



## EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Efecto del tratamiento con estatinas en el deterioro cognitivo y la demencia de nueva aparición en adultos mayores**  
Zhen Zhou, Joanne Ryan, Michael E. Ernst, Sophia Zoungas, Andrew M. Tonkin, Robyn L. Woods, John J. McNeil, Christopher M. Reid, Andrea J. Curtis, Rory Wolfe, Jo Wrigglesworth, Raj C. Shah, Elsdon Storey, Anne Murray, Suzanne G. Orchard, Mark R. Nelson, del grupo de investigadores del estudio ASPREE
- **COMENTARIO EDITORIAL Estatinas y demencia: ¿mucho ruido y pocas nueces?**  
Manuel Martínez-Sellés
- 37 **Ablación frente a tratamiento farmacológico para la fibrilación auricular en minorías raciales y étnicas**  
Kevin L. Thomas, Hussein R. Al-Khalidi, Adam P. Silverstein, Kristi H. Monahan, Tristram D. Bahnson, Jeanne E. Poole, Daniel B. Mark, Douglas L. Packer, en nombre de los investigadores del estudio CABANA
- **COMENTARIO EDITORIAL ¿Es realmente diferente el beneficio de la ablación de la fibrilación auricular frente a tratamiento médico en minorías raciales?**  
Óscar Díaz Castro, Inmaculada González Bermúdez, Emiliano Fernández-Obanza Wincheid
- 54 **Predictores de un trombo relacionado con el dispositivo tras el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda**  
Trevor Simard, Richard G. Jung, Kyle Lehenbauer, Kerstin Piayda, Radoslaw Pracon, Gregory G. Jackson, Eduardo Flores-Umanzor, Laurent Faroux, Kasper Korsholm, Julian K.R. Chun, Shaojie Chen, Moniek Maarse, Kristi Montrella, Zakeih Chaker, Jocelyn N. Spoon, Luigi E. Pastormerlo, Felix Meincke, Abhishek C. Sawant, Carmen M. Moldovan, Mohammed Qintar, Mehmet K. Aktas, Luca Branca, Andrea Radinovic, Pradhun Ram, Rayan S. El-Zein, Thomas Flautt, Wern Yew Ding, Bassel Sayegh, Tomás Benito-González, Oh-Hyun Lee, Solomon O. Badejoko, Christina Paitazoglou, Nabeela Karim, Ahmed M. Zaghoul, Himanshu Agrawal, Rachel M. Kaplan, Oluseun Alli, Aamir Ahmed, Hussam S. Suradi, Bradley P. Knight, Venkata M. Alla, Sidakpal S. Panaich, Tom Wong, Martin W. Bergmann, Rashaad Chothia, Jung-Sun Kim, Armando Pérez de Prado, Raveen Bazaz, Dhiraj Gupta, Miguel Valderrabano, Carlos E. Sanchez, Mikhael F. El Chami, Patrizio Mazzone, Marianna Adamo, Fred Ling, Dee Dee Wang,

William O'Neill, Wojtek Wojakowski, Ashish Pershad, Sergio Berti, Daniel Spoon, Akram Kawsara, George Jabbour, Lucas V.A. Boersma, Boris Schmidt, Jens Erik Nielsen-Kudsk, Josep Rodés-Cabau, Xavier Freixa, Christopher R. Ellis, Laurent Fauchier, Marcin Demkow, Horst Sievert, Michael L. Main, Benjamin Hibbert, David R. Holmes, Mohamad Alkhouli

■ **COMENTARIO EDITORIAL Cierre de orejuela de aurícula izquierda: trombosis relacionada al dispositivo ocluser**  
Franco M. Merschón, Armando Perez Silva

- 74 **Colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica según los antecedentes de síndrome coronario agudo**  
Tjerk S.J. Opstal, Aernoud T.L. Fiolet, Amber van Broekhoven, Arend Mosterd, John W. Eikelboom, Stefan M. Nidorf, Peter L. Thompson, Michiel Duyvendak, J.W. Martijn van Eck, Eugène A. van Beek, Frank den Hartog, Charley A. Budgeon, Willem A. Bax, Jan G.P. Tijssen, Saloua El Messaoudi, Jan H. Cornel, en nombre de los investigadores del ensayo LoDoCo2
- **COMENTARIO EDITORIAL Inflamación: ¿nueva o antigua diana en el tratamiento de la aterosclerosis?**  
Almudena Castro Conde, Raquel Campuzano Ruiz, Rosa Fernández Olmo

### PRESENTE Y FUTURO

- 16 **Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección. Revisión JACC Tema de la semana**  
Carolyn S.P. Lam, Scott D. Solomon
- **COMENTARIO EDITORIAL Aplicación de la clasificación de insuficiencia cardiaca a nuestra práctica clínica ¿Es todo fracción de eyección?**  
Ezequiel Lerech

### OPINIÓN COMPARTIDA

- 28 **Fin del tabaco (*Tobacco Endgame*). Erradicación de una epidemia de gravedad creciente. Una opinión compartida de la American Heart Association, World Heart Federation, American College of Cardiology y la Sociedad Europea de Cardiología**  
Jeffrey Willett, Fausto J. Pinto, Mitchell S.V. Elkind, Stephan Achenbach, Athena Poppas
- **COMENTARIO EDITORIAL Es el momento para unirnos y poner fin a la epidemia de tabaquismo**  
Ana G. Múnera Echeverri



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.

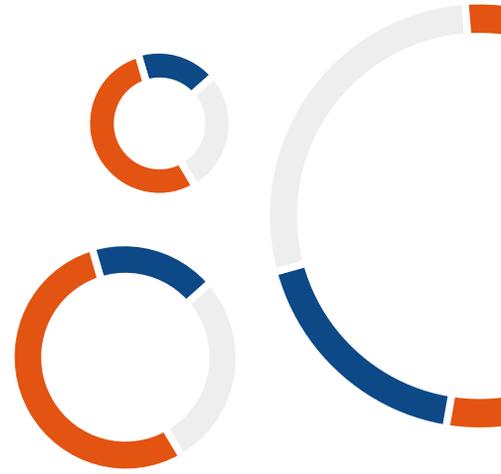
Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse 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.



# Clinically Meaningful BP Reduction Across 7,000 Patients\*<sup>1,2</sup>



## Medtronic Renal Denervation

The SPYRAL HTN Clinical Program features the **most rigorous and extensive patient experience** as shown in three randomized, sham-controlled trials, and the largest real-world patient study.<sup>3-6</sup>

### REAL-WORLD PATIENT REGISTRY

#### GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY

**16.7** ↓

mmHg Office SBP  
at three years<sup>3</sup>

### RANDOMIZED, SHAM-CONTROLLED TRIALS

#### SPYRAL HTN ON MED PILOT STUDY

**9.4** ↓

mmHg Office SBP  
at six months<sup>†4</sup>

#### SPYRAL HTN OFF MED PIVOTAL TRIAL

**9.2** ↓

mmHg Office SBP  
at three months<sup>†\*\*5</sup>

### GET DATA FIRST

\*Patients enrolled in Medtronic-sponsored, funded or physician-initiated studies.

†RDN arm reduction from baseline.

\*\*ANCOVA adjusted; secondary efficacy analysis.

1. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.

2. Data on file, Medtronic. April 2021.

3. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Three-year safety and efficacy in the Global Symplicity Registry: Impact of antihypertensive medication burden on blood pressure reduction. Presented at PCR e-course 2020.

4. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *The Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.

5. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet* 2020; Published online March 29, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2017; 390:2160-2170.

UC202119439 ML ©2021. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symplicity Spyrat™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 07/2021

**Medtronic**

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Efecto del tratamiento con estatinas en el deterioro cognitivo y la demencia de nueva aparición en adultos mayores



Zhen Zhou, PhD,<sup>a</sup> Joanne Ryan, PhD,<sup>b</sup> Michael E. Ernst, PHARM D,<sup>c,d</sup> Sophia Zoungas, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Andrew M. Tonkin, PhD,<sup>b</sup> Robyn L. Woods, PhD,<sup>b</sup> John J. McNeil, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Christopher M. Reid, PhD,<sup>e</sup> Andrea J. Curtis, PhD,<sup>b</sup> Rory Wolfe, PhD,<sup>b</sup> Jo Wrigglesworth, BSc(HONS),<sup>b</sup> Raj C. Shah, MD,<sup>f</sup> Elsdon Storey, MBBS, DPHIL,<sup>b</sup> Anne Murray, MD, MS,<sup>c,g,h</sup> Suzanne G. Orchard, PhD,<sup>b</sup> Mark R. Nelson, MBBS, PhD,<sup>a</sup> del grupo de investigadores del estudio ASPREE

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El efecto neurocognitivo de las estatinas en los adultos de edad avanzada continúa siendo incierto.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue investigar las asociaciones entre el empleo de estatinas y el deterioro cognitivo y la demencia de nueva aparición en adultos de edad avanzada.

**MÉTODOS** Se incluyó en este análisis a 18.846 participantes de edad  $\geq 65$  años que participaron en un ensayo aleatorizado del ácido acetilsalicílico que no habían sufrido anteriormente ningún evento cardiovascular, discapacidad física importante ni demencia en la situación inicial, y que fueron objeto de un seguimiento durante 4,7 años. Los parámetros de valoración del resultado fueron la demencia incidente y sus subclasificaciones (enfermedad de Alzheimer probable, cuadros mixtos); el deterioro cognitivo leve (DCL) y sus subclasificaciones (DCL compatible con enfermedad de Alzheimer, otros DCL); y los cambios en dominios específicos de la capacidad cognitiva, como los de capacidad cognitiva global, la memoria, el lenguaje y la función ejecutiva, la velocidad psicomotriz y la combinación de dichos dominios. Se examinaron las posibles asociaciones del empleo o no de estatinas en la situación inicial con los resultados de demencia y DCL, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y con la alteración cognitiva utilizando modelos de efectos mixtos lineales, ajustados respecto a factores de confusión. Se examinó también la repercusión de la lipofilia de las estatinas en esas asociaciones, y se identificaron los factores modificadores del efecto.

**RESULTADOS** El empleo de estatinas, en comparación con la no utilización de estos fármacos, no se asoció a la demencia, el DCL ni sus subclasificaciones, ni tampoco a la evolución de las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo ( $p > 0,05$  en todos los casos). No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros de valoración entre los individuos tratados con estatinas hidrófilas o lipófilas. La capacidad neurocognitiva inicial fue un factor modificador del efecto en cuanto a las asociaciones de las estatinas con la demencia ( $p$  para la interacción  $< 0,001$ ) y la alteración de la memoria ( $p$  para la interacción =  $0,02$ ).

**CONCLUSIONES** En los adultos de edad  $\geq 65$  años, el tratamiento con estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en dominios de capacidad cognitiva específicos. Estos resultados quedan a la espera de su confirmación en los ensayos aleatorizados actualmente en marcha. (J Am Coll Cardiol 2021;77:3145-56)  
© 2021 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

<sup>a</sup> Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Australia; <sup>b</sup> School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; <sup>c</sup> Department of Pharmacy Practice and Science, College of Pharmacy, University of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; <sup>d</sup> Department of Family Medicine, Carver College of Medicine, University

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**3MS** = Modified Mini-Mental State Examination  
**C-LDL** = colesterol de lipoproteínas de baja densidad  
**DCL** = deterioro cognitivo leve  
**EA** = enfermedad de Alzheimer  
**ECV** = enfermedad cardiovascular  
**HR** = hazard ratio  
**IC** = intervalo de confianza

**E**l deterioro cognitivo y la demencia constituyen una preocupación importante en los pacientes de edad avanzada, y afectan a aproximadamente a un 10% de las personas de edad > 60 años (1,2). Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa ("estatinas") son una de las piedras angulares del tratamiento para la prevención de los eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) primaria y secundaria. No obstante, el uso de cualquier medicamento

comporta riesgos. La *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos hizo pública en 2012 una advertencia respecto a casos de un deterioro cognitivo observado a corto plazo con el empleo de estatinas que se habían comunicado a su sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, al tiempo que reconocía que los beneficios cardiovasculares eran superiores a esos riesgos (3).

