiguan que están embarazadas (S4.5.3-7 - S4.5.3-12).

4.5.4. Adultos con ERC

Recomendaciones para los adultos con ERC

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 36 a 38 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
IIa	B-A	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con un C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l) que presentan un riesgo de ECVA a 10 años de un 7,5% o superior, la ERC no tratada con diálisis ni con trasplante renal constituye un factor potenciador del riesgo y puede ser útil iniciar un tratamiento con una estatina de intensidad moderada o con estatinas de intensidad moderada combinadas con ezetimiba (S4.5.4-1, S4.5.4-2).
IIb	C-DL	2. En los adultos con una enfermedad renal avanzada que necesitan un tratamiento de diálisis y que están recibiendo un tratamiento de reducción de las LDL con una estatina, puede ser razonable continuar con el empleo de la estatina (S4.5.4-2).
III: Ausencia de beneficio	B-A	3. En los adultos con una enfermedad renal avanzada que necesitan un tratamiento de diálisis, no se recomienda iniciar la administración de una estatina (S4.5.4-3, S4.5.4-4).

4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH

Recomendaciones para los adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el [Suplemento de datos 39 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
Ila	B-NA	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con un C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l) que presentan un riesgo de ECVA a 10 años de un 7,5% o superior, los trastornos inflamatorios crónicos y la infección por el VIH son factores potenciadores del riesgo y el comentario sobre el riesgo va a favor de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o un tratamiento con estatinas de intensidad alta (S4.5.5-1 - S4.5.5-12).
Ila	B-NA	2. En pacientes con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH, un perfil lipídico en ayunas y una evaluación de los factores de riesgo para la ECVA pueden ser útiles como (a) guía respecto al beneficio del tratamiento con estatinas y (b) para el seguimiento o el ajuste del tratamiento con fármacos hipolipemiantes antes y de 4 a 12 semanas después del inicio del tratamiento modificador de la enfermedad inflamatoria o la terapia antirretroviral (S4.5.5-12 - S4.5.5-20).
Ila	B-NA	3. En los adultos con AR en los que se realiza una evaluación del riesgo de ECVA con determinación del perfil lipídico, puede ser útil volver a verificar los valores lipídicos y otros factores de riesgo importantes para la ECVA de 2 a 4 meses después de que se haya controlado la enfermedad inflamatoria del paciente (S4.5.5-21 - S4.5.5-23).

5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS

Recomendaciones sobre la seguridad de las estatinas y efectos secundarios asociados a las estatinas
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 40 y 41 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. Se recomienda un comentario del clínico con el paciente antes de iniciar un tratamiento con estatinas, con objeto de examinar el beneficio clínico neto, ponderando el potencial de reducción del riesgo de ECVA en comparación con el potencial de aparición de efectos secundarios de las estatinas, al tiempo que se resalta que los efectos secundarios pueden abordarse con éxito (S5-1 - S5-7).
I	A	2. En los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE), se recomienda una evaluación detallada de los síntomas, además de una evaluación de las causas y factores predisponentes distintos de las estatinas (S5-3 - S5-7).
I	B-A	3. En los pacientes en los que hay una indicación para el tratamiento con estatinas, se recomienda la identificación de los posibles factores predisponentes para los efectos secundarios asociados a las estatinas, incluida la diabetes mellitus de nueva aparición y los SMAE, antes de iniciar el tratamiento (S5-3 - S5-7).
I	B-A	4. En los pacientes con efectos secundarios asociados a las estatinas que no son graves, se recomienda volver a evaluar y repetir la exposición a la medicación para alcanzar una reducción máxima del C-LDL con el empleo de una pauta posológica modificada, una estatina distinta o una combinación con medicación distinta de las estatinas (S5-3 - S5-8).
I	B-A	5. En los pacientes con un aumento del riesgo de diabetes mellitus o con una diabetes mellitus de nueva aparición, se recomienda continuar el tratamiento con estatinas, haciendo nuevo énfasis en la adherencia al tratamiento, el beneficio clínico neto y los principios básicos de actividad física regular de intensidad moderada, mantenimiento de un patrón alimentario saludable y reducción modesta del peso (S5-8 - S5-12).

(Continuación)

I	C-DL	6. En los pacientes tratados con estatinas, se recomienda determinar las concentraciones de creatinina en los individuos con síntomas musculares asociados a las estatinas de carácter grave, debilidad muscular objetiva, y determinar las transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) así como la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina (panel de analítica hepática) si hay síntomas que sugieran hepatotoxicidad (S5-13 - S5-15).
I	B-A	7. En los pacientes con un aumento del riesgo de ECVA que presentan una hepatopatía crónica estable (incluidos los que tienen una enfermedad por hígado graso no alcohólico), cuando esté indicado clínicamente, es razonable utilizar estatinas después de haber determinado los valores existentes en la situación inicial y haber establecido un programa de seguimiento y verificaciones de la seguridad (S5-16 - S5-18).
IIa	B-A	8. En los pacientes con un aumento del riesgo de ECVA que presentan síntomas musculares asociados a las estatinas de carácter grave o síntomas musculares asociados a las estatinas de tipo recurrente, a pesar de una reexposición adecuada a las estatinas, es razonable utilizar un tratamiento distinto de las estatinas, de eficacia probada en ECA, que sea probable que aporte un beneficio clínico neto (S5-5, S5-6, S5-19).
III: Ausencia de beneficio	B-A	9. No se recomienda el empleo de coenzima Q10 de manera ordinaria en los pacientes tratados con estatinas ni para el tratamiento de los SMAE (S5-20, S5-21).
III: Ausencia de beneficio	C-DL	10. En los pacientes tratados con estatinas, la determinación sistemática de los niveles de creatinina y de transaminasas carece de utilidad (S5-13 - S5-15).

Sinopsis

El tratamiento con estatinas suele ser bien tolerado y es seguro (S5-1, S5-14, S5-22 - S5-24). Al igual que ocurre con otras clases de medicamentos, se observan efectos secundarios asociados a ellas. En vez de la designación de intolerancia a las estatinas, en la presente guía se prefiere la de efectos secundarios asociados a las estatinas, ya que la gran mayoría de los pacientes toleran bien una reexposición a las estatinas con el empleo de otra estatina distinta o una pauta posológica alternativa, como una reducción de la dosis o una combinación con fármacos distintos de las estatinas. Aunque son infrecuentes o

raros en los ensayos clínicos, los efectos secundarios asociados a las estatinas pueden ser difíciles de evaluar y controlar (S5-25, S5-26). Los más frecuentes son los SMAE. Los SMAE suelen consistir en mialgia subjetiva, que se registra en estudios de observación en un 5% a 20% de los pacientes (S5-11 - S5-14). A menudo conducen a una falta de adherencia al tratamiento y pueden tener una repercusión negativa en los resultados de ECVA (S5-27 - S5-29). Las estatinas producen un aumento modesto del riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición en los individuos susceptibles (S5-8 - S5-11), pero ello no debe ser motivo de abandono del tratamiento (**tabla 11**).

TABLA 11 Efectos secundarios asociados a las estatinas (ESAE)

Efectos secundarios asociados a las estatinas	Frecuencia	Factores predisponentes	Calidad de la evidencia
Síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE)			
Mialgias (CK normal)	Infrecuente (1% a 5%) en los ECA; frecuente (5% a 10%) en los estudios de observación y en el ámbito clínico	Edad, sexo femenino, índice de masa corporal bajo, medicaciones de alto riesgo (inhibidores de CYP3A4, inhibidores de OATP1B1), comorbilidades (VIH, enfermedad renal, hepática o tiroidea, miopatía preexistente), ascendencia asiática, exceso de alcohol, niveles elevados de actividad física y traumatismos	ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales
Miositis / miopatía (CK > LSN) con síntomas preocupantes o debilidad objetiva	Rara		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales
Rabdomiólisis (CK >10× LSN + lesión renal)	Rara		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales

Continúa en la página siguiente.