A pesar de la advertencia de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, 2 revisiones sistemáticas recientes han llegado a la conclusión de que la evidencia existente es insuficiente para determinar los efectos de los fármacos hipolipemiantes (predominantemente estatinas) sobre la función cognitiva o la demencia (4,5). La incertidumbre tiene su origen en los resultados diversos obtenidos en estudios previos, puesto que algunos de ellos muestran un efecto neurocognitivo favorable de las estatinas (6,7) mientras que otros señalan un efecto nulo (8-10). Al mismo tiempo, existen evidencias que indican que las estatinas lipófilas e hidrófilas, clasificadas según su selectividad tisular, pueden tener efectos diversos sobre la capacidad cognitiva y la demencia (11,12). Es posible que las estatinas lipófilas, que muestran una mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que las estatinas hidrófilas, tengan una mayor probabilidad de inducir estos efectos (13). Se ha sugerido también un efecto neurocognitivo de las estatinas, que puede ser modificado por las características de los pacientes, como la edad, la raza, las comorbilidades y los factores genéticos (14-17). Así pues, resulta imprescindible que la investigación clínica caracterice los factores modificadores del efecto de las estatinas, con objeto de evitar una información equívoca en determinados grupos de pacientes (14-16).

La medicación preventiva está justificada sobre todo cuando su empleo para prevenir un trastorno no tiene como contrapartida causar o agravar otro trastorno. Es posible que las personas de edad avanzada sean más vulnerables a cualquier efecto adverso cognitivo de las estatinas, debido a su edad y a la presencia de otros factores de riesgo para los trastornos neurocognitivos. Las proyecciones de un estudio de previsión de resultados futuros realizado por Odden *et al.* (18) indicaron que incluso un pequeño aumento del riesgo del deterioro cognitivo asociado al empleo de las estatinas podría contrarrestar sus beneficios cardiovasculares en la prevención primaria en los individuos adultos de edad  $\geq 75$  años. Dado que las estatinas se han utilizado ya ampliamente en personas de edad avanzada y puesto que se prevé que la prevalencia del uso de estatinas continúe aumentando, determinar los efectos del tratamiento con estatinas sobre la capacidad cognitiva en los pacientes mayores es importante para ayudar a los clínicos a ponderar adecuadamente sus beneficios en comparación con los riesgos que comportan (19). Con el empleo de datos de función cognitiva detallados que se obtuvieron de manera sistemática en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) (20-22), hemos llevado a cabo un estudio de observación en esa cohorte amplia de personas de edad avanzada no hospitalizadas. Los objetivos del estudio fueron: 1) determinar las asociaciones prospectivas entre el uso de estatinas en la situación inicial y la demencia de nueva aparición, el deterioro cognitivo leve (DCL) y las modificaciones de la capacidad cognitiva a lo largo del tiempo; 2) evaluar el papel que desempeña la lipofilia de las estatinas en la producción de cualquier posible efecto neurocognitivo relacionado con estos fármacos; y 3) identificar los posibles factores modificadores del efecto en los cambios asociados a las estatinas.

**MÉTODOS**

Este estudio no requirió un examen ético ya que solamente se utilizaron datos no identificables ya existentes.

**ORIGEN DE LOS DATOS Y PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.** El estudio ASPREE fue un amplio ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, del tratamiento diario con ácido acetilsalicílico a dosis bajas

of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; <sup>e</sup> School of Public Health, Curtin University, Perth, Australia; <sup>f</sup> Department of Family Medicine and Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; <sup>g</sup> Berman Center for Outcomes and Clinical Research, Hennepin Healthcare Research Institute, Division of Geriatrics, Department of Medicine Hennepin HealthCare, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; y <sup>h</sup> University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de marzo de 2021; original revisado recibido el 8 de abril de 2021, aceptado el 19 de abril de 2021.

(comprimidos con recubrimiento entérico de 100 mg) (20-22). La cohorte del ASPREE la formaron 19.114 participantes de edad  $\geq 70$  años ( $\geq 65$  años si se trataba de personas de minorías étnicas de los Estados Unidos), que no tenían antecedentes de eventos de ECV, demencia ni discapacidades físicas importantes y que fueron reclutados entre los años 2010 y 2014 en Australia (87% de los participantes) y los Estados Unidos (13%). Uno de los criterios de selección clave del estudio ASPREE fue que los participantes debían tener una puntuación de  $\geq 78$  en la escala *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS) en el momento de la inclusión en el ensayo (23). En el presente estudio excluimos a los participantes para los que no se disponía de los valores de puntuación de los tests de capacidad cognitiva ( $n = 222$ ) y/o de las covariables ( $n = 94$ ) en la situación inicial, con lo que quedaron 18.846 participantes que fueron incluidos en el presente análisis.

**EXPOSICIÓN A LAS ESTATINAS.** Se pidió a los participantes que trajeran a las visitas del estudio todos los medicamentos que estaban tomando en ese momento o bien una lista de todos ellos. Los datos relativos al empleo de estatinas en la situación inicial y durante el ensayo se obtuvieron predominantemente de este modo, pero en el caso de que no fuera posible, se obtuvieron mediante lo notificado por los propios participantes con una posterior confirmación a través de las historias clínicas de atención primaria. En este estudio se agrupó a los participantes en función de su empleo de estatinas en la situación inicial. Dado el papel atribuido a la lipofilia de las estatinas en los resultados neurocognitivos, realizamos también comparaciones de los participantes tratados con estatinas hidrófilas (pravastatina y rosuvastatina) con los tratados con estatinas lipófilas (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina) (24).

**VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. Demencia de nueva aparición.** La demencia se definió según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición (25). Las características diagnósticas de la demencia incluyen un deterioro de la memoria y como mínimo 1 de las siguientes manifestaciones: afasia, apraxia, agnosia y alteraciones de la función ejecutiva (evaluadas mediante una visita de evaluación de la demencia). Además, los deterioros cognitivos debían ser lo bastante graves como para causar un deterioro en la funcionalidad social y laboral y debían indicar una disminución respecto a un nivel de funcionalidad previo más alto. Los diagnósticos de demencia fueron validados ("adjudicados") por un comité de criterios de valoración al que se ocultó la asignación de los tratamientos (26).

**Subclasificaciones de la demencia.** La demencia se subclasificó de la siguiente forma: 1) enfermedad de Alzheimer (EA) probable (la causa más frecuente de demencia), diagnosticada según los criterios de 2012 de

Jack *et al.* (27); o 2) formas mixtas, es decir, otras formas de demencia que no cumplían los criterios de EA probable, y que incluían la EA posible (que cumplía los criterios básicos de la EA pero sin signos de deterioro cognitivo gradual), cuadros de etiología mixta incluidos aquellos en los que había exploraciones de neuroimagen compatibles con una patología cerebrovascular moderada o intensa e isquemia de vasos pequeños, y los que tenían causas distintas de la EA (26).

**Deterioro cognitivo leve.** Se consideró que había un DCL cuando, después de un desencadenante de la demencia, la evaluación de validación indicaba que los participantes no habían alcanzado el criterio de valoración de demencia en opinión del comité de validación de la demencia (26,28). (En el estudio ASPREE, la definición del DCL fue más equivalente al deterioro cognitivo sin demencia.) Los desencadenantes de la demencia fueron una puntuación de la 3MS de  $< 78$  o un descenso a lo largo del tiempo de más de 10,15 puntos, ajustado respecto a la edad y el nivel de estudios, o según lo registrado en la historia clínica del participante, un diagnóstico clínico de demencia o la prescripción de inhibidores de la colinesterasa (26).

**Subclasificaciones del DCL.** El DCL se subclasificó de la siguiente forma: 1) DCL compatible con la EA; o 2) otros DCL, definidos como la presencia de signos de deterioro funcional o DCL no indicativos de una EA o información insuficiente para diagnosticar una EA (26,28).

**Cambio de la función cognitiva.** La función cognitiva se evaluó en la situación inicial, en los años 1, 3 y 5, y en la visita final del estudio. Esta tuvo lugar tras la finalización prematura del ensayo en junio de 2017, y por lo tanto en uno de los años 3 a 7, en función de cuándo hubiera sido aleatorizado el participante en la fase de reclutamiento entre los años 2010 y 2014.

Se utilizó una batería de tests cognitivos, que incluía la 3MS (23) para medir la capacidad cognitiva global, el *Symbol Digit Modalities Test* (29) para medir la velocidad psicomotriz, el *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (30) como tarea de recuerdo tardío para medir la memoria episódica y el *Controlled Oral Word Association Test* de una sola letra (F) para medir la función de lenguaje y la función ejecutiva (31). Para reducir los efectos de suelo y techo y otras formas de error de medición en cada uno de los tests, se calculó una puntuación z cognitiva compuesta estandarizando la puntuación bruta de cada uno de los dominios cognitivos a una puntuación z y tomando luego la media de las puntuaciones z de los 4 tests cognitivos. En todos los tests, una puntuación más alta indica una mejor capacidad cognitiva.

**EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES.** Los posibles factores de confusión en la situación inicial se seleccionaron en función de las asociaciones conocidas con los resulta-

dos neurocognitivos y su posible interacción con las estatinas. Estos factores fueron los siguientes: edad, sexo, años de estudios, país, raza/origen étnico, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, antecedentes familiares de demencia, enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, número de medicaciones concomitantes empleadas (para tener en cuenta la repercusión de la polifarmacia en la capacidad cognitiva), empleo de fármacos hipolipemiantes y puntuación de depresión medida con la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (31). Los métodos empleados para la evaluación de las covariables pueden consultarse en el protocolo del estudio ASPREE (32,33).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.** Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados de demencia y de DCL con el uso de estatinas, aplicando un ajuste respecto a las covariables iniciales, las puntuaciones de los tests cognitivos de 4 dominios específicos y la intervención aplicada en el ensayo aleatorizado (ácido acetilsalicílico o placebo). Se verificaron los supuestos de riesgos proporcionales mediante la inclusión de un término de interacción entre el empleo de estatinas y el tiempo en el modelo y con las pruebas de residuos de Schoenfeld. No se halló ninguna violación del supuesto de riesgos proporcionales. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para examinar las asociaciones entre el empleo de estatinas en la situación inicial y los cambios en la función cognitiva combinada (puntuación z combinada) y en los 4 dominios cognitivos específicos. El modelo permitía realizar una comparación de la puntuación cognitiva media y de la pendiente del cambio de la puntuación cognitiva entre los individuos que tomaban estatinas y los que no las tomaban, mediante la inclusión de una variable binaria indicativa del empleo de estatinas, una variable continua para el año de la evaluación cognitiva (0 [inicial], 1, 3, 5, etc.), y una interacción entre el uso de estatinas y el año. Se realizó un ajuste de los posibles factores de confusión (incluidas las covariables iniciales y la intervención del ensayo aleatorizado de ácido acetilsalicílico o placebo) como efectos fijos; se incluyeron la ordenada en el origen y la pendiente específicas de cada participante como efectos aleatorios, para permitir la correlación secuencial entre evaluaciones repetidas de la función cognitiva en un mismo participante y las diferentes tasas de cambio de la función cognitiva en las distintas visitas.

Con objeto de investigar la repercusión de la lipofilia de las estatinas en los efectos neurocognitivos relacionados con estos fármacos, se repitieron los análisis principales para las comparaciones de los participantes tratados con estatinas hidrófilas con los tratados con estatinas lipófilas. Para identificar los factores modificados

del efecto en las asociaciones entre el empleo de estatinas y los resultados, se realizaron análisis por subgrupos según la edad, el sexo, la capacidad cognitiva inicial (puntuación z cognitiva combinada), la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y el tratamiento asignado aleatoriamente en el ensayo de ácido acetilsalicílico o placebo (con objeto de examinar la posible interacción farmacológica entre las estatinas y el ácido acetilsalicílico).

Continúa existiendo una controversia respecto a si los niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) tienen o no un efecto adverso en la función cognitiva (34). Para dar respuesta a esta pregunta, se llevaron a cabo 2 análisis complementarios. En primer lugar, investigamos si había un efecto diferente de las estatinas en participantes con distintos niveles de C-LDL inicial (por cuartiles), y luego determinamos la asociación entre el C-LDL inicial y todos los criterios de valoración del resultado en los individuos tratados con estatinas y en los no tratados, respectivamente.

En los análisis de sensibilidad, volvimos a analizar los datos de tiempo transcurrido hasta el evento con el empleo de 2 enfoques alternativos: Modelos de riesgos competidores de Fine y Gray para tener en cuenta los eventos de riesgos competidores y modelos de regresión de Cox con ponderación inversa de probabilidad del tratamiento para introducir un control respecto al ajuste por factores de confusión. También repetimos los análisis principales con la exclusión de los participantes en los que se inició un tratamiento con estatinas durante el período de seguimiento. No se excluyó a los participantes que interrumpieron de manera transitoria o definitiva el tratamiento durante el seguimiento (11,6%), con objeto de evitar la causalidad inversa.

Todos los valores de p fueron bilaterales. Se aplicó la corrección de Bonferroni para 5 tests de la función cognitiva, de tal manera que se consideró que un valor de  $p < 0,01$  indicaba la significación estadística. Para los análisis de tiempo transcurrido hasta el evento y para las pruebas de interacción, se consideró que un valor de  $p < 0,05$  indicaba la significación estadística para reducir el error de tipo II. Los análisis se realizaron con el programa Stata/SE versión 15.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS INICIALES.** En la **tabla 1** se presentan las características de los participantes y el empleo de estatinas en la situación inicial. De los 18.846 participantes aptos para la inclusión (mediana de edad 74,0 años; rango intercuartílico: 71,6 a 77,7 años; 56,4% de mujeres) que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 4,7 años, 5.898 (31,3%) estaban tomando estatinas en la situación inicial. Los participantes que tomaban

**TABLA 1. Características iniciales de los participantes en el estudio según el uso de estatinas en la situación inicial**

	Total (N = 18.846)	Sin estatinas (n = 12.948 [68,7%])	Con estatinas (n = 5898 [31,3%])	Valor de p
<b>Parámetros demográficos</b>				
Edad, años	74,0 (71,6-77,7)	74,0 (71,6-77,8)	74,0 (71,6-77,5)	0,23
Mujeres	10.622 (56,4)	7032 (54,3)	3590 (60,9)	< 0,001
<b>País</b>				
Australia	16.458 (87,3)	11.384 (87,9)	5074 (86,0)	< 0,001
Estados Unidos	2388 (12,7)	1564 (12,1)	824 (14,0)	
<b>Origen étnico/raza</b>				
Blancos	17.202 (91,3)	11.932 (92,2)	5270 (89,4)	< 0,001
Negros	892 (4,7)	570 (4,4)	322 (5,5)	
Hispanos/Latinos	482 (2,6)	292 (2,3)	190 (3,2)	
Otros	270 (1,4)	154 (1,2)	116 (2,0)	
Estudios ≥ 12 años	10.477 (54,8)	7388 (56,3)	3089 (51,6)	< 0,001
<b>Características clínicas</b>				
<b>Tabaquismo</b>				
Nunca han fumado	10.447 (55,4)	7230 (55,8)	3217 (54,5)	0,25
Exfumadores	7678 (40,7)	5230 (40,4)	2448 (41,5)	
Fumadores actuales	721 (3,8)	488 (3,8)	233 (4,0)	
<b>Consumo de alcohol</b>				
Nunca	3278 (17,4)	2159 (16,7)	1119 (19,0)	< 0,001
Anterior	1121 (6,0)	745 (5,8)	376 (6,4)	
Actual	14.447 (76,7)	10.044 (77,6)	4403 (74,7)	
<b>Categorías de IMC</b>				
Peso insuficiente	356 (1,9)	303 (2,3)	53 (0,9)	< 0,001
Normal	4555 (24,2)	3472 (26,8)	1083 (18,4)	
Sobrepeso	8373 (44,4)	5736 (44,3)	2637 (44,7)	
Obesidad	5562 (29,5)	3437 (26,5)	2125 (36,0)	
Antecedentes familiares de demencia	4727 (25,1)	3325 (25,7)	1402 (23,8)	0,005
<b>Enfermedad renal crónica</b>				
Ninguna	12.858 (68,2)	9066 (70,0)	3792 (64,3)	< 0,001
Sí	4671 (24,8)	2969 (22,9)	1702 (28,9)	
Incierto	1317 (7,0)	913 (7,1)	404 (6,9)	
<b>Diabetes</b>				
Ninguna	16.833 (89,3)	12.121 (93,6)	4712 (79,9)	< 0,001
Sí (con medicación)	1147 (6,1)	366 (2,8)	781 (13,2)	
Si (sin medicación)	866 (4,6)	461 (3,6)	405 (6,9)	
<b>Hipertensión</b>				
Ninguna	4919 (25,8)	3858 (29,4)	1061 (17,7)	< 0,001
Sí (con medicación)	10.036 (52,5)	5959 (45,4)	4077 (68,2)	
Si (sin medicación)	4153 (21,7)	3310 (25,2)	843 (14,1)	
<b>Número de medicaciones concomitantes utilizadas</b>				
0 o 1	6136 (32,1)	4894 (37,3)	1242 (20,7)	< 0,001
2-4	8744 (45,8)	5829 (44,4)	2915 (48,7)	
≥ 5	4234 (22,2)	2404 (18,3)	1830 (30,6)	
Otros fármacos hipolipemiantes	860 (4,5)	483 (3,7)	377 (6,3)	< 0,001
Puntuación de CES-D	3,2 ± 3,3	3,1 ± 3,3	3,3 ± 3,4	0,002

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. Las diferencias de las características iniciales entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas se compararon con pruebas de t de Student para muestras independientes o con la prueba de suma de rango de Wilcoxon para las variables continuas y la prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas. El origen étnico/raza de "otras" incluye los aborígenes australianos/habitantes de islas del estrecho de Torres, nativos estadounidenses, más de una raza, nativos de Hawái/islas del Pacífico y los que no eran hispanos y los que no informaron de su origen étnico/raza. El IMC se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados y se clasificó como peso insuficiente (< 20 kg/m<sup>2</sup>), normal (20 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). La diabetes se definió según lo declarado por el propio participante o una glucosa en ayunas ≥ 126mg/dl o el empleo de cualquier medicación hipoglucemiante en la situación inicial. La enfermedad renal crónica se definió como una filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un cociente de albúmina-creatinina en orina ≥ 3mg/mmol. Los participantes para los que no se disponía de los valores para definir la enfermedad renal crónica fueron asignados a la categoría de "incierto". La hipertensión se definió como una presión arterial de > 140/90 mm Hg o el empleo de cualquier medicación reductora de la presión arterial en la situación inicial. El número de medicaciones concomitantes utilizadas se definió como el número de medicaciones de prescripción concomitantes tomadas por los participantes en la situación inicial (no se tuvieron en cuenta las estatinas).

CES-D = Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale; IMC = índice de masa corporal.

estatinas era más probable que fueran mujeres, que tuvieran un nivel medio de estudio más bajo y presentaran una puntuación más alta de la escala *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, que tomaran más medicamentos en la situación inicial y que mostraran una prevalencia superior de obesidad, enfermedad renal crónica, diabetes e hipertensión. Era, en cambio, menos probable que fueran blancos, consumidores actuales de alcohol o que tuvieran antecedentes familiares de demencia.

**USO DE ESTATINAS Y DEMENCIA DE NUEVA APARICIÓN.** Durante un total de 85.557 personas-año de seguimiento, se registraron 566 casos incidentes de demencia (EA probable, n = 235; formas mixtas, n = 331). En comparación con la ausencia de empleo de estatinas, el tratamiento con estos fármacos no se asoció al riesgo de demencia de cualquier causa (HR: 1,16; IC del 95%: 0,97 a 1,40; p = 0,11), EA probable (HR: 1,33; IC del 95%: 1,00 a 1,77; p = 0,05) o formas mixtas de demencia (HR: 1,06; IC del 95%: 0,82 a 1,35; p = 0,67) (tabla 2).

**USO DE ESTATINAS Y DCL.** Hubo un total de 380 casos incidentes de DCL (DCL compatible con una EA, n = 84; otros DCL, n = 296). En comparación con la ausencia de empleo de estatinas, el tratamiento con estos fármacos no se asoció al riesgo de DCL (HR: 0,97; IC del 95%: 0,77 a 1,22; p = 0,81), DCL compatible con una EA (HR: 1,44; IC del 95%: 0,90 a 2,29; p = 0,13) u otros DCL (HR: 0,86; IC del 95%: 0,66 a 1,12; p = 0,26) (tabla 3).

**USO DE ESTATINAS Y CAMBIO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA A LO LARGO DEL TIEMPO.** En la situación inicial, los participantes tratados con estatinas mostraron unas puntuaciones significativamente inferiores de la capacidad cognitiva global (medida con la 3MS), la memoria episódica (*Hopkins Verbal Learning Test-Revised* para el recuerdo tardío) y la capacidad cognitiva combinada, en comparación con los no tratados con estatinas. A lo largo del período de seguimiento, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la capacidad cognitiva combinada ni en ninguno de los dominios cognitivos evaluados entre los 2 grupos (p > 0,01 en todos los casos) (tabla 4).

**CAMBIO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y DEMENCIA CON EL USO DE ESTATINAS HIDRÓFILAS EN COMPARACIÓN CON LAS LIPÓFILAS.** No se observaron diferencias significativas en ninguno de los resultados de interés entre los participantes que tomaban estatinas hidrófilas y los que tomaban estatinas lipófilas (tablas 2, 3 y 4).

**MODIFICADORES DEL EFECTO EN LAS ASOCIACIONES DEL EMPLEO DE ESTATINAS CON LA FUNCIÓN COGNITIVA Y LA DEMENCIA.** Observamos efectos de interacción entre la capacidad cognitiva inicial y el tratamiento de estatinas para todos los resultados relativos a la demencia (p para la interacción < 0,05 en todos los casos). Con objeto de visualizar el efecto modificador,

**TABLA 2.** Riesgo de demencia de nueva aparición y sus subclasificaciones entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas

	Demencia			Demencia, probable enfermedad de Alzheimer			Demencia, formas mixtas		
	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p
Sin estatinas	382/12.948 (6,48)	Referencia	0,11	156/12.948 (2,65)	Referencia	0,05	226/12.948 (3,84)	Referencia	0,67
Con estatinas	184/5898 (6,91)	1,16 (0,97-1,40)		79/5898 (2,97)	1,33 (1,00-1,77)		105/5898 (3,94)	1,06 (0,82-1,35)	
Estatina lipófila	132/4051 (7,14)	Referencia	0,75	57/4051 (3,08)	Referencia	0,75	75/4051 (4,06)	Referencia	0,84
Estatina hidrófila	51/1842 (6,27)	0,95 (0,68-1,32)		22/1842 (2,71)	0,92 (0,56-1,53)		29/1842 (3,57)	0,95 (0,62-1,48)	

\* Tasa de eventos por 1000 personas-año. † Se realizó un ajuste para todas las covariables iniciales enumeradas en la tabla 1, para las puntuaciones de 4 tests cognitivos específicos y para el tratamiento asignado aleatoriamente (ácido acetilsalicílico o placebo) en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*).

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

**TABLA 3.** Riesgo de DCL y sus subclasificaciones entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas

	DCL			DCL compatible con enfermedad de Alzheimer			Otros DCL		
	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p
Sin estatinas	262/12.948 (4,48)	Referencia	0,81	51/12.948 (0,87)	Referencia	0,13	211/12.948 (3,60)	Referencia	0,26
Con estatinas	118/5.898 (4,47)	0,97 (0,77-1,22)		33/5898 (1,24)	1,44 (0,90-2,29)		85/5898 (3,21)	0,86 (0,66-1,12)	
Estatina lipófila	82/4051 (4,47)	Referencia	0,72	25/4051 (1,36)	Referencia	0,38	57/4,051 (3,10)	Referencia	0,40
Estatina hidrófila	36/1842 (4,47)	1,07 (0,72-1,61)		8/1842 (0,99)	0,69 (0,30-1,58)		28/1842 (3,47)	1,22 (0,77-1,94)	

\* Tasa de eventos por 1000 personas-año. † Se realizó un ajuste para todas las covariables iniciales enumeradas en la tabla 1, para las puntuaciones de 4 tests cognitivos específicos y para el tratamiento asignado aleatoriamente (ácido acetilsalicílico o placebo) en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*).

DCL = deterioro cognitivo leve; otras abreviaturas como en la tabla 2.