TABLA 11 Continuación

Efectos secundarios asociados a las estatinas	Frecuencia	Factores predisponentes	Calidad de la evidencia
Miopatía autoinmunitaria asociada a las estatinas (anticuerpos para HMGCR, resolución incompleta)	Rara		Presentaciones de casos
Diabetes mellitus de nueva aparición	Depende de la población; más frecuente si hay factores de riesgo para la diabetes mellitus, como un índice de masa corporal ≥ 30 , glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl; síndrome metabólico o A1c $\geq 6\%$ (S5-8).	Factores de riesgo para la diabetes mellitus / síndrome metabólico Tratamiento con estatinas de alta intensidad	ECA / metanálisis
Hígado			
Elevación de transaminasas $3\times$ LSN	Infrecuente		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales Presentaciones de casos
Insuficiencia hepática	Rara		
Sistema nervioso central			
Memoria / función cognitiva	Rara		Presentaciones de casos; ausencia de problemas de memoria / función cognitiva en 3 ECA a gran escala
Cáncer	No hay una asociación definitiva		ECA / metanálisis
Otros			
Función renal	Carece de fundamento		
Cataratas	Carece de fundamento		
Rotura tendinosa	Carece de fundamento		
Ictus hemorrágico	Carece de fundamento		
Neumopatía intersticial	Carece de fundamento		
Testosterona baja	Carece de fundamento		

CK indica creatinina; ESAE, efectos secundarios asociados a las estatinas; HMGCR, 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa; LSN, límite superior de la normalidad; MAAE, miopatía autoinmunitaria asociada a las estatinas; SMAE, síntomas musculares asociados a las estatinas; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

6. APLICACIÓN

Recomendaciones para la aplicación

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 42 a 46 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. Se recomienda el empleo de intervenciones centradas en la mejora de la adherencia al tratamiento prescrito para el manejo de los pacientes adultos con concentraciones elevadas de colesterol, incluidos los recordatorios telefónicos, los recordatorios de calendario, las actividades de educación multidisciplinaria integradas y las intervenciones dirigidas por farmacéuticos, como la simplificación de la pauta de tratamiento para pasar a una sola dosis diaria (S6-1, S6-2, S6-3, S6-4).
I	B-NA	2. Los clínicos, los sistemas de salud y los planes de asistencia sanitaria deben identificar a los pacientes que no reciben un tratamiento médico basado en la guía y deben facilitar la instauración de un tratamiento médico basado en la guía que sea apropiado, utilizando estrategias de múltiples facetas destinadas a mejorar la aplicación de la guía (S6-5, S6-6).
I	B-NA	3. Antes de prescribir el tratamiento, debe haber un comentario del clínico con el paciente para fomentar una toma de decisiones compartida, y ello deberá incluir la consideración del potencial de beneficio de reducción del riesgo de ECVA, de efectos adversos, de interacciones con otros fármacos, así como las preferencias del paciente (S6-7, S6-8).

7. CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTE Y EL VALOR

7.1. Consideraciones sobre el valor económico: inhibidores de PCSK9

Las guías clínicas de ACC/AHA reconocen actualmente la importancia de tener en cuenta el valor económico al hacer recomendaciones, en consonancia con los principios establecidos por un grupo de expertos (S7.1-1). Los inhibidores de PCSK9 reducen en mayor medida el C-LDL cuando se combinan con otros fármacos reductores de las LDL, y han reducido un parámetro de valoración formado por una combinación de eventos cardiovasculares en 2 ECA realizados en pacientes de alto riesgo con una ECVA clínica tratados con fines de prevención secundaria (S7.1-2). La relación coste-efectividad y el valor económico de los inhibidores de PCSK9 se han evaluado con el empleo de modelos de simulación (Suplementos de datos 47 y 48 *online*); los modelos publicados se basan en conjuntos de supuestos diferentes. En comparación con el tratamiento con estatinas con fines de prevención secundaria, los inhibidores de PCSK9 tienen un cociente de coste-efectividad incremental (S7.1-3) de entre \$141.700 y \$450.000 por año de vida ajustado por su calidad año (AVAC) ganado, con los precios de venta de mediados de 2018. Ninguno de los modelos publicados describe un “valor económico bueno” (< \$50.000 por AVAC ganado; **tabla 12**), y prácticamente todos indican un “valor económico bajo” (\geq \$150.000 por AVAC ganado). En todos los modelos hubo una proyección de beneficio de mortalidad partiendo del supuesto de que las reducciones de la tasa de mortalidad o bien son paralelas a la reducción del C-LDL (S7.1-4) o bien son paralelas a la RRR de eventos de ECVA no mortales.

Todos los modelos hacen proyecciones de un coste durante la vida superior con el uso de inhibidores de PCSK9, debido a que el coste será superior a todo posible ahorro derivado de la prevención de eventos cardiovasculares. Para que la relación coste-efectividad sea favorable según las normas convencionales, será preciso que el coste de

los inhibidores de PCSK9 se reduzca en alrededor de un 70% a 85% en los Estados Unidos (S7.1-3). Para cualquier precio dado, el valor económico de los inhibidores de PCSK9 mejorará con la restricción de su uso para los pacientes con un riesgo muy alto de eventos de ECVA, tal como se recomienda en la presente guía. La relación inversa existente entre la mejora de la supervivencia y la razón de coste-efectividad incremental (**figura 3**) indica que el valor económico de los inhibidores de PCSK9 mejorará seleccionando para su aplicación a los pacientes de mayor riesgo. Un modelo de simulación sugirió que limitando el uso del tratamiento con inhibidores de PCSK9 a los pacientes con unas concentraciones iniciales de C-LDL \geq 119 mg/dl (\geq 3 mmol/l), en vez de \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l), su relación coste-efectividad mejoraría hasta \$150.000 por AVAC ganado, en vez de \$268.000 (S7.1-5). Las proyecciones de otro estudio indicaron una mejora similar del valor económico (S7.1-6). Así pues, elevando el umbral del C-LDL con el tratamiento de estatinas máximo para iniciar el empleo de un inhibidor de PCSK9 deberá mejorar su relación coste-efectividad (**figura 3**).

Tan solo 2 modelos económicos han examinado específicamente el valor aportado por los inhibidores de PCSK9 en la prevención primaria en pacientes con HF heterocigota (Suplemento de datos 45 *online*). Uno de estos modelos (S7.1-7) observó un valor bajo al utilizar los inhibidores de PCSK9 para la HF (\$503.000 por AVAC ganado), mientras que el segundo modelo (S7.1-8) indicó un valor intermedio (razón de coste-efectividad incremental de \$75.900 por AVAC ganado). Por consiguiente, no está claro el valor de un tratamiento inhibidor de PCSK9 en la HF.

8. LIMITACIONES Y LAGUNAS EN EL CONOCIMIENTO

8.1. Ensayos controlados y aleatorizados

Las guías de ACC/AHA se basan en gran parte en los resultados de ECA. Por fortuna, para la guía sobre el colesterol se dispone de un gran número de ECA de tratamientos de

TABLA 12 Propuesta de integración del nivel de valor en las recomendaciones de la guía clínica *

Nivel de valor

Valor alto: Mejores resultados con un menor coste o RCEI < \$50.000 por AVAC ganado

Valor intermedio: \$50.000 a < \$150.000 por AVAC ganado

Valor bajo: \geq \$150.000 por AVAC ganado

Valor incierto: Se ha examinado el valor, pero los datos son insuficientes para extraer una conclusión debido a la falta de estudios, a que los estudios son de baja calidad, presentan resultados contradictorios o los estudios anteriores han dejado de ser pertinentes.

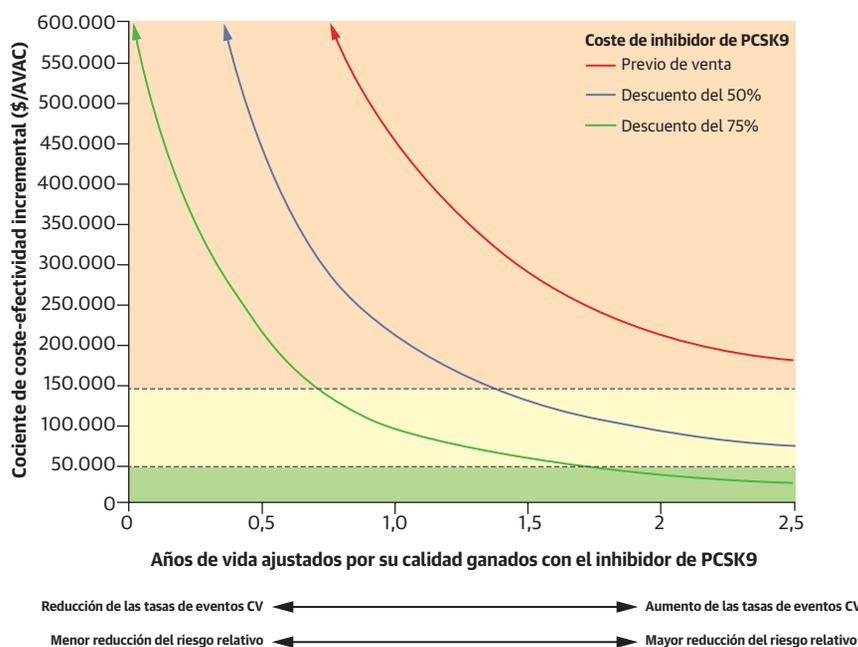
No evaluado: Valor no evaluado por el comité de redacción

Abreviaturas propuestas para cada recomendación sobre el valor:

Nivel de valor: H para indicar valor alto; I, valor intermedio; L, valor bajo; U, valor incierto; y NA, valor no evaluado.