**TABLA 4. Cambios de la capacidad cognitiva combinada y de dominios específicos a lo largo del tiempo entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas**

	Situación inicial			Cambio de la función cognitiva a lo largo del tiempo		
	$\beta^*$	EE	Valor de p†	$\beta^\ddagger$	EE	Valor de p†
<b>Tratados con estatinas frente a no tratados con estatinas</b>						
3MS (función global)	-0,303	0,067	< 0,001	0,006	0,021	0,79
SDMT (velocidad psicomotriz)	0,053	0,142	0,71	0,033	0,028	0,24
COWAT (lenguaje, función ejecutiva)	-0,050	0,069	0,47	0,020	0,017	0,22
HVLT-R recuerdo tardío (memoria episódica)	-0,166	0,043	< 0,001	-0,005	0,010	0,62
Puntuación z combinada	-0,033	0,010	0,001	0,003	0,002	0,13
<b>Estatinas hidrófilas frente a estatinas lipófilas</b>						
3MS (función global)	-0,095	0,118	0,42	-0,001	0,041	0,98
SDMT (velocidad psicomotriz)	-0,159	0,248	0,52	-0,009	0,052	0,86
COWAT (lenguaje, función ejecutiva)	-0,222	0,119	0,06	-0,005	0,030	0,87
HVLT-R recuerdo tardío (memoria episódica)	-0,063	0,073	0,39	0,030	0,019	0,12
Puntuación z combinada	-0,024	0,018	0,18	0,000	0,003	0,97

Los datos se ajustaron con el empleo de modelos mixtos lineales para investigar los cambios de las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estos fármacos. El año de evaluación de la capacidad cognitiva (año 0 indica situación inicial) se trató como una variable continua indicativa del tiempo. Los modelos se elaboraron introduciendo el uso de estatinas en la situación inicial, el año, la interacción de estatinas  $\times$  año, las covariables iniciales (variables enumeradas en la **tabla 1** más el tratamiento asignado aleatoriamente en el estudio [ácido acetilsalicílico o placebo]), ordenada en el origen aleatoria y pendiente aleatoria respecto al tiempo.\* El coeficiente ( $\beta$ ) del efecto principal de las estatinas se interpretó como la diferencia de puntuaciones cognitivas entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas en la situación inicial. † El criterio de significación fue un valor de  $p < 0,01$  basándose en la corrección de Bonferroni. ‡ El coeficiente ( $\beta$ ) de la interacción de estatina  $\times$  año se interpretó como la diferencia media en la tasa anual de cambio de las puntuaciones de la función cognitiva entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas.

3MS = Modified Mini-Mental State Examination; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; EE = error estándar; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; SDMT = Symbol Digit Modalities Test.

calculamos los valores de HR para la demencia y sus subclasificaciones para el uso de estatinas por separado, en los subgrupos de participantes estratificados según el cuartil de su puntuación z cognitiva combinada inicial. Los datos indican que los valores de HR de cada criterio de valoración se reducían de manera escalonada en los cuartiles crecientes sucesivos (**ilustración central**).

Se observó también una modificación del efecto similar según la capacidad cognitiva combinada inicial para la asociación entre el empleo de estatinas y el cambio de la memoria episódica ( $p$  para la interacción = 0,02). Para visualizar el efecto modificador, se elaboró la **figura 1** que ilustra la trayectoria ajustada a lo largo del tiempo de los cambios de la capacidad cognitiva combinada y de cada uno de los dominios cognitivos en los participantes tratados y no tratados con estatinas, según las puntuaciones cognitivas combinadas iniciales dicotomizadas con el empleo de la mediana. No se observaron otros efectos de interacción entre el empleo de estatinas y los factores seleccionados (**tablas 1 a 3 del suplemento**).

**C-LDL, CAPACIDAD COGNITIVA Y DEMENCIA.** Las asociaciones entre el empleo de estatinas y los resultados evaluados no mostraron diferencias significativas entre los diversos cuartiles del C-LDL inicial (**tablas 4 a 6 del suplemento**). En comparación con el cuartil de C-LDL más bajo, los cuartiles superiores del C-LDL no se asociaron a un riesgo superior ni inferior para ninguno de los criterios de valoración (**tablas 7 y 8 del suplemento**).

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.** Con el empleo de los modelos de riesgos competidores de Fine y Gray o de los

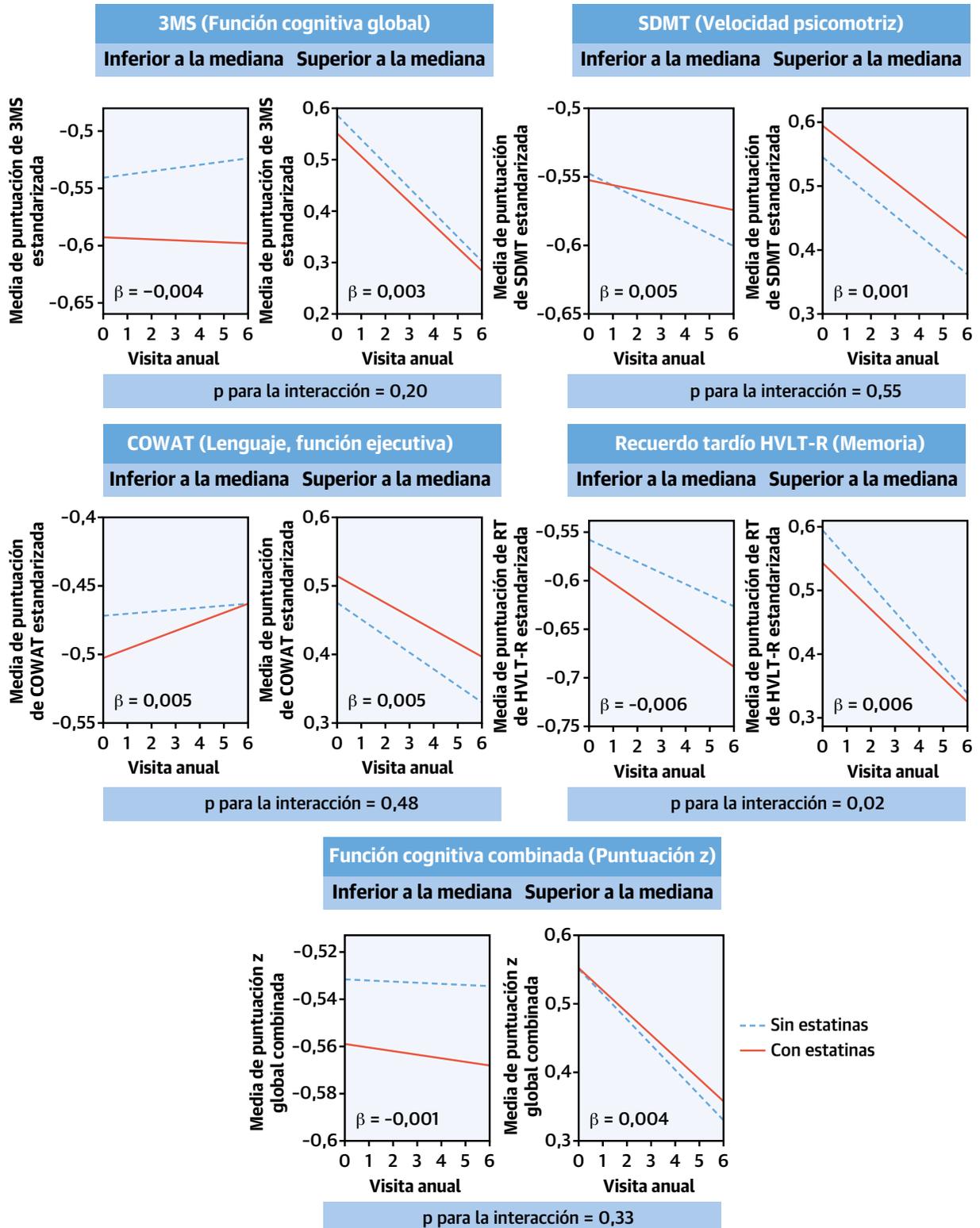
modelos de regresión de Cox con ponderación inversa de probabilidad del tratamiento para analizar los datos de tiempo transcurrido hasta el evento, se obtuvieron resultados coherentes con los de nuestros análisis principales (**tablas 9 y 10 del suplemento**). Hubo un 13,2% de participantes no tratados con estatinas en la situación inicial (1708 de 12.948) que comenzaron un tratamiento con estatinas durante el período de seguimiento. Con la exclusión de estos participantes de la cohorte del estudio, se obtuvieron unos resultados similares a los de nuestros análisis principales (**tablas 11 a 13 del suplemento**).

## DISCUSIÓN

En este estudio de observación *post hoc* se incluyeron los datos de 18.446 participantes en el estudio ASPREE de edad  $\geq 65$  años que no tenían antecedentes previos de eventos de ECV, demencia o discapacidad física importante, y que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 4,7 años. En comparación con la ausencia de uso de estatinas, el empleo de estos fármacos en la situación inicial no se asoció con la demencia de nueva aparición ni con el DCL y sus subclasificaciones; tampoco hubo una asociación entre el empleo de estatinas y los cambios a lo largo del tiempo en la capacidad cognitiva combinada o de sus componentes, incluidas la capacidad cognitiva global, la memoria episódica, el lenguaje y la función ejecutiva, y la velocidad psicomotriz. Estos resultados no mostraron diferencias en función de la lipofilia de las estatinas empleadas. Sin embargo, las asociaciones del uso de estatinas con los resultados de demencia y con el



**FIGURA 1.** Empleo de estatinas y cambios en la puntuación cognitiva combinada y de dominios específicos



cambio de la memoria fueron diferentes en los participantes con distintos niveles de capacidad cognitiva combinada en la situación inicial, de tal manera que el riesgo de los resultados evaluados con el uso de estatinas aumentaba a medida que disminuía el nivel inicial de capacidad cognitiva. No se observó ninguna modificación del efecto en función de la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo y la asignación aleatorizada del tratamiento con ácido acetilsalicílico o placebo en el estudio ASPREE.

Con la prescripción creciente de estatinas a las personas de edad avanzada, se ha generado un interés creciente por sus efectos a largo plazo en el riesgo de deterioro cognitivo y de demencia. Todo efecto neurocognitivo de las estatinas podría modificar el beneficio neto de estos fármacos en las personas de edad avanzada, en especial las que tienen una función cognitiva baja en la situación inicial. Los estudios previos en los que se han investigado los resultados neurocognitivos asociados al empleo de estatinas han producido resultados poco uniformes (9,10,35-37). Las principales limitaciones de estos estudios son su diseño transversal, la medición puntual de la capacidad cognitiva y la medición de un solo dominio cognitivo, la falta de validación de los resultados de trastornos neurocognitivos principales y la corta duración del seguimiento, que fue insuficiente para captar los eventos ocurridos a largo plazo. Además, en muchos de los estudios se extraen conclusiones a partir de la población general, que no pueden extrapolarse a la población de edad avanzada, en la que el riesgo de una demencia de nueva aparición se dobla cada 10 años a partir de la edad de 65 años (38). Es muy probable que los adultos más jóvenes sean mucho menos vulnerables a los posibles efectos neurotóxicos de medicamentos como las estatinas. Con el empleo de datos de capacidad cognitiva obtenidos de forma sistemática en diversos puntos temporales en todos los participantes de una amplia cohorte contemporánea y bien caracterizada de participantes no hospitalizados, el presente estudio se suma a la investigación previa al sugerir que el empleo de estatinas en la situación inicial no se asoció a una posterior incidencia de demencia ni de deterioro cognitivo a largo plazo en las personas de edad avanzada. La fiabilidad de los resultados del estudio está respaldada por las evaluaciones cognitivas detalladas y repetidas a lo largo del tiempo, la

validación de los casos de demencia incidente por un comité de criterios de valoración y los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad que fueron coherentes con los de los análisis principales del estudio.

Nuestros resultados principales respecto a los efectos neurocognitivos globales asociados a las estatinas son coherentes con los de múltiples estudios previos (8-10,17,39-42). En un metanálisis de 25 ensayos aleatorizados con un total de 46.836 pacientes de 20 a 86 años de edad no se registró ningún efecto de las estatinas en ninguno de los dominios cognitivos evaluados (función global, atención, función ejecutiva, memoria, velocidad de procesamiento y memoria operativa) en participantes que tenían inicialmente una función cognitiva normal (10). Un análisis Cochrane en el que se agruparon los datos de 2 ensayos aleatorizados (PROSPER [*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*] y HPS [*Heart Protection Study*]) con un total de 26.340 participantes se indicó que las estatinas no redujeron el riesgo de demencia incidente en comparación con el placebo (9). Un reciente estudio de cohorte de personas ancianas no hospitalizadas observó que el uso de estatinas no se asoció con cambios de la memoria, la capacidad cognitiva global ni la estructura cerebral a lo largo de 6 años (17).

En los análisis complementarios, nuestros datos mostraron también asociaciones de riesgo similares entre las estatinas y los resultados evaluados en el estudio en los distintos subgrupos estratificados según el cuartil del C-LDL inicial, y también efectos similares del C-LDL en los distintos cuartiles de C-LDL inicial en los participantes tratados con estatinas y en los no tratados con estos fármacos. Estos datos fueron coherentes con los resultados del ensayo EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects*) (34). A lo largo de 19 meses, el cambio de la función cognitiva en los distintos subgrupos de participantes estratificados según el valor más bajo de C-LDL alcanzado fue similar en los grupos de intervención con una estatina más evolocumab o con una estatina en monoterapia.

Teniendo en cuenta que los efectos neurocognitivos de las estatinas pueden producirse a través de la lipofilia de los fármacos y diferir en participantes con distintas características (12,14-17,43), hemos realizado varios análisis secundarios. En la comparación de la incidencia

#### FIGURA 1. Continuación

La figura muestra la trayectoria ajustada de los cambios de las puntuaciones de la función cognitiva combinada y de cada dominio específico en los participantes tratados con estatinas (línea continua roja) en comparación con los no tratados con estatinas (línea continua azul), con estratificación según la mediana de la puntuación  $z$  de la función cognitiva combinada en la situación inicial. Para permitir la realización de comparaciones directas de los diversos tests cognitivos, estandarizamos las puntuaciones brutas del test cognitivo para obtener las puntuaciones  $z$ .  $\beta$  es el coeficiente de la interacción entre estatinas y año, e indica la diferencia media entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas en el cambio de las puntuaciones de dominios cognitivos específicos, en los grupos de participantes situados por debajo y por encima de la mediana, por separado. El valor de  $p$  para la interacción corresponde al efecto de interacción del empleo de estatinas en la situación inicial y la puntuación  $z$  de función cognitiva combinada inicial (tratada como variable continua) en el cambio de un determinado dominio cognitivo. 3MS = *Modified Mini-Mental State Examination*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; HVL-R = *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*; SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*.

de eventos observada en los participantes tratados con estatinas hidrófilas frente a los tratados con estatinas lipófilas, observamos que la lipofilia de la estatina no desempeña ningún papel en la asociación con ninguno de los resultados cognitivos evaluados. Este resultado es coherente con los obtenidos en algunos otros estudios (7,12). Dado que en este estudio no se registró la dosis de las estatinas, es posible que este resultado deba ser validado por una mayor investigación en el futuro.

También observamos que la capacidad cognitiva de los participantes en la situación inicial modificaba la asociación entre las estatinas y la demencia, en el sentido de que esta asociación pasaba de positiva a nula al pasar de los cuartiles de función cognitiva más bajos a los más altos. Los resultados de las subclasificaciones de la demencia sugieren también que el aumento del riesgo de demencia con el empleo de estatinas observado en los participantes con una función cognitiva inicial más baja era atribuible principalmente al aumento del riesgo de la EA. En consonancia con esta observación, esta modificación del efecto se observó también para la asociación entre el empleo de estatinas y el cambio de la memoria episódica que se ha considerado tradicionalmente una manifestación fundamental de la EA. Es posible que el aumento del riesgo de demencia observado con el empleo de estatinas en el cuartil más bajo de función cognitiva reflejara una causalidad inversa o un sesgo de indicación por el que a los participantes con una menor capacidad cognitiva se les habían prescrito estatinas con la esperanza de prevenir un deterioro del componente vascular de la demencia. También es posible que los participantes con una función cognitiva inferior pudieran haber iniciado su tratamiento con estatinas demasiado tarde para obtener alguna mejora funcional medible, y que, de hecho, si la enfermedad está ya presente, la estatina pueda acentuarla aún más. En cambio, en los subgrupos de los cuartiles de capacidad cognitiva superiores, en los que fue menos probable que la función cognitiva se viera afectada, el efecto nulo observado de las estatinas podría ser consecuencia de los efectos beneficiosos de estos fármacos en los infartos cerebrovasculares y la enfermedad microvascular, de tal manera que ello compensara o neutralizara sus efectos neurotóxicos. Estos resultados sugieren que es posible que la conclusión general sobre los efectos neurocognitivos relacionados con las estatinas en poblaciones de edad avanzada no sea generalizable a determinados grupos de pacientes.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Como todos los estudios de observación, este estudio puede tener un sesgo por factores de confusión residuales, además del posible sesgo de indicación antes descrito. No obtuvimos datos sobre la duración del uso previo de las estatinas. En el estudio ASPREE no se registró la dosis de las estatinas, y

ello hace que no puedan explorarse de forma completa sus efectos. En los análisis no se introdujo un ajuste respecto a los genotipos de la apolipoproteína E, ya que en una proporción significativa (aproximadamente un 35%) de los participantes no se dispuso de esta información. Los análisis de subgrupos pueden generar un poder estadístico tan solo modesto para detectar asociaciones, así como las posibles interacciones entre el uso de estatinas y las variables de estratificación. Dado que en todos los participantes en el estudio ASPREE se estableció la inexistencia de demencia en el momento de la inclusión en el estudio, nuestros datos no permiten extraer conclusiones respecto a si las estatinas empeoran la función cognitiva o los síntomas de demencia en esos pacientes. Por último, dado que los participantes en el estudio ASPREE habían sido muy seleccionados, con pocas comorbilidades, intolerancias a medicamentos y con una menor fragilidad y uso de menos fármacos concomitante, en comparación con las personas de edad avanzada de la población general, es posible que los resultados de nuestro estudio no sean generalizables a poblaciones ancianas más amplias y no seleccionadas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, serán necesarios futuros ensayos clínicos que aporten una evidencia más robusta. Actualmente se están realizando dos ensayos aleatorizados de las estatinas en prevención primaria en poblaciones de edad avanzada, que incluyen la demencia como una de las variables de valoración y tiene el poder estadístico necesario para poder extraer conclusiones sólidas respecto a todo posible efecto de estos fármacos: el ensayo australiano STAREE (*Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) (44) y el ensayo estadounidense PREVENTABLE (*Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults*) (45).

## CONCLUSIONES

En los adultos de edad  $\geq 65$  años, el uso de estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en dominios de capacidad cognitiva específicos o la combinación de estos. Estos resultados no mostraron diferencias en función de la lipofilia de las estatinas, mientras que la función cognitiva inicial sí evidenció un efecto modificador de las asociaciones de las estatinas con los resultados de demencia y con el cambio en la memoria. Los resultados del estudio deben interpretarse con precaución dado el carácter observacional de la investigación realizada, y deberán ser confirmados mediante ensayos clínicos aleatorizados diseñados para explorar los efectos neurocognitivos de las estatinas en poblaciones de edad avanzada.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias a los participantes en el estudio ASPREE que dedicaron su va-

liso tiempo a participar en el ensayo, a los médicos generales involucrados, a las organizaciones que lo respaldaron, al grupo de investigadores del ASPREE y a todos los miembros del equipo del estudio ASPREE.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo ASPREE fue financiado por una subvención (U01AG029824) del National Institute on Aging y el National Cancer Institute de los National Institutes of Health, por subvenciones (334047 y 1127060) del National Health and Medical Research Council of Australia, y por la Monash University y la Victorian Cancer Agency. El Dr. Tonkin ha recibido apoyo para investigación u honorarios de Merck, Pfizer y Amgen; ha recibido financiación de Bayer para materiales empleados en el ensayo ASPREE; y ha recibido apoyo de subvención del National Health and Medical Research Council (NHMRC) para el ensayo STAREE. La Dra. Zoungas ha recibido financiación de investigación del NHMRC y de la Australian Heart Foundation como investigadora principal del ensayo STAREE; y ha recibido pagos a su centro (Monash University) de Eli Lilly Australia, Boehringer-Ingelheim, Merck Sharp & Dohme Australia, AstraZeneca, Novo Nordisk, Sanofi y Servier por labores de consultoría sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Nelson ha recibido honorarios de Sanofi y Amgen; ha recibido apoyo de Bayer para materiales del estudio ASPREE; y ha recibido subvenciones del NHMRC para el estudio STAREE. El Dr. Reid cuenta con financiación a través de una Beca de Investigación Principal del NHMRC. El Dr. Shah es miembro no remunerado del consejo de directores de la Alzheimer's Association, Capítulo de Illinois; recibe apoyo para investigación para su centro, el Rush University Medical Center, por su actuación como investigador principal de centro o subinvestigador de centro en ensayos clínicos iniciados por la industria y estudios de investigación de la EA

patrocinados por Amylyx Pharmaceuticals, Eli Lilly, Genentech, Lundbeck, Merck, Navidea Biopharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals, Roche Holdings y Takeda Development Center Americas; y forma parte del comité de dirección del ensayo clínico PREVENTABLE. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Zhen Zhou, Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, 17 Liverpool Street, Hobart, TAS 7000, Australia. Correo electrónico: zhen.zhou@utas.edu.au.

## PERSPECTIVAS

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

En los adultos de edad > 65 años, el tratamiento con estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en la capacidad funcional y en dominios de capacidad cognitiva específicos.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios ensayos aleatorizados para esclarecer los efectos neurológicos del tratamiento con estatinas en las poblaciones de edad avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. 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.
- Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019;92:e1435-46.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA consumer health information: FDA expands advice on statin risks. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>. Accessed April 6, 2021.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-18.
- Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:39-51.
- Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:345-58.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008;70:1795-802.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD003160.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348-58.
- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener* 2018;7:5.
- Sinyavskaya L, Gauthier S, Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S, Brassard P. Comparative effect of statins on the risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2018;90:e179-87.
- Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs* 2014;28:411-9.
- Alsehli AM, Olivo G, Clemensson LE, Williams MJ, Schiöth HB. The cognitive effects of statins are modified by age. *Sci Rep* 2020;10:6187.
- Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017;74:225-32.
- Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-8.
- Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of statins on memory, cognition, and brain volume in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2554-68.
- Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:533-41.
- Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin use and adverse effects among adults > 75 years of age: insights from the Patient and Provider

- Assessment of Lipid Management (PALM) registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008546.
20. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
21. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
22. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508.
23. Ryan J, Woods RL, Britt C, et al. Normative performance of healthy older individuals on the Modified Mini-Mental State (3MS) examination according to ethno-racial group, gender, age, and education level. *Clin Neuropsychol* 2019;33:779-97.
24. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an up-date. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
25. Gmitrowicz A, Kucharska A. [Developmental disorders in the fourth edition of the American classification: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV—optional book)]. *Psychiatr Pol* 1994;28:509-21.
26. Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology* 2020;95:e320-31.
27. Jack CR Jr., Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7: 257-62.
28. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
29. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239-41.
30. Abeare CA, Hurtubise JL, Cutler L, et al. Introducing a forced choice recognition trial to the Hopkins Verbal Learning Test-Revised. *Clin Neuropsychol*. In press.
31. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Measurement* 1977;1:385-401.
32. ASPREE Protocol Version 9. Available at: [https://aspree.org/usa/wp-content/uploads/sites/3/2014/04/ASPREE-Protocol-Version-9\\_-Nov2014\\_FINAL.pdf](https://aspree.org/usa/wp-content/uploads/sites/3/2014/04/ASPREE-Protocol-Version-9_-Nov2014_FINAL.pdf). Accessed April 6, 2021.
33. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1624-9.
34. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-43.
35. Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between use of statin and risk of dementia: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology* 2020;54:214-26.
36. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:817-24.
37. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005;65:1388-94.
38. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS, et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. *Arch Neurol* 2003;60:185-9.
39. Adhikari A, Tripathy S, Chuzi S, Peterson J, Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol* 2021;15:22-32.e12.
40. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62: 1047-51.
41. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217-24.
42. Winblad P, Jelic V, Kershaw P, Amatniek J. Effects of statins on cognitive function in patients with Alzheimer's disease in galantamine clinical trials. *Drugs Aging* 2007;24: 57-61.
43. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21: 436-44.
44. Lazris A, Roth AR. Overuse of statins in older adults. *Am Fam Physician* 2019;100:742-3.
45. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.