* Las cifras de dólares utilizadas en esta tabla se basan en los datos del PIB de Estados Unidos de 2012 y se obtuvieron de los umbrales de coste-efectividad de WHO-CHOICE (S7.1-9). Reproducido de Anderson et al. (S7.1-1).

AVAC indica años de vida ajustados por su calidad; PIB, producto interior bruto; RCEI, razón de coste-efectividad incremental; y WHO-CHOICE, World Health Organization Choosing Interventions that are Cost-Effective.

FIGURA 3 Análisis de coste-efectividad de los inhibidores de PCSK9

Relación conceptual entre la efectividad clínica del tratamiento con un inhibidor de PCSK9, medida en AVAC ganados, en comparación con el tratamiento con estatinas, en el eje horizontal, y su valor clínico, medido en dólares por AVAC ganado, en el eje vertical. La curva superior indica la relación con los precios de venta completos de Estados Unidos del tratamiento con un inhibidor de PCSK9 (\$14.000/año), la curva central indica la relación si el precio se redujera en un 50% (es decir, a \$7000/año), y la curva inferior indica la relación si el precio se redujera en un 75% (es decir, a \$3500/año). Reproducido de Hlatky et al. (S7.1-3). AVAC indica años de vida ajustados por su calidad y CV indica cardiovascular.

reducción del colesterol. Estos ensayos han establecido que una mayor reducción del C-LDL se acompaña de una mayor reducción de riesgo de ECVA. Hay ECA robustos tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. La mayor parte de los datos de ECA se han obtenido con un tratamiento de estatinas. Se han obtenido también datos importantes limitados con fármacos distintos de las estatinas utilizados como medicación añadida a estas. No obstante, son necesarios más datos para determinar el alcance pleno del beneficio aportado por los fármacos distintos de las estatinas. Hay varias cuestiones importantes que será necesario abordar mediante nuevos ECA.

1. En prevención secundaria, ¿existe un límite inferior por lo que respecta a la concentración de C-LDL alcanzada, por debajo del cual el beneficio incremental obtenido no compensa los riesgos ni el coste del tratamiento adicional?
2. En prevención secundaria, ¿cuáles son las indicaciones para añadir los inhibidores de PCSK9 a un tratamiento máximo con estatinas?
3. En los pacientes con ECVA que presentan efectos secundarios asociados a las estatinas, ¿son los inhibidores de PCSK9 un sustituto eficaz y seguro de las estatinas de alta intensidad?

4. En prevención primaria en individuos adultos de 45 a 75 años de edad (C-LDL < 90 mg/dl [$< 2,3$ mmol/l]) con o sin diabetes mellitus, ¿cuál es la reducción incremental del riesgo que se obtiene con una estatina de alta intensidad en comparación con una estatina de intensidad moderada?
5. En prevención primaria en individuos adultos de 45 a 75 años de edad (C-LDL < 190 mg/dl [$< 4,9$ mmol/l]) con o sin diabetes mellitus, ¿cuál es la reducción incremental del riesgo que se obtiene con una estatina de intensidad moderada más ezetimiba en comparación con una estatina de intensidad moderada sola?
6. ¿Es eficaz y seguro el tratamiento con estatinas en pacientes de edad avanzada (> 75 años de edad)? De ser así, ¿cuál es el beneficio neto del tratamiento con estatinas en este grupo de edad?
7. En los pacientes con hipercolesterolemia grave, ¿cuál es la eficacia y el beneficio neto de los inhibidores de PCSK9 utilizados como tratamiento añadido a un tratamiento máximo con estatinas?
8. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con estatinas de intensidad moderada y de alta intensidad en pacientes que presentan factores potenciadores del riesgo (por ejemplo, enfermedad inflamatoria crónica, ERC, síndrome metabólico)?

8.2. Evaluación del riesgo

En prevención primaria, la selección adecuada de los pacientes para el tratamiento con fármacos reductores del colesterol depende en gran parte de la evaluación del riesgo. En las guías previas se utilizaron algoritmos de evaluación del riesgo (por ejemplo, puntuación de riesgo de Framingham o PCE) para calcular el riesgo. Aunque estas ecuaciones son útiles, es posible que sobrevaloren o infravaloren el riesgo de pacientes individuales. Por esta razón, en la guía de ACC/AHA de 2013 (S8.2-1) se introdujo el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo, con objeto de facilitar la toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento apropiado. En la presente guía, el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo se ha ampliado y ha pasado a ser parte integrante de la toma de decisión clínica. Además, en los casos en los que existe incertidumbre, se ha propuesto la determinación del CAC como tercer paso en la toma de la decisión respecto al tratamiento. Cada uno de estos pasos podría mejorarse en las guías futuras.

8.2.1. Perfeccionamiento continuado de las PCE

Dado que es posible que haya una disminución continuada del riesgo inicial de la población en Estados Unidos, es necesario un estudio epidemiológico continuado para determinar y actualizar el riesgo poblacional. Un ejemplo de ello es la elaboración del QRISK en la población del Reino Unido, que está ampliando su alcance de forma continuada.

8.2.2. Mejora de la estimación del riesgo a lo largo de la vida

En la presente guía se incluye un algoritmo de riesgo de ECVA a lo largo de la vida para los individuos de 20 a 59 años de edad, pero este algoritmo se basa en una base de datos insuficiente. Junto con un algoritmo de riesgo para determinar el riesgo de ECVA a corto plazo (por ejemplo, 10 años), un algoritmo más robusto para la estimación del riesgo a lo largo de toda la vida facilitará el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo con vistas a las decisiones de tratamiento.

8.2.3. Perfeccionamiento del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo

Debe realizarse un estudio continuado de la forma en la que el clínico puede interactuar mejor con un paciente para llegar a una toma de decisión informada, en la que se tengan en cuenta múltiples factores. Esto tiene especial importancia ya que el tratamiento de reducción del colesterol se plantea para mantenerlo de por vida.

8.2.4. Supervisión y ajuste del tratamiento

Es probable que el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo resulte insuficiente a no ser que haya una

interacción continuada entre paciente y clínico. Ello requiere una supervisión de la efectividad del tratamiento y de la adherencia a este. Por consiguiente, el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo debe incluir algo más que la decisión de tratamiento inicial. Es necesaria una investigación continuada sobre la forma de mejorar todo el proceso de toma de decisión inicial y de seguimiento a largo plazo.

8.2.5. Importancia pronóstica del CAC

En la presente guía se utilizan los datos disponibles para predecir el riesgo asociado al CAC. Será preciso ampliar estos datos mediante nuevos estudios y estudios en marcha para orientar las decisiones de tratamiento. Hay una especial incertidumbre respecto al valor predictivo de las puntuaciones de CAC intermedias. Además, será preciso verificar en estudios de seguimiento la importancia predictiva de una puntuación de CAC de cero. En los pacientes con una puntuación de CAC de cero, actualmente no está claro si deben realizarse determinaciones del seguimiento del CAC ni cuándo deben hacerse, para volver a evaluar el grado de riesgo.

PRESIDENTES Y PERSONAL

American College of Cardiology

C. Michael Valentine, MD, FACC, Presidente
Timothy W. Attebery, MBA, FACHE, Director Ejecutivo
William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Vicepresidente ejecutivo, ciencias, educación, calidad y publicaciones
MaryAnne Elma, MPH, Directora sénior, Ciencia, educación, calidad y publicaciones
Amelia Scholtz, PhD, Gestora de publicaciones, Ciencia, educación, calidad y publicaciones

American College of Cardiology/American Heart Association

Katherine A. Sheehan, PhD, Directora, Estrategia de guías y operaciones
Abdul R. Abdullah, MD, Gestor sénior, Ciencia de guías
Thomas S.D. Getchius, Gestor, Operaciones de guías

American Heart Association

Ivor Benjamin, MD, FAHA, Presidente
Nancy Brown, Directora Ejecutiva
Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Jefe de ciencia y medicina
Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Vicepresidente sénior, Oficina de operaciones de ciencia
Prashant Nedungadi, PhD, Asesor de ciencia y medicina; Oficina de operaciones de ciencia
Jody Hundley, Gestor de producción y operaciones, Publicaciones científicas, Oficina de operaciones de ciencia

BIBLIOGRAFÍA**PREÁMBULO**

P-1. 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.