---

**PALABRAS CLAVE** edad avanzada, función cognitiva, demencia, inhibidores de hidroximetilglutaril CoA reductasa, estatinas

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

# Estatinas y demencia: ¿mucho ruido y pocas nueces?

Manuel  
Martínez-Sellés

Manuel Martínez-Sellés MD, PhD

“Que todos los acusadores entiendan que sus cargos no serán preferidos a menos que puedan ser probados por testigos probos o por documentos concluyentes, o evidencias circunstanciales que equivalgan a pruebas indubitadas y claras como el día”

Libro IV, Cláusula 25 del Código de Justiniano d.C.

La presunción de inocencia, principio que establece la inocencia como regla, parece no haberse aplicado en el caso de la posible relación estatinas-demencia. Sin ningún estudio sólido que muestre dicha asociación se ha generado una preocupación injustificada respecto a un posible efecto deletéreo de estos fármacos hipolipemiantes en la función cognitiva. Es más, incluso se ha llegado a afirmar que esto era un efecto específico de las estatinas lipofílicas. Sin embargo, la cruda realidad es que la mayoría de los estudios realizados para estudiar una posible asociación positiva o negativa de las estatinas con la función cognitiva tenían un diseño poco adecuado para detectarla. Las principales limitaciones de estos estudios han sido tamaños de muestras pequeños, plazos de seguimientos cortos, poblaciones de edad relativamente joven o una combinación de los anteriores. Además, la agrupación de estos datos en metaanálisis no ha conseguido mostrar una asociación negativa (1-3) y el uso de grandes bases nacionales con centenares de miles de pacientes incluso sugiere un efecto beneficioso (4,5) que podría ser dosis-dependiente (6) y particularmente llamativo en el caso de la demencia vascular (7).

Por todo ello el estudio de Zhou et al (8) es especialmente oportuno y, en mi opinión, viene a reafirmar un mensaje de tranquilidad para todos aquellos clínicos que prescribimos estatinas con mucha frecuencia. Los autores analizan el efecto neurocognitivo de las estatinas en 18,846 participantes de 65 ó más años de edad seguidos durante 4.7 años. Creo que el estudio tiene cuatro fortalezas importantes: el alto número de participantes, la edad

media relativamente elevada (74 años), un seguimiento de casi 5 años y una detección protocolizada y sistemática del deterioro cognitivo. Su gran limitación es que la administración, o no, de estatinas no fue aleatorizada. El principal resultado de este estudio es que el uso de estatinas frente a la no utilización de estos fármacos no se asoció ni con demencia, ni con deterioro cognitivo leve, ni con cambios en las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo. También es importante destacar que no se encontraron diferencias en los resultados entre los pacientes tratados con estatinas hidrofílicas y aquellos que recibieron lipofílicas.

Tengo pocas dudas de que estos hallazgos se confirmarán en los ensayos aleatorios en curso (9,10). Mientras esperamos a esos resultados ¿se podrían agarrar a algún resultado del estudio de Zhou los pocos creyentes que sigan preocupados por una posible relación estatinas-deterioro cognitivo? Mirando las varias comparaciones que realizan los autores, solo muestra una tendencia hacia una asociación, la de estatinas-enfermedad de Alzheimer (hazard ratio ajustado 1,33; intervalo de confianza al 95% 1,00-1,77). ¿Debe de ser esto un motivo de preocupación? Sinceramente no lo creo. De hecho, estudios recientes han sugerido lo contrario, un efecto protector de las estatinas frente al desarrollo de enfermedad de Alzheimer (11), particularmente fuerte en poblaciones de bajo riesgo (12), que parece tener una justificación fisiopatológica al reducir las estatinas los depósitos de beta-amiloide (13-16).

En definitiva, las estatinas son un estándar seguro y eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Los datos de los que disponemos no muestran una clara asociación de las estatinas con el riesgo de demencia y, si acaso, la balanza se inclina a que, en el caso de existir una asociación, esta sea beneficiosa.

No nos engañemos, el gran problema con las estatinas es su infrautilización (17), particularmente llamativa en los ancianos con patología cardiovascular (18). Esta infrautilización probablemente sea debida a una discrimi-

nación por edad, ageismo/etarismo tanto en prevención secundaria (19,20) como en prevención primaria en sujetos de alto riesgo (21). No prescribir estatinas cuando están indicadas en los ancianos puede tener graves consecuencias debido a la gran frecuencia de eventos cardio-

vasculares en pacientes de edad avanzada que con patología cardiovascular previa o que tienen un riesgo muy elevado de tenerla.

“In dubio pro reo”, no condenemos a las estatinas ni a nuestros pacientes a no recibirlas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adhikari A, Tripathy S, Chuzi S, Peterson J, Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: A systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol*. 2021;15:22-32.e12.
2. Ying H, Wang J, Shen Z, Wang M, Zhou B. Impact of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering medicines on cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:153-166.
3. Kyriakos G, Quiles-Sánchez LV, Diamantis E, Farmaki P, Garmpis N, Damaskos C, Savvanis S, Patsouras A, Stelianidi A, Voutyritsa E, Georgakopoulou VE, Garmpi A. Lipid-lowering Drugs and Neurocognitive Function: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34:3109-3114.
4. Kim MY, Jung M, Noh Y, Shin S, Hong CH, Lee S, Jung YS. Impact of statin use on dementia incidence in elderly men and women with ischemic heart disease. *Biomedicines*. 2020;8:30.
5. Lee JW, Choi EA, Kim YS, Kim Y, You HS, Han YE, Kim HS, Bae YJ, Kim J, Kang HT. Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2020 Dec;288:689-698.
6. Jeong SM, Shin DW, Yoo TG, Cho MH, Jang W, Lee J, Kim S. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationships. *Sci Rep*. 2021;11:15280.
7. Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, Barth S, Kostev K. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels, statin use, and dementia in patients followed in German general practices. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:37-46.
8. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, McNeil JJ, Reid CM, Curtis AJ, Wolfe R, Wrigglesworth J, Shah RC, Storey E, Murray A, Orchard SG, Nelson MR; ASPREE Investigator Group. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3145-3156.
9. ClinicalTrials.gov. A clinical trial of Statin therapy for reducing events in the elderly (STAREE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123> (accessed Sep 11, 2021).
10. O'Neill D, Stone NJ, Forman DE. Primary prevention statins in older adults: personalized care for a heterogeneous population. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:467-473.
11. Barthold D, Joyce G, Diaz Brinton R, Wharton W, Kehoe PG, Zissimopoulos J. Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229541.
12. Kim JH, Lee HS, Wee JH, Kim YH, Min CY, Yoo DM, Choi HG. Association between Previous Statin Use and Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Brain Sci*. 2021;11:396.
13. Zheng L, Cai Y, Qiu B, Lan L, Lin J, Fan Y. Rosuvastatin improves cognitive function of chronic hypertensive rats by attenuating white matter lesions and beta-amyloid deposits. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4864017.
14. Rahman SO, Hussain S, Alzahrani A, Akhtar M, Najmi AK. Effect of statins on amyloidosis in the rodent models of Alzheimer's disease: Evidence from the preclinical meta-analysis. *Brain Res*. 2020;1749:147115.
15. Dehnavi S, Kiani A, Sadeghi M, Biregani AF, Banach M, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Targeting AMPK by Statins: A Potential Therapeutic Approach. *Drugs*. 2021;81:923-933.
16. Langness VF, van der Kant R, Das U, Wang L, Chaves RDS, Goldstein LSB. Cholesterol-lowering drugs reduce APP processing to A $\beta$  by inducing APP dimerization. *Mol Biol Cell*. 2021 Feb 1;32:247-259.
17. Gamboa CM, Safford MM, Levitan EB, Mann DM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Rosenson R, Farkouh M, Muntner P. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am J Med Sci*. 2014;348:108-14.
18. Viscogliosi G, Donfrancesco C, Lo Noce C, Vanuzzo D, Carle F, Giampaoli S, Palmieri L. Prevalence and Correlates of Statin Underuse for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults 65-79 Years of Age: The Italian Health Examination Survey 2008-2012. *Rejuvenation Res*. 2020;23:394-400.
19. Gnani R, Migliardi A, Demaria M, Petrelli A, Caprioglio A, Costa G. Statins prescribing for the secondary prevention of ischaemic heart disease in Torino, Italy. A case of ageism and social inequalities. *Eur J Public Health*. 2007;17:492-6.
20. Jacobson TA. Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia: a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf*. 2006;29:421-48.
21. Sarraju A, Spencer-Bonilla G, Chung S, Gomez S, Li J, Heidenreich P, Palaniappan L, Rodriguez F. Statin use in older adults for primary cardiovascular disease prevention across a spectrum of cardiovascular risk. *J Gen Intern Med*. 2021 Sep 10. doi: 10.1007/s11606-021-07107-7. Epub ahead of print. PMID: 34505981.

## PRESENTE Y FUTURO

### REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

# Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección



## Revisión JACC Tema de la semana

Carolyn S.P. Lam, PhD, MBBS,<sup>a,b</sup> Scott D. Solomon, MD<sup>c</sup>

### RESUMEN

La reciente ampliación de la indicación de sacubitrilo/valsartán por parte de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos introduce una posible nueva taxonomía para la insuficiencia cardiaca, que no hace referencia a la fracción de eyección "preservada" sino que considera la fracción de eyección "inferior a la normal" como la que tiene una mayor probabilidad de obtener un beneficio. En esta revisión se resume la evolución de la nomenclatura de la insuficiencia cardiaca y se examina la evidencia que indica que los pacientes con una fracción de eyección "de la parte intermedia del rango" pueden obtener un beneficio del bloqueo neurohormonal similar al que se observa en los pacientes con una reducción más importante de la fracción de eyección (< 40%). Además, se han observado diferencias notables entre los sexos, de tal manera que el beneficio del bloqueo neurohormonal parece ampliarse a un rango de valores más altos de la fracción de eyección en las mujeres en comparación con lo que ocurre en los hombres. A la vista de la evidencia que está surgiendo, se propone una modificación de la nomenclatura para definir la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección "reducida" (< 40%), "ligeramente reducida" y "normal" (≥ 55% en los varones, ≥ 60% en las mujeres). Esta nomenclatura apunta que hay que tener en cuenta tratamientos que pueden resultar beneficiosos en el grupo más amplio de pacientes con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida. (J Am Coll Cardiol 2021;77:3217-25) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

Recientemente se han producido hechos remarcables en las publicaciones médicas relativas a la insuficiencia cardiaca (IC). Por primera vez, las sociedades dedicadas a la IC de todo el mundo han acordado una definición universal de la IC como "un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional y confirmada por unas concentraciones elevadas de péptido natriurético y/o signos objetivos de congestión pulmonar o sistémica", junto con una clasificación universal en IC con fracción de eyección (FE) reducida (FE ventricular izquierda [VI] [FEVI]: ≤ 40%), IC con FE ligeramente reducida (ICFE<sub>lr</sub>) (FEVI: 41% a 49%), IC con FE preservada (ICFE<sub>p</sub>) (FEVI: ≥ 50%) e IC con FE recuperada (1).

También por primera vez, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos ha aprobado una ampliación de la indicación del sacubitrilo/valsartán "para reducir el riesgo de muerte de causa cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes adultos con IC crónica", con un beneficio "que se evidencia de la forma más clara en los pacientes con una FEVI inferior a la normal" (2) —una decisión basada en datos de eficacia en todo el espectro de la FEVI en los ensayos PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) y PARAGON-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor With Angio-*



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

<sup>a</sup> National Heart Centre Singapore and Duke–National University of Singapore, Singapur; <sup>b</sup> University Medical Centre Groningen, Groningen, Países Bajos; y el <sup>c</sup> Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de abril de 2021; aceptado el 13 de abril de 2021.