1. INTRODUCCIÓN**1.1. Metodología y examen de la evidencia**

S1.1-1. 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 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.

S1.1-2. 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.

1.4. Alcance de la guía

S1.4-1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.

S1.4-2. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. Report No.: 14-05206-EF-2.

S1.4-3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD004816.

S1.4-4. 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.

1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia

S1.5-1. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1572-4.

2. COLESTEROL EN SANGRE ELEVADO Y ECVA**2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL**

S2.1-1. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of

normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008;118:2047-56.

S2.1-2. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2011;57:482-9.

S2.1-3. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem.* 2009;55:888-94.

S2.1-4. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2012;172:1707-10.

S2.1-5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.

S2.1-6. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014;130:546-53.

S2.1-7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:732-9.

S2.1-8. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310:2061-8.

S2.1-9. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation.* 2018;137:10-9.

3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS**3.1. Fármacos hipolipemiantes**

S3.1-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292-333.

3.1.1. Tratamiento con estatinas

S3.1.1-1. 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;63:2889-934.

S3.1.1-2. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:212-7.

S3.1.1-3. Naito R, Miyauchi K, Daida H. Racial differences in the cholesterol-lowering effect of statin. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:19-25.

S3.1.1-4. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-61.

S3.1.1-5. American College of Cardiology. American College of Cardiology LDL-C Manager. Available at: <http://tools.acc.org/ldl>. Accessed: January 8, 2018.

S3.1.1-6. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed January 8, 2018.

S3.1.1-7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

S3.1.1-8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.

S3.1.1-9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615-22.

S3.1.1-10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.

S3.1.1-11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.

S3.1.1-12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.

S3.1.1-13. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:23-33.

S3.1.1-14. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.

S3.1.1-15. 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.

S3.1.1-16. 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.

S3.1.1-17. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.

S3.1.1-18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial

infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.

S3.1.1-19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31.

S3.1.1-20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.

4. GRUPOS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES

4.1. Prevención secundaria de la ECVA

S4.1-1. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.

S4.1-2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:220-8.

S4.1-3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.

S4.1-4. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.

S4.1-5. Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45:645-54; discussion 53-4.

S4.1-6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383-9.

S4.1-7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.

S4.1-8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.

S4.1-9. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*. 1997;336:153-62.

S4.1-10. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:23-33.

S4.1-11. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with

type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-85.

S4.1-12. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1772-9.

S4.1-13. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3215-22.

S4.1-14. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69: 911-21.

S4.1-15. 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.

S4.1-16. 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.

S4.1-17. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.

S4.1-18. 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.

S4.1-19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.

S4.1-20. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AHA/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.

S4.1-21. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: 2677-87.

S4.1-22. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016; 316:743-53.

S4.1-23. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313-20.

S4.1-24. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:933-46.

S4.1-25. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open*. 2013;3: e002333.

S4.1-26. Gray SL, Boudreau RM, Newman AB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin use and incident mobility limitation in community-dwelling older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2226-32.

S4.1-27. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3: 35-46.

S4.1-28. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:369-75.

S4.1-29. Pilotto A, Panza F, Copetti M, et al. Statin treatment and mortality in community-dwelling frail older patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2015;10:e0130946.

S4.1-30. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, et al. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:949-57.

S4.1-31. Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Qjm*. 2009;102:625-33.

S4.1-32. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:513-21.

S4.1-33. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010; 74:956-64.

S4.1-34. Houx PJ, Shepherd J, Blauw GJ, et al. Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:385-9.

S4.1-35. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:47-54.

S4.1-36. Sano M, Bell KL, Galasko D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:556-63.

S4.1-37. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257: 85-90.

S4.1-38. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail*. 2015;17: 434-41.

S4.1-39. 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.

4.2. Hipercolesterolemia grave (C-DL \geq 190 mg/dl \geq 4,9 mmol/l)

S4.2-1. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:252-60.

S4.2-2. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67: 2578-89.

- 54.2-3.** Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134: 698-709.
- 54.2-4.** Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation*. 2016;134:9-19.
- 54.2-5.** Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-7.
- 54.2-6.** Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
- 54.2-7.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
- 54.2-8.** 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.
- 54.2-9.** Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
- 54.2-10.** Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358: 1431-43.
- 54.2-11.** Huijgen R, Abink EJ, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010;32:615-25.
- 54.2-12.** Ross S, D'Mello M, Anand SS, et al. Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a Mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:618-27.
- 54.2-13.** Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015;36: 2996-3003.
- 54.2-14.** Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133-44.
- 54.2-15.** Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
- 54.2-16.** Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010;105:69-76.
- 54.2-17.** Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016; 176:1834-42.
- 4.3. Diabetes mellitus en adultos**
- 54.3-1.** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:685-96.
- 54.3-2.** Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361: 2005-16.
- 54.3-3.** de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365-73.
- 54.3-4.** Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-85.
- 54.3-5.** Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia*. 2008;51: 1639-45.
- 54.3-6.** Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med*. 2016;31:387-93.
- 54.3-7.** Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOTLLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-7.
- 54.3-8.** Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006;29:798-804.
- 54.3-9.** Wong ND, Glovac D, Wong K, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:146-52.
- 54.3-10.** Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, et al. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64: 959-68.
- 54.3-11.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311: 1406-15.
- 54.3-12.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
- 54.3-13.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- 54.3-14.** 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.
- 54.3-15.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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.
- 54.3-16.** Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100:1837-43.
- 54.3-17.** Constantino MI, Molyneux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3863-9.
- 54.3-18.** Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017;317:825-35.
- 54.3-19.** Guo VY, Cao B, Wu X, et al. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease—a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1688-95.
- 54.3-20.** Huo X, Gao L, Guo L, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:115-24.
- 54.3-21.** Nezarat N, Budoff MJ, Luo Y, et al. Presence, characteristics, and volumes of coronary plaque determined by computed tomography angiography in young type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2017; 119:1566-71.
- 54.3-22.** Ogren M, Hedblad B, Engstrom G, et al. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study 'Men born in 1914' from Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:182-9.
- 54.3-23.** Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55: 1463-9.
- 54.3-24.** Pang XH, Han J, Ye WL, et al. Lower extremity peripheral arterial disease is an independent predictor of coronary heart disease and stroke risks in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:9620513.
- 54.3-25.** Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, et al. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10:520-9.
- 4.4. Prevención primaria**
- 54.4-1.** Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401-8.

- S4.4-2.** Avorn J. The psychology of clinical decision making - implications for medication use. *N Engl J Med.* 2018;378:689-91.
- S4.4-3.** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:92-125.
- S4.4-4.** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785-822.
- S4.4-5.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311: 1406-15.
- S4.4-6.** Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;129:S76-99.
- S4.4-7.** Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63: 2985-3023.
- S4.4-8.** U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Available at: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>. Accessed August 24, 2018.
- S4.4-9.** Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
- S4.4-10.** U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Accessed August 24, 2018.
- S4.4-11.** Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2186-91.
- S4.4-12.** Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:441-9.
- S4.4-13.** Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2050-62.
- S4.4-14.** Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:1209-17.
- S4.4-15.** Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2013-20.
- S4.4-16.** Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol.* 2017;2:391-9.
- S4.4-17.** Choosing interventions that are cost effective (WHO-CHOICE): cost-effectiveness thresholds. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2009.
- S4.4-18.** Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev.* 2009;67:114-20.
- S4.4-19.** Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, et al. A systematic review of the evidence for Canada's physical activity guidelines for adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:39.
- S4.4-20.** Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation.* 2010;122:743-52.
- S4.4-21.** Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2011; 124:789-95.
- 4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo**
- 4.4.1.1. Factores potenciadores del riesgo**
- S4.4.1.1-1.** American College of Cardiology. ASCVD Risk Predictor Plus. Available at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>. Accessed September 1, 2018.
- S4.4.1.1-2.** 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.
- S4.4.1.1-3.** Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374:2021-31.
- 4.4.2. Prevención en adultos de 40 a 75 años de edad con niveles de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)**
- S4.4.2-1.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376: 1670-81.
- S4.4.2-2.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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.
- S4.4.2-3.** Cholesterol Treatment Trialists C, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39.
- S4.4.2-4.** Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. Report No.: 14-05206- EF-2.
- S4.4.2-5.** Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615-22.
- S4.4.2-6.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
- S4.4.2-7.** Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: CD004816.
- S4.4.2-8.** Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016; 374:2021-31.
- S4.4.2-9.** Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
- S4.4.2-10.** Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, et al. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64: 959-68.
- S4.4.2-11.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311: 1406-15.
- S4.4.2-12.** Krumholz HM. Treatment of cholesterol in 2017. *JAMA.* 2017;318:417-8.
- S4.4.2-13.** Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1361-8.
- S4.4.2-14.** Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4: CD001431.
- S4.4.2-15.** Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:881-91.
- S4.4.2-16.** Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:851-60.
- S4.4.2-17.** Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1657-68.
- S4.4.2-18.** Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for

guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373-9.

S4.4.2-19. Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of coronary artery calcium score vs age with cardiovascular risk in older adults: an analysis of pooled population-based studies. *JAMA Cardiol*. 2017; 2:986-94.

S4.4.2-20. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1332-40.

S4.4.2-21. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1935-47.

S4.4.2-22. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:337-45.

S4.4.2-23. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401-8.

S4.4.2-24. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.

4.4.3. Supervisión de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL

S4.4.3-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.

S4.4.3-2. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.

S4.4.3-3. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.

S4.4.3-2. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.

S4.4.3-3. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:43-53.

4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad

4.4.4.1. Adultos de edad avanzada

S4.4.4.1-1. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-96. w174.

S4.4.4.1-2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men

and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.

S4.4.4.1-3. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017;135: 1979-81.

S4.4.4.1-4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:2021-31.

S4.4.4.1-5. Okbay AR, Gaziano JM, Djousse L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65: 2362-8.

S4.4.4.1-6. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.

S4.4.4.1-7. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-9.

S4.4.4.1-8. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2015;32:649-61.

S4.4.4.1-9. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.

S4.4.4.1-10. Mahabadi AA, Mohlenkamp S, Lehmann N, et al. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017;10:143-53.

S4.4.4.1-11. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:881-91.

4.4.4.2. Niños y adolescentes

S4.4.4.2-1. Iannuzzi A, Licenziati MR, Vacca M, et al. Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children. *Heart Vessels*. 2009;24:419-24.

S4.4.4.2-2. Murphy EC, Carson L, Neal W, et al. Effects of an exercise intervention using Dance Dance Revolution on endothelial function and other risk factors in overweight children. *Int J Pediatr*. 2009;4:205-14.

S4.4.4.2-3. Pratt RE, Kavey RE, Quinz D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *J Clin Lipidol*. 2014;8:181-6.

S4.4.4.2-4. de Ferranti SD, Millire CE, Denhoff ER, et al. Providing food to treat adolescents at risk for cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:2109-17.

S4.4.4.2-5. Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation*. 2007; 116:1032-40.

S4.4.4.2-6. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001;107:256-64.

S4.4.4.2-7. Dorgan JF, Liu L, Barton BA, et al. Adolescent diet and metabolic syndrome in young women: results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC) follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1999-2008.

S4.4.4.2-8. Wong H, Chahal N, Manhiot C, et al. Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia. *JAMA Pediatr*. 2013;167:708-13.

S4.4.4.2-9. Zachariah JP, Chan J, Mendelson MM, et al. Adolescent dyslipidemia and standardized lifestyle modification: benchmarking real-world practice. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2122-3.

S4.4.4.2-10. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, et al. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;252:21-7.

S4.4.4.2-11. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 1992;81:682-5.

S4.4.4.2-12. Tershakovec AM, Shannon BM, Achterberg CL, et al. One-year follow-up of nutrition education for hypercholesterolemic children. *Am J Public Health*. 1998;88:258-61.

S4.4.4.2-13. Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166:1377-84. e1-3.

S4.4.4.2-14. Yeste D, Chacon P, Clemente M, et al. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:487-92.

S4.4.4.2-15. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154:869-72.

S4.4.4.2-16. Sonnett T, Robinson J, Milani P, et al. Role of colesvelam in managing heterozygous familial hypercholesterolemia in adolescents and children. *Adolesc Health Med Ther*. 2010;1:53-60.

S4.4.4.2-17. Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;159:865-7.

S4.4.4.2-18. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016;375:1628-37.

S4.4.4.2-19. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C, et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the CARDIAC project. *Pediatrics*. 2010; 126:260-5.

S4.4.4.2-20. Skovby F, Micic S, Jepsen B, et al. Screening for familial hypercholesterolemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child*. 1991;66:844-7.

S4.4.4.2-21. Garcia RE, Moodie DS. Routine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics*. 1989;84:751-5.

54.4.4.2-22. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr.* 2011;3:RRN1238.

54.4.4.2-23. Bender R, Bell DA, Hooper AJ, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2012;44:122-8.

54.4.4.2-24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (UK). Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG71>. Accessed August 24, 2018.

54.4.4.2-25. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr.* 2015;169:272-9.

54.4.4.2-26. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics.* 2012;129:1035-41.

54.4.4.2-27. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:634-44.

54.4.4.2-28. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:2167-92.

54.4.4.2-29. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:645-55.

4.5. Otras poblaciones con riesgo

4.5.1. Origen étnico

54.5.1-1. Carnethon MR, Pu J, Howard G, et al. Cardiovascular health in African Americans: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136:e393-423.

54.5.1-2. Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, et al. Cardiometabolic abnormalities among normal-weight persons from five racial/ethnic groups in the United States: a cross-sectional analysis of two cohort studies. *Ann Intern Med.* 2017;166:628-36.

54.5.1-3. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:457-72.

54.5.1-4. Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J.* 2013;77:1923-32.

54.5.1-5. Group H-TC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34:1279-91.

54.5.1-6. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017;2:155-62.

54.5.1-7. Daviglius ML, Pirzada A, Talavera GA. Cardiovascular disease risk factors in the Hispanic/Latino population: lessons from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57:230-6.

54.5.1-8. Daviglius ML, Pirzada A, Durazo-Arvizu R, et al. Prevalence of low cardiovascular risk profile among diverse Hispanic/Latino adults in the United States by age, sex, and level of acculturation: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003929.

54.5.1-9. Gonzalez HM, Tarraf W, Rodriguez CJ, et al. Cardiovascular health among diverse Hispanics/Latinos: Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) results. *Am Heart J.* 2016;176:134-44.

54.5.1-10. Qureshi WT, Kaplan RC, Swett K, et al. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Class I guidelines for the treatment of cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk: implications for US Hispanics/Latinos based on findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005045.

54.5.1-11. Schneiderman N, Chirinos DA, Aviles-Santa ML, et al. Challenges in preventing heart disease in hispanics: early lessons learned from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57:253-61.

54.5.1-12. Hutchinson RN, Shin S. Systematic review of health disparities for cardiovascular diseases and associated factors among American Indian and Alaska Native populations. *PLoS One.* 2014;9:e80973.

54.5.1-13. Volgman AS, Palaniappan LS, Aggarwal NT, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in South Asians in the United States: epidemiology, risk factors, and treatments: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138:e1-34.

54.5.1-14. Conomos MP, Laurie CA, Stilp AM, et al. Genetic diversity and association studies in US Hispanic/Latino populations: applications in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Hum Genet.* 2016;98:165-84.

54.5.1-15. Frank AT, Zhao B, Jose PO, et al. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation.* 2014;129:570-9.

54.5.1-16. Pu J, Romanelli R, Zhao B, et al. Dyslipidemia in special ethnic populations. *Cardiol Clin.* 2015;33:325-33.

54.5.1-17. Basu S, Hong A, Siddiqi A. Using decomposition analysis to identify modifiable racial disparities in the distribution of blood pressure in the United States. *Am J Epidemiol.* 2015;182:345-53.

54.5.1-18. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes.* 2010;2:180-93.

54.5.1-19. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, et al. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:51-63.

54.5.1-20. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:64-91.

54.5.1-21. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA.* 2015;314:1021-9.

54.5.1-22. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J.* 2017;38:598-608.

54.5.1-23. 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.

54.5.1-24. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311:1406-15.

54.5.1-25. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2118-30.

54.5.1-26. Kandula NR, Kanaya AM, Liu K, et al. Association of 10-year and lifetime predicted cardiovascular disease risk with subclinical atherosclerosis in South Asians: findings from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001117.

54.5.1-27. Alluri K, McEvoy JW, Dardari ZA, et al. Distribution and burden of newly detected coronary artery calcium: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9:337-344 e1.

54.5.1-28. Cho YK, Jung CH, Kang YM, et al. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline versus 2004 NCEP ATP III guideline in the prediction of coronary artery calcification progression in a Korean population. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003410.