**PUNTOS CLAVE**

- Existe evidencia reciente que sugiere que los pacientes con insuficiencia cardiaca y un valor de fracción de eyección situado en la parte intermedia del rango entre la "reducida" y la "preservada" podrían obtener un beneficio con el bloqueo neurohormonal, igual que ocurre en los pacientes con una fracción de eyección más baja.
- Existen diferencias importantes según el sexo del paciente, de tal manera que las mujeres con insuficiencia cardiaca obtienen un beneficio con el bloqueo neurohormonal a valores de fracción de eyección más altos que los de los varones.
- La evidencia actual apoya redefinir la insuficiencia cardiaca como con "fracción de eyección reducida" como aquella con un valor < 40%, "fracción de eyección ligeramente reducida" y la "fracción de eyección normal" (≥ 55% en los hombres y ≥ 60% en las mujeres).

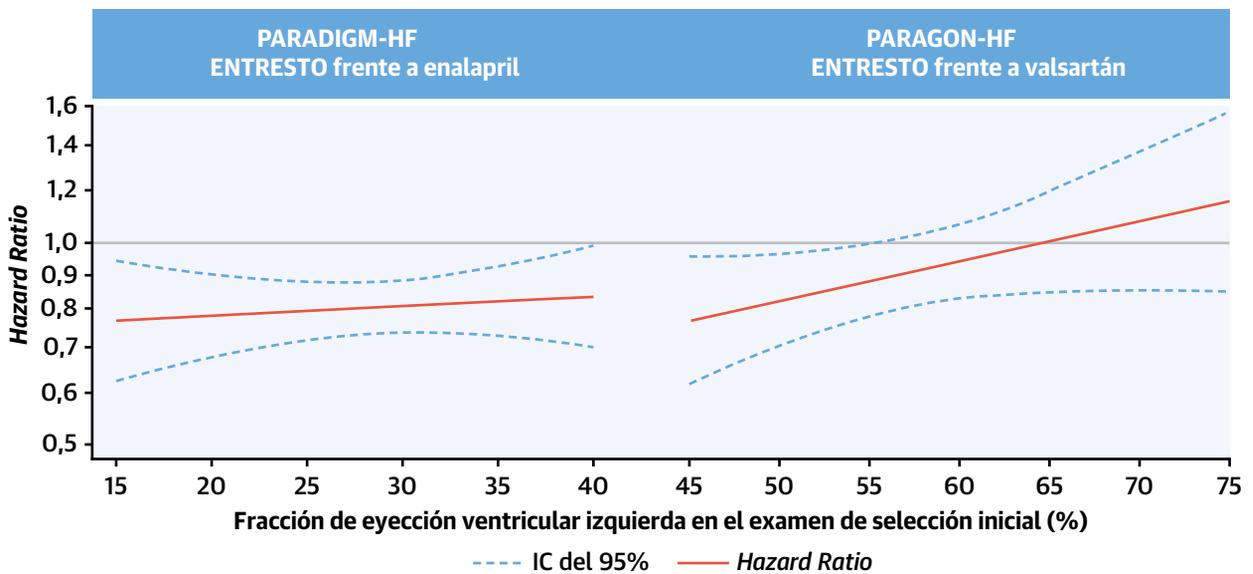
tensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) (figura 1)— y esta designación introduce una posible nueva taxonomía para la IC. Es de destacar que esta indicación elimina toda referencia a la FE "reducida" o "preservada", que han sido los elementos estándares del glosario de la IC a lo largo de las últimas décadas. Al mismo tiempo, la indicación hace referencia a los valores de FEVI "inferiores al normal" para establecer el grupo de pacientes en los que es más probable la obtención de un beneficio con el empleo de la inhibición de receptor de angiotensina y neprilisina. Estos cambios van a causar confusión en los clínicos. Para desenmarañar estas cuestiones, nos corresponde examinar la evolución que ha tenido la nomenclatura empleada para el trastorno de IC sin una reducción manifiesta de la FEVI (< 40%) (tabla 1).

Tanto la definición universal de la IC (1) como la definición fisiopatológica tradicional de "incapacidad del corazón de bombear sangre al organismo acorde con las necesidades, o el hecho de que solamente pueda hacerlo a costa de unas presiones de llenado altas" (3) dejan de lado de manera notable conocer la FEVI y se basan fundamentalmente en la presencia de una congestión hemodinámi-

**ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

- FDA** = Food and Drug Administration de Estados Unidos
- FE** = fracción de eyección
- FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda
- IC** = insuficiencia cardiaca
- ICFEI<sub>r</sub>** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida
- ICFE<sub>p</sub>** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
- ICFE<sub>r</sub>** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
- VI** = ventrículo izquierdo

**FIGURA 1.** Efecto del tratamiento en la variable de valoración combinada del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o la muerte de causa cardiovascular según la fracción de eyección ventricular izquierda en los ensayos PARADIGM-HF y PARAGON-HF



La relación entre la fracción de eyección ventricular izquierda y la variable de valoración combinada del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o la muerte de causa cardiovascular en los ensayos PARADIGM-HF y PARAGON-HF mostró que los pacientes con una fracción de eyección menor ("inferior a la normal") presentaron una mayor reducción del riesgo con el tratamiento de sacubitrilo/valsartán. Reproducido con permiso de Novartis (2). IC = intervalo de confianza; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; PARAGON-HF = Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.

**TABLA 1. Evolución de la nomenclatura para la insuficiencia cardiaca sin reducción manifiesta de la fracción de eyección**

Terminología	Comentario
Miocardiopatía hipertrófica hipertensiva del anciano	Descrita en series de casos aislados
Insuficiencia cardiaca diastólica	La disfunción diastólica es frecuente en los pacientes ancianos asintomáticos sin insuficiencia cardiaca e incluso más frecuente en la insuficiencia cardiaca "sistólica"
Insuficiencia cardiaca con función sistólica normal	Existe una disfunción sistólica sutil (disfunción de la contractilidad miocárdica) incluso en ausencia de una reducción manifiesta de la fracción de eyección
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal	La fracción de eyección normal varía según la edad, el sexo y el origen étnico
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada	Término acuñado inicialmente en el ensayo CHARM-P para hacer referencia a los pacientes con insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección > 40% que no se clasifica como "reducida" (< 40%) ni como completamente "normal"

CHARM = Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved.

ca que da lugar al síndrome clínico de IC con independencia de la FEVI. Sin embargo, en las décadas de 1980 y 1990, el diagnóstico de la IC pasó a ser sinónimo de la presencia de una FEVI reducida, debido en gran parte a la aparición de grandes ensayos clínicos aleatorizados en la IC, que utilizaron como criterio de exclusión un límite máximo de la FEVI. El hecho de centrarse en pacientes con una FEVI reducida era comprensible dadas sus elevadas tasas de mortalidad, que proporcionaron la potencia estadística adecuada para demostrar un beneficio en cuanto a la mortalidad con los antagonistas neurohormonales en los primeros ensayos, y que luego se trasladaron a los médicos caracterizando a los pacientes con una FEVI baja como aquellos aptos para el empleo de medicamentos para la IC que podían salvarles la vida. Las presentaciones de casos aislados y de pequeñas series de pacientes en la década de 1980 fueron un recordatorio de que la IC podía producirse sin que hubiera una reducción manifiesta de la FEVI (4-6). Sin embargo, se prestó poca atención a este síndrome hasta que un uso más generalizado de las determinaciones de la FEVI proporcionó una evidencia epidemiológica robusta de la magnitud del problema de la IC en ausencia de una FEVI reducida. Considerados conjuntamente, estos datos epidemiológicos iniciales de los estudios *Helsinki Ageing Study* (7), *Olmsted County Study* (8-10), *Framingham Heart Study* (11), *Strong Heart Study* (12), *Cardiovascular Health Study* (13,14) y *Ontario Study* (15) pusieron de manifiesto que aproximadamente la mitad de los pacientes con IC no mostraban una reducción notable de la FEVI y que esos pacientes presentaban un aumento significativo del riesgo de muerte y hospitalización.

El reconocimiento de la importancia del síndrome de IC en ausencia de una reducción de la FEVI condujo a un esfuerzo por comprender el trastorno, y a una evolución de su nomenclatura a medida que se profundizaba en ese conocimiento (tabla 1). Se utilizó el término "miocardiopatía hipertensiva hipertrófica del anciano" para describir a 21 pacientes ancianos, predominantemente mujeres

hipertensas con síntomas de IC, hipertrofia VI, FEVI alta y disfunción diastólica VI (6). Con el trabajo clave que estableció la característica distintiva de una desviación a la izquierda de la relación entre presión y volumen del VI, indicativa de una disfunción diastólica VI en la mayoría, si no la totalidad de los pacientes, se acuñó el término de "IC diastólica". La distinción entre IC sistólica y diastólica se popularizó, dado que dividía de forma cómoda a la población con IC en 2 mitades reflejando el factor fisiopatológico clave que se creía que causaba cada síndrome. Sin embargo, en consonancia con la definición fisiopatológica de la IC, en la que se incluía un aumento de la presión de llenado del VI con independencia de la FEVI, en la IC, los estudios de base poblacional mostraron que los pacientes con una "IC sistólica" tenían una probabilidad de presentar una disfunción diastólica VI aún mayor que la de los pacientes con la denominada "IC diastólica"; además, la disfunción diastólica VI estaba presente en una gran proporción de individuos adultos de edad avanzada, sin que hubiera IC (9,16). Esto dio origen al término "IC con función sistólica normal" —un término que no partía de ningún supuesto respecto a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y permitía acomodar la evidencia que estaba surgiendo sobre mecanismos que van más allá de la disfunción diastólica VI para involucrar una disfunción de la aurícula izquierda (17), vascular (18,19), del corazón derecho (20,21) y de órganos no cardíacos (por ejemplo, renal, pulmonar) (22). No obstante, aparecieron estudios que indicaban que la función sistólica no era necesariamente normal en esos pacientes y que había una disfunción contráctil del miocardio a pesar de la función global normal de bombeo de la cámara (18,23,24).

Las guías de práctica clínica adoptaron entonces el término "IC con FE normal" (25). El énfasis en la FEVI resultaba práctico, dada la facilidad y comodidad de su determinación de forma no invasiva, así como el hecho de que los clínicos estaban familiarizados y aceptaban bien la FEVI como medida estándar de la función VI en la IC. Sin embargo, continuó existiendo una controversia respecto al umbral de corte de la FEVI para definir el valor "normal." La FEVI es una variable continua con una distribución normal en la población general (y la distribución cambia con la edad y el sexo, lo cual dificulta establecer un solo umbral preciso para el valor "normal"). De hecho, aunque las guías sobre la IC utilizaban un valor de corte del 50%, las guías de ecocardiografía aplicaban un umbral del 55% para definir la FEVI normal. Los investigadores de los ensayos clínicos en la IC utilizaron un valor de corte de la FEVI del 50%, dejando un espacio de "mitad de rango" de la FEVI de entre el 40% y el 50% en el que podía clasificarse a los pacientes sin una FEVI "reducida" (< 40%) según los criterios de inclusión de los grandes ensayos previos de resultados clínicos en la IC, pero que no tenían tampoco una FEVI completamente "normal". La

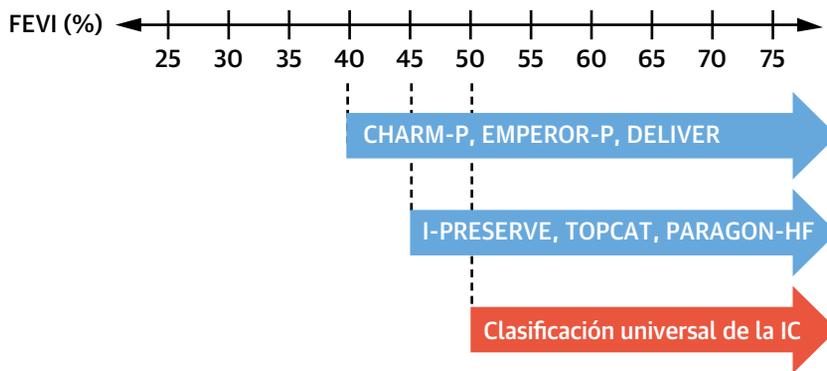
necesidad de abordar esta brecha de falta de evidencia en tales pacientes llevó a los investigadores del programa CHARM (*Candesartan in HF Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) (26) a diseñar el componente “preservado” del CHARM utilizando una FEVI > 40%, que complementaba a los demás componentes del programa correspondientes a pacientes con una FEVI de ≤ 40%, lo cual permitió un abordaje muy pragmático al incluir en la asignación aleatoria a pacientes con IC, independientemente de la FEVI, en 1 de los 3 componentes del programa global. El empleo del término “IC con FE preservada” (ICFEp) en este importante ensayo de resultados clínicos, junto con la incertidumbre persistente respecto a lo que constituye una FEVI realmente “normal” en la IC, llevó a la adopción generalizada del término “ICFEp” hasta la actualidad (tabla 1). Aunque hoy en día no se emplea de forma generalizada, el término “ICFEp” se ha aplicado con diversos valores de corte de la FEVI, del 40% o del 45%, en ensayos clínicos (figura 2) y se ha definido con el uso de un valor de corte de ≥ 50% en las guías de la IC, incluida la definición universal (1,27-29).