54.5.1-29. Manolio TA, Arnold AM, Post W, et al. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;197:132-8.

54.5.1-30. Osawa K, Nakanishi R, Budoff M. Coronary artery calcification. *Glob Heart.* 2016;11:287-93.

54.5.1-31. Kanaya AM, Kandula NR, Ewing SK, et al. Comparing coronary artery calcium among U.S. South Asians with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Atherosclerosis.* 2014;234:102-7.

54.5.1-32. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:434-47.

54.5.1-33. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.

54.5.1-34. Kimura T, Inoue T, Taguchi I, et al. Does high-intensity pitavastatin therapy further improve clinical outcomes? The REAL-CAD study in 13,054 patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2017;136:e450.

- S4.5.1-35.** Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:329-40.
- S4.5.1-36.** Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:330-41.
- S4.5.1-37.** Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol.* 2007;99:410-4.
- S4.5.1-38.** Lloret R, Ycas J, Stein M, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol.* 2006;98:768-73.
- S4.5.1-39.** George MD, McGill NK, Baker JF. Creatine kinase in the U.S. population: Impact of demographics, comorbidities, and body composition on the normal range. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4344.
- 4.5.2. Hipertrigliceridemia**
- S4.5.2-1.** 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;63:2889-934.
- S4.5.2-2.** Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
- S4.5.2-3.** Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299-308.
- S4.5.2-4.** Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008;300:2142-52.
- S4.5.2-5.** Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 2016;117:1444-8.
- S4.5.2-6.** Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
- S4.5.2-7.** Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450-61.
- S4.5.2-8.** Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology.* 1988;8:1147-50.
- S4.5.2-9.** Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, et al. Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of "refractory" severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: Evidence from a Lipid Management Program. *J Clin Lipidol.* 2015;9:559-67.
- 4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres**
- S4.5.3-1.** Ouyang P, Wenger NK, Taylor D, et al. Strategies and methods to study female-specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists. *Biol Sex Differ.* 2016;7:19.
- S4.5.3-2.** Grandi SM, Vallee-Pouliot K, Reynier P, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and the risk of subsequent cardiovascular disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31:412-21.
- S4.5.3-3.** Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, et al. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:144.
- S4.5.3-4.** Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology.* 2007;18:733-9.
- S4.5.3-5.** Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1:767-76.
- S4.5.3-6.** Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:178-86.
- S4.5.3-7.** Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 2004;350:1579-82.
- S4.5.3-8.** Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:496-509.
- S4.5.3-9.** Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol.* 2008;26:175-7.
- S4.5.3-10.** Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG.* 2013;120:463-71.
- S4.5.3-11.** Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:506-9.
- S4.5.3-12.** McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:843-52.
- 4.5.4 Adultos con ERC**
- S4.5.4-1.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39.
- S4.5.4-2.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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.
- S4.5.4-3.** Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
- S4.5.4-4.** Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
- 4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH**
- S4.5.5-1.** Mantel A, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J.* 2015;36:3413-22.
- S4.5.5-2.** Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:348-53.
- S4.5.5-3.** Lindhardtsen J, Ahlehoj O, Gislasen GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929-34.
- S4.5.5-4.** Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
- S4.5.5-5.** Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:7-12.
- S4.5.5-6.** Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1384-96.
- S4.5.5-7.** Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31:1000-6.
- S4.5.5-8.** Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1122-9.
- S4.5.5-9.** Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12.
- S4.5.5-10.** Kearns A, Gordon J, Burdo TH, et al. HIV-1 associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3084-98.
- S4.5.5-11.** Dregan A, Chowienzyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart.* 2017;103:1867-73.
- S4.5.5-12.** Fernandez-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat.* 2016;23:47-52.
- S4.5.5-13.** Bartels CM, Kind AJ, Everett C, et al. Low frequency of primary lipid screening among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1221-30.

S4.5.5-14. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under-treatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:683-8.

S4.5.5-15. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.

S4.5.5-16. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017;2:155-62.

S4.5.5-17. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668-74.

S4.5.5-18. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:35-43.

S4.5.5-19. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:111-9.

S4.5.5-20. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:820-30.

S4.5.5-21. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:482-7.

S4.5.5-22. Ronda N, Favari E, Borghi MO, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:609-15.

S4.5.5-23. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1430-8.

5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS

S5-1. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD004816.

S5-2. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1361-8.

S5-3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127:96-103.

S5-4. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm

(ASCOTLLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389:2473-81.

S5-5. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1580-90.

S5-6. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9:758-69.

S5-7. Joy TR, Monjed A, Zou GY, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med.* 2014;160:301-10.

S5-8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380:565-71.

S5-9. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-64.

S5-10. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.

S5-11. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Metaanalysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-30.

S5-12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.

S5-13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012-22.

S5-14. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2395-410.

S5-15. 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.

S5-16. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22.

S5-17. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71-7.

S5-18. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline

elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol.* 2013;168:3846-52.

S5-19. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:92-125.

S5-20. Taylor BA, Lorusso L, White CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;238:329-35.

S5-21. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:24-34.

S5-22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.

S5-23. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-61.

S5-24. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31.

S5-25. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403-14.

S5-26. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012;6:208-15.

S5-27. 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.

S5-28. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, et al. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;167:221-7.

S5-29. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:526-34.

6. APLICACIÓN

S6-1. Brown BG, Bardsley J, Poulin D, et al. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:111-5.

S6-2. Tambllyn R, Reidel K, Huang A, et al. Increasing the detection and response to adherence problems with cardiovascular medication in primary care through computerized drug management systems: a randomized controlled trial. *Med Decis Making.* 2010;30:176-88.

S6-3. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence

and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310: 918-29.

S6-4. van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, et al. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12: CD004371.

S6-5. Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, et al. ACC/ AHA special report: clinical practice guideline implementation strategies: a summary of systematic reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:1076-92.

S6-6. Fischer F, Lange K, Klose K, et al. Barriers and strategies in guideline implementation—a scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4.

S6-7. Stacey D, Hill S, McCaffery K, et al. Shared decision making interventions: theoretical and empirical evidence with implications for health literacy. *Stud Health Technol Inform*. 2017;240:263-83.

S6-8. Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD001431.

7. CONSIDERACIONES SOBRE COSTE Y VALOR

7.1. Consideraciones sobre el valor económico: Inhibidores de PCSK9

S71-1. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value method-

ology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2329-45.

S71-2. 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.

S71-3. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: 2677-87.

S71-4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267-78.

S71-5. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1069-78.

S71-6. 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.

S71-7. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016; 316:743-53.

S71-8. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313-20.

S71-9. Choosing interventions that are cost effective (WHO-CHOICE): cost-effectiveness thresholds. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.

8. LIMITACIONES Y LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO

8.2. Evaluación del riesgo

S8.2-1. 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;63:2889-934.

PALABRAS CLAVE 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) — GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA DE 2018* (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
Scott M. Grundy (Presidente)	VA North Texas Health Care System and University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas — Catedrático de medicina interna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Neil J. Stone (Vicepresidente)	Northwestern Medicine/Northwestern University — Catedrático Bonow de medicina, cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alison L. Bailey	Erlanger Health System/University of Tennessee College of Medicine — Directora del programa, Especialización en Enfermedades cardiovasculares; Directora, Cardiología preventiva y Rehabilitación cardiaca	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Craig Beam	CBRE — Director ejecutivo; Director nacional de inversiones estratégicas/cultivo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kim K. Birtcher	University of Houston College of Pharmacy — Profesor Clínico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Roger S. Blumenthal	Johns Hopkins University, Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease — Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Lynne T. Braun	Rush University Medical Center — Catedrático de Enfermería y Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Sarah De Ferranti	Boston Children's Hospital — Profesor Ayudante de Pediatría	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joseph Faiella-Tommasino	Touro College, School of Health Sciences — Presidente y decano adjunto de los programas de ayudante médico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel E. Forman	University of Pittsburgh — Presidente, Cardiología geriátrica	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ronald Goldberg	University of Miami, Diabetes Research Institute — Catedrático de medicina, División de endocrinología, metabolismo y diabetes	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Paul A. Heidenreich	Stanford University, Departamento de Medicina — Catedrático, Vicepresidente de calidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mark A. Hlatky	Stanford University, School of Medicine — Catedrático de Política de Investigación en salud, Catedrático de medicina cardiovascular	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel W. Jones	University of Mississippi Medical Center — Catedrático de medicina y fisiología; Director, Ciencia clínica y poblacional	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Donald Lloyd-Jones	Northwestern University — Catedrático Eileen M. Foell; Presidente, Departamento de medicina preventiva	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nuria Lopez-Pajares	Temple University — Médico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Chiadi Ndumele	Johns Hopkins University School of Medicine — Profesor Ayudante Robert E. Meyerhoff de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Carl E. Orringer	University of Miami, Soffer Clinical Research Center — Profesor Asociado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2: RELACIONES DE LOS REVISORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES – GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUINEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA DE 2018 (AGOSTO DE 2018)

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Philip A. Ades	Revisor Oficial – AACVPR	University of Vermont Medical Center – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Karen P. Alexander	Revisor Oficial – Comités de Ciencia y Calidad del ACC	Duke University Medical Center – Catedrático de medicina/ cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ GSK ■ NIH 	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Theresa M. Beckie	Revisor Oficial – AACVPR	University of South Florida – Catedrático y decano asociado del programa de doctorado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kathy Berra	Revisor Oficial – PCNA	Stanford University	<ul style="list-style-type: none"> ■ Omada Health 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Council on Aspirin for Health and Prevention - un comité del Altarum Institute ■ Preventive Cardiovascular Nurses Association 	Ninguna	Ninguna
William T. Cefalu	Revisor Oficial – ADA	American Diabetes Association – Jefe de ciencia, medicina y misión	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mary Ann Champagne	Revisor Externo Oficial – PCNA	Stanford Hospital and Clinics – Enfermera clínica especialista y coordinadora	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joaquin Cigarroa	Revisor Oficial – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	Oregon Health and Science University – Profesor Clínico de Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Stephen R. Daniels	Revisor Oficial – AAP	University of Colorado School of Medicine – Catedrático y Presidente, Departamento de Pediatría; Children's Hospital Colorado – Pediatra jefe y Presidente L. Joseph Butterfield de pediatría	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sanofi-Aventis 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Novo Nordisk Inc. 	Ninguna	Ninguna
Dave Dixon	Revisor Oficial – NLA	Virginia Commonwealth University School of Pharmacy – Profesor Asociado y Vicepresidente de servicios clínicos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Earl W. Ferguson	Revisor Oficial –ACPM	Ridgecrest Regional Hospital – Consultor Independiente	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bakersfield Heart Hospital 	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Growth Creators Inc./Radekal/Pertexa ■ California Health Information Partnership and Services Organization† 	Ninguna	Ninguna
Edward A. Gill, Jr	Revisor Oficial –NLA	University of Colorado Cardiology Division – Profesor de práctica clínica, medicina-cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acute Coronary Syndrome, 2007†
Tyler J. Gluckman	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	Providence St. Vincent Heart Clinic – Director médico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Rita Kalyani	Revisor Oficial –ADA	Johns Hopkins School of Medicine – Profesora Asociada de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Norma M. Keller	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	New York University Medical Center – Jefe de cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Amit Khera	Revisor Oficial –ASPC	University of Texas Southwestern Medical Center – Profesor Ayudante de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Carol Kirkpatrick	Revisor Oficial –NLA	Idaho State University – Directora del Centro de Bienestar / Profesor Asociado Clínico Kasiska Division of Health Sciences	<ul style="list-style-type: none"> ■ National Lipid Association 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
G. B. John Mancini	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	Vancouver Hospital Research Pavilion – Catedrático de medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen ■ Bayer ■ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc ■ Eli Lilly and Company ■ Esperion ■ Merck ■ Pfizer ■ Regeneron ■ Sanofi-aventis/Regeneron ■ Servier 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Laxmi S. Mehta	Revisor Oficial –Comités de Ciencia y Calidad del ACC	Ohio State University – Catedrático de medicina; Director de la sección de cardiología preventiva y salud cardiovascular de la mujer	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	■ AHAT	Ninguna	Ninguna
David Montgomery	Revisor Oficial –ABC	Piedmont Heart Institute – Cardiólogo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michelle Odden	Revisora Oficial – AGS	Oregon State University – Profesor Asociado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel J. Rader	Revisor Oficial –AHA	Cooper-McClure – Catedrático de medicina; University of Pennsylvania School of Medicine – Director, medicina preventiva cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alnylam* ■ Novartis* ■ Pfizer* ■ DalCor ■ MedImmune, Inc 	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Staten Bio* ■ VascularStrategies* 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael W. Rich	Revisor Oficial –AGS	Washington University School of Medicine – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mirvat A. Alasnag	Revisor de Contenidos – Sección de miembros en inicio de carrera del ACC	King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah-KSA – Cardiólogo intervencionista	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kim K. Birtcher	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	University of Houston College of Pharmacy – Profesor Clínico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Jones & Bartlett Learning 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Accreditation Council for Clinical Lipidology† 	Ninguna	Ninguna
Conrad B. Blum	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	Medicine at Columbia University Medical Center – Catedrático	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ ACC-AHA† 	Ninguna	Ninguna
Bernard Dennis	Revisor de Contenidos – Revisor Profano de la ACC/AHA	Dennis Associates, LLC	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Henry Ginsberg	Revisor de Contenidos – AHA	Columbia University, Irving – Catedrático de medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Merck ■ Resverlogix ■ Sanofi-Regeneron ■ Amgen ■ Alkermes ■ Kowa ■ Janssen ■ Esperion 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Ira Goldberg	Revisor de Contenidos – AHA	NYU Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism – Director	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alcea* ■ Amgen ■ Arrowhead ■ Intarcia ■ Merck ■ Regeneron 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
José A. Joglar	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	UT Southwestern Medical Center: University – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Glenn N. Levine	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	Baylor College of Medicine – Catedrático de medicina; Michael E. DeBakey Medical Center – Director, Unidad de cuidados cardiacos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Defensor, paro cardiorrespiratorio extrahospitalario, 2017* 	Ninguna
Daniel Levy	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	Center for Population Studies – Director; Journal of the American Society of Hypertension – Editor, jefe	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Theodore Mazzone	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	NorthShore University Health System – Presidente, Departamento de Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Patrick E. McBride	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	School of Medicine and Public Health – Catedrático emérito, Departamentos de medicina (medicina cardiovascular) y medicina de familia	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Health Decisions, Inc.† 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Karen J. McConnell	Revisor de Contenidos – AHA	Catholic Health Initiatives – Director de sistemas de los servicios de farmacia clínica	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Pamela B. Morris	Revisor de Contenidos – Sección de miembros de prevención de la enfermedad cardiovascular del ACC	The Medical University of South Carolina – Catedrático de medicina, Director de cardiología preventiva	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen ■ Esperion ■ Sanofi Regeneron 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nathalie Panir	Revisor de Contenidos – Consejo científico de la AHA	Oregon Health and Science University – Profesor Ayudante	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Janelle F. Ruisinger	Revisor de Contenidos – APHA	The University of Kansas School of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice – Farmacéutico clínico; KUMC Atherosclerosis and LDL-Apheresis Center – Profesor Asociado Clínico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen† ■ Regeneron† ■ Sanofi- ■ Aventist 	<ul style="list-style-type: none"> ■ American Society of Health System Pharmacists 	Ninguna	Ninguna
Joshua Schulman-Marcus	Revisor de Contenidos – Sección de miembros en inicio de carrera del ACC	Albany Medical Center – Profesor Ayudante de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael D. Shapiro	Revisor de Contenidos – Sección de miembros de prevención de la enfermedad cardiovascular del ACC	Oregon Health & Science University – Profesor Asociado de medicina y radiología	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akcea ■ Amgen ■ Kastle* ■ Novartis Corporation ■ Regeneron 	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akceat ■ Amarin† ■ Amgen† 	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Susan Shero	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	NIH/NHLBI – Asesor de Salud Pública	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
James L. Young II	Revisor de Contenidos – AHA	Beaumont Health – Enlace con pacientes/familias	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

En esta tabla se indican todas las relaciones de los revisores externos con la industria y con otras entidades que se notificaron en el momento de la revisión externa, incluidas las que no se consideraron relevantes respecto a este documento, en el momento en el que se revisó el documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de ≥ 5% de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a \$5.000 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. Consulte en <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> las definiciones de declaración de intereses o una información adicional sobre la Política de declaraciones para los comités de redacción de ACC/AHA.

* Relación significativa.

† Sin beneficio económico.

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*; ACCPM, *American College of Preventive Medicine*; ADA, *American Diabetes Association*; AGS, *American Geriatrics Society*; AHA, *American Heart Association*; AHA, *American Heart Association*; ASPC, *American Society for Preventive Cardiology*; GSK, *GlaxoSmithKline*; KSA, *Reino de Arabia Saudita*; KUMC, *University of Kansas Medical Center*; LDL, *lipoproteínas de baja densidad*; NHLBI, *National Heart, Lung, and Blood Institute*; NIH, *National Institutes of Health*; NLA, *National Lipid Association*; NYU, *New York University*; PCNA, *Preventive Cardiovascular Nurses Association*; y UT, *University of Texas*.

COMENTARIO EDITORIAL

Mensajes de la guía para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a través del control del colesterol



Fernando Stuardo Wyss

Fernando Stuardo Wyss, MD^a, Cristhian Emmanuel Scatularo, MD^b, Macarena Cousirat Liendro, MD^c.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica afecta a millones de personas en todo el mundo, con graves consecuencias para los individuos y los sistemas de salud. La prevención de la misma mediante el control del colesterol, entre otros factores de riesgo, resulta fundamental. La presente guía (1) describe los diferentes aspectos y escenarios a tener en cuenta para un correcto diagnóstico y tratamiento de las dislipemias.

Se estima que aproximadamente 17.9 millones de personas mueren anualmente por una enfermedad cardiovascular (ECV), siendo hoy en día la principal causa de muerte a nivel mundial. En uno de cada tres casos la muerte sucede de forma temprana, antes de los 70 años (2). En la mayoría de los casos los sujetos que desarrollan ECV presentan similares factores de riesgo, en su mayoría modificables (3). Uno de ellos es el colesterol sérico, en especial el contenido de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), al punto tal que la Asociación Americana del Corazón (AHA) lo incluyó dentro de uno de los 7 principales parámetros a modificar en la población mundial con el fin de mejorar la salud cardiovascular global (4).

A lo largo de esta guía (1) los autores enfatizan la importancia de transmitir al paciente lo esencial de la adopción de hábitos saludables para prevenir la ECV y futuros eventos agudos, lo cual debe enseñarse idealmente desde la infancia y durante toda la vida. De esta manera, uno de los principales desafíos es identificar a jóvenes con alto riesgo cardiovascular (5,6).

En todos nuestros pacientes debemos necesariamente realizar un enfoque de riesgo clínico y lipídico para

establecer si existe una indicación de tratamiento hipolipemiente. Las estrategias farmacológicas y no farmacológicas para lograr la reducción del C-LDL resultan vitales para retrasar el inicio o el crecimiento de las placas de ateroma, y consecuentemente la morbimortalidad asociada (7-9). Dentro de la estrategia farmacológica, las estatinas han demostrado su efectividad en múltiples ensayos clínicos aleatorizados y con bajo porcentaje de efectos adversos, por lo que se han vuelto indispensables en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica (10-21).

El principal tema de debate ha sido cuál es el mejor enfoque para guiar la terapia hipolipemiente, si uno basado en valores objetivos de C-LDL o en la reducción porcentual con respecto al C-LDL basal del paciente, aunque definitivamente no resultan mutuamente excluyentes. Para este fin, se clasificó la terapia con estatinas en tres categorías de dosis según su intensidad: alta (disminuye C-LDL en más del 50%), moderada (30% a 49%), y baja (<30%) (1,11). Este planteamiento por lo tanto establece la necesidad de un control clínico y bioquímico cercano a fin de evaluar el resultado del tratamiento, inicialmente cada uno a tres meses, debido a la variabilidad de la respuesta de cada individuo (1,11,22).

Los autores de esta guía (1) dejan en claro que la dosis de estatinas recomendada será de intensidad alta (o las máximas toleradas) en prevención secundaria (con enfermedad aterosclerótica establecida) y más aún en pacientes que han presentado eventos vasculares agudos (muy alto riesgo). Asimismo, en prevención primaria, también se recomiendan dosis altas de estatinas en pacientes con

^aPresidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Expresidente de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Hipertensión Arterial y Prevención Cardiovascular; Director de Servicios y Tecnología Cardiovascular de Guatemala – Cardiosolutions. ^bMiembro del grupo de Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Expresidente del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC); Unidad Coronaria del Sanatorio de la Trinidad Palermo, Argentina. ^cMiembro del grupo de Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Miembro del grupo del Consejo de la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Exmiembro del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC); Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

un alto riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, es decir, aquellos con hipercolesterolemia severa (C-LDL mayor a 190 mg% o 4.9 mmol/L), hipercolesterolemia familiar, y pacientes con diabetes mellitus asociado a otros factores de riesgo adicionales, independientemente del valor estimado por las diferentes calculadoras de riesgo disponibles (como *ASCVD risk calculator*). La presencia de un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años calculado del 20% o más también representa una indicación de estatinas en altas dosis (1,11,15-21).

Estas calculadoras resultan muy útiles en aquellos pacientes sin una clara indicación de terapia hipolipemiente, pero que presentan un riesgo calculado entre 7.5 y 19.9% (riesgo intermedio), en los que parece razonable iniciar estatinas de intensidad moderada (1,11,23). Aun así, no hay ningún calculador de riesgo que reemplace el criterio clínico del médico tratante.

Asimismo, existen múltiples factores que aumentan el riesgo calculado y que no se hallan en las calculadoras de riesgo validadas internacionalmente, tales como la presencia de antecedentes familiares de evento cardiovascular prematuro, antecedente familiar de hipercolesterolemia familiar, C-LDL mayor a 160 mg permanente, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, historia de preeclampsia o menopausia prematura, trastornos inflamatorios crónicos, apolipoproteína B y proteína C-reactiva elevadas, hipertrigliceridemia, entre otros. Los mismos son parámetros que de presentarse inclinan la balanza hacia el inicio de la terapia con estatinas (1,11).

Consideración especial merece la evaluación de la presencia de calcio en las arterias coronarias por angiotomografía computada, que permite detectar en forma no invasiva la presencia de enfermedad coronaria subclínica, y así considerar al paciente para una prevención secundaria. Su costo y posible baja disponibilidad la deja en un segundo plano, ante dudas en la categorización de riesgo (1,11).

En el año 2018 el Colegio Americano de Cardiología (ACC) publicó esta nueva guía (1) sobre el control del colesterol, actualizando la guía previa del 2013 (11), en donde no solo se afirma la superioridad de las estatinas como el tratamiento farmacológico inicial de elección, sino que también se establece un nuevo paradigma que apoya el tratamiento combinado de estatinas con ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9 cuando las primeras resultan insuficientes.

La estrategia combinada ha demostrado una potencia hipolipemiente superior, a punto tal que estudios recientes han demostrado que aquellos pacientes que han logrado valores inferiores a 20 mg/dl de C-LDL con la terapia combinada han presentado una gran reducción del riesgo cardiovascular sin aumento de efectos adversos graves. Dicho esto, podemos afirmar que en sujetos seleccionados de muy alto riesgo el abordaje terapéutico combinado es claramente eficaz y seguro (1,24-26).

Cabe destacar que los inhibidores de la PCSK9 demostraron hasta el momento ser una droga eficiente en la reducción de las complicaciones cardiovasculares con un excelente perfil de seguridad, por lo que, a pesar de su costo elevado, demostraron un interesante perfil de costo-efectividad. Sin duda en este contexto, un análisis profundo debe incluir la evaluación de costos totales de la enfermedad y las posibles internaciones, sopesando el claro beneficio que pueda generarse con la terapia combinada en pacientes seleccionados de muy alto riesgo (1,27-30).

Para finalizar, como lo refuerza esta guía (1), se debe establecer una comunicación fluida con el paciente a fin de determinar su perfil de riesgo y realizar un adecuado monitoreo de la eficacia, el desarrollo de efectos adversos y la adherencia de la terapia farmacológica. Será un desafío importante que todos los cardiólogos deberemos enfrentar.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases. Disponible de https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Acceso 12 de Abril 2020.
3. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020
4. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files. Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>. Acceso 12 de Abril del 2020.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020
6. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018; Jan 23;71(3):292-302.
7. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118:2047-56.
8. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2011;57:482-9.
9. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014;130:546-53.
10. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation*. 2018;137: 10-9
11. 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.

12. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:212-7.
13. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
15. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl*. 2004 Oct;5(3):81-7.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001-9.
17. 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.
18. 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.
19. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
20. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:2021-31.
21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
22. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.
23. American College of Cardiology. ASCVD Risk Predictor Plus. Available at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/calculate/estimate/>. Accessed September 1, 2018.
24. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Aug 28;50(9):852-8.
25. 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. *The Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-71.
26. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2097-107.
27. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clinical cardiology*. 2016 Jun;39(6):313-20.
28. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *Jama*. 2016 Aug 16;316(7):743-53.
29. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Nov 20;70(21):2677-87.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713-22.