La definición de las guías con el empleo de un valor de corte de la FEVI del 40% para la ICFEr y del 50% para la ICFEp deja una “zona gris” de valores de FEVI de entre el 40% y el 50%. La guía sobre la IC de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología adoptó el término “IC con FE en la parte intermedia del rango (ICFE<sub>mr</sub>)” para hacer referencia a los pacientes con una FEVI de entre el 40% y el 50%, mientras que la guía sobre la IC de 2013 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* utilizó el término “borderline” para describir este grupo. Es importante señalar que esta nueva nomenclatura condujo a la aparición de numerosas publicaciones relativas

a este subgrupo de la IC al que no se había prestado la atención suficiente anteriormente (30), así como a un nuevo examen de los ensayos previos en la IC en los que se incluyó en la asignación aleatoria a pacientes de una amplia gama de valores de FEVI (tabla 2). Considerados conjuntamente, estos análisis retrospectivos sugirieron que los pacientes con una FEVI situada en la parte baja del rango de valores de la ICFEp, incluidos los de la categoría de la ICFE<sub>mr</sub>, podían obtener un beneficio con el empleo de antagonistas de mineralcorticoides (31), betabloqueantes (32), antagonistas de los receptores de angiotensina (33), digoxina (34) y, muy recientemente, con inhibidores de receptor de angiotensina y neprilisina (35), de manera similar a lo observado en los pacientes con una FEVI de < 40% y a diferencia de lo que ocurría en los pacientes con valores de FEVI más altos. A la vista de estas observaciones, se ha propuesto cambiar la denominación de la “IC con FE en la mitad del rango” (ICFE<sub>mr</sub>) a la de “IC con FE ligeramente reducida” (ICFE<sub>lr</sub>) (1,36) (con lo cual se mantiene el acrónimo en inglés de “HF<sub>mrEF</sub>”) que recuerda a los clínicos que estos pacientes pueden obtener un beneficio con el empleo de los tratamientos establecidos para la IC que se reservaban tradicionalmente para los pacientes con una reducción más intensa de la FEVI (ilustración central).

Es importante señalar que la distribución “normal” de la FEVI aumenta con la edad, es superior en las mujeres en comparación con los hombres, y difiere según el origen étnico en la población general (37). Esto tiene sentido teniendo en cuenta que la FEVI es una fracción cuyo denominador, el volumen telediastólico VI, se reduce con el remodelado asociado a la edad y es más bajo en las mujeres que en los hombres. Así pues, un umbral de corte

**FIGURA 2.** Valores de corte de la FEVI utilizados en los criterios de inclusión de ensayos clínicos y en la definición universal de la IC

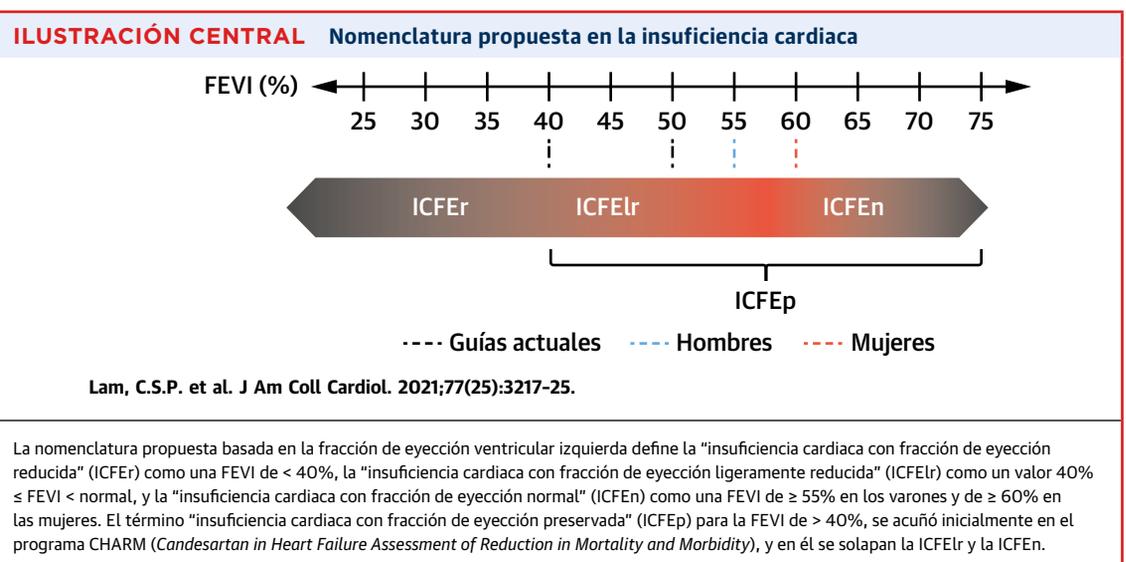


CHARM-P = *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved*; DELIVER = *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure*; EMPEROR-P = *Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IC = insuficiencia cardiaca; I-PRESERVE = *Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function*; PARAGON-HF = *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; TOPCAT = *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*.

**TABLA 2. Resultados de los análisis *post hoc* en los que se incluyó a pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda de entre el 40% y el 50%**

Medicación	Ensayo	Resultados
Antagonistas de mineralcorticoides	TOPCAT (31)	Los resultados globales mostraron una reducción del riesgo del 11%, no significativa, en la variable de valoración principal combinada con espironolactona en comparación con el placebo; la FEVI modificaba el efecto del tratamiento, en especial en los pacientes del continente americano, de tal manera que los beneficios estimados con la espironolactona fueron mayores en los pacientes con una FEVI más baja. En los pacientes con una FEVI del 45% al 50%, hubo una evidencia indicativa de un beneficio, con una HR para la espironolactona en comparación con el placebo de 0,72 (IC del 95%: 0,50 a 1,05), a diferencia de lo ocurrido en los pacientes con una FEVI de $\geq 60\%$ (HR: 0,97; IC del 95%: 0,76 a 1,23).
Betabloqueantes	<i>Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group</i> (32)	Un metanálisis a nivel de pacientes individuales del efecto de los betabloqueantes en todo el espectro de valores de la FEVI en 18.637 pacientes que participaron en 11 ensayos aleatorizados diferentes mostró que los betabloqueantes redujeron la mortalidad en ritmo sinusal en las categorías de FEVI inferiores, hasta un valor de FEVI del 40% al 49%, inclusive, pero no en los pacientes con una FEVI $\geq 50\%$ .
Antagonistas de receptores de angiotensina	Programa CHARM (33)	En todo el espectro de los valores de FEVI en la IC, el beneficio del candesartán en comparación con el placebo en cuanto a la variable de valoración principal fue más manifiesto en los pacientes con valores de FEVI inferiores, incluidos los que tenían una FEVI del 40% al 49% (HR para el candesartán en comparación con el placebo: 0,76; IC del 95%: 0,61 a 0,96) pero no así en los pacientes con una FEVI de $\geq 50\%$ (HR: 0,95; IC del 95%: 0,79 a 1,14).
Digoxina	DIG (34)	La digoxina redujo la hospitalización por IC en mayor medida en los pacientes con valores más bajos de FEVI. La HR para la digoxina en comparación con el placebo fue de 0,71 (IC del 95%: 0,65 a 0,77) en los pacientes con una FEVI de $< 40\%$ , 0,80 (IC del 95%: 0,63 a 1,03) en los que tenían una FEVI del 40% al 49%, y de 0,85 (IC del 95%: 0,62 a 1,17) en los que tenían una FEVI de $\geq 50\%$ .
Inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina	PARAGON-HF (50)	Aunque en el ensayo PARAGON-HF no se llegó a alcanzar la significación estadística en cuanto a su objetivo principal consistente en el total de hospitalizaciones por IC y muertes cardiovasculares (razón de tasas: 0,87; IC del 95%: 0,75 a 1,01; $p = 0,059$ ), un análisis especificado <i>a priori</i> mostró una heterogeneidad terapéutica significativa según la FEVI, de tal manera que los pacientes que se encontraban en el extremo inferior del espectro de la FEVI mostraron un beneficio superior con el empleo de sacubitrilo/valsartán en comparación con el de valsartán solo. En los pacientes con un valor de FEVI de la mediana del 57% o inferior a ella, el beneficio se evidenció en la HR del sacubitrilo/valsartán en comparación con el valsartán de 0,78 (IC del 95%: 0,64 a 0,95) pero no así en los pacientes con una FEVI de $< 57\%$ (HR: 1,00; IC del 95%: 0,81 a 1,23).

CHARM = Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; DIG = Digitalis Investigation Group; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardiaca; PARAGON-HF = Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT = Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist.



común de la FEVI con un valor "normal" del 50%, con independencia de la edad o el sexo, comportaría la inclusión de mujeres ancianas que en realidad tienen una FE relativamente reducida en relación con su edad y sexo. De hecho, en el ensayo PARAMOUNT (*Prospective Compa-*

*parison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blockers on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*), hubo una evidencia sutil que indicaba una mayor disfunción sistólica VI, a pesar de la FEVI más elevada, en las mujeres en

comparación con los hombres con ICFE<sub>p</sub> (38). Además, en los análisis combinados de los datos de los ensayos PARAGON-HF y PARADIGM-HF, los *splines* del efecto del tratamiento específico según el sexo en todo el espectro de valores de la FEVI mostraron la eficacia de sacubitrilo/valsartán en el intervalo de valores de FE del 40% al 50%, en ambos sexos, con un límite superior del intervalo de confianza del 95% de la razón de tasas con sacubitrilo/valsartán en comparación con el comparador antagonista de la renina-angiotensina que se mantenía por debajo de 1,0 (lo cual indica un beneficio del tratamiento con sacubitrilo/valsartán) hasta valores de FEVI más altos en las mujeres que en los hombres (39). Al ampliar estos análisis de la interacción entre sexo y FE a los datos agrupados a nivel de pacientes de los ensayos de antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas de mineralocorticoides en todo el espectro de la FEVI en la IC, se observaron patrones similares (**figura 3**) (40). Se observó que el tratamiento de bloqueo neurohormonal era beneficioso más allá del límite superior de elegibilidad de la FEVI utilizado en los ensayos clínicos contemporáneos en la ICFE<sub>r</sub> (40%), y que ese beneficio se extendía al intervalo de valores de FE del 40% al 50%. Es de destacar que el beneficio aportado por cada tratamiento parecía extenderse a valores de FEVI más altos en las mujeres que en los hombres (**figura 3**) (40).

¿De qué manera pueden informar estos datos nuestra clasificación de la FEVI o la nomenclatura utilizada en la IC? Lo más sencillo puede ser una simple dicotomía entre FEVI “reducida” o no reducida. Sin embargo, combinar los pacientes con una FEVI “ligeramente reducida” con los que tienen una reducción más intensa en un solo grupo de FEVI “reducida” no tendría en cuenta las importantes diferencias de pronóstico, magnitud del efecto del tratamiento, relación riesgo-beneficio y fuerza de la evidencia de ensayos clínicos existentes en la ICFE<sub>r</sub> respecto a los pacientes con una FEVI más baja. Así pues, parece justificado mantener una distinción entre la FEVI “ligeramente reducida” y la reducida en mayor grado.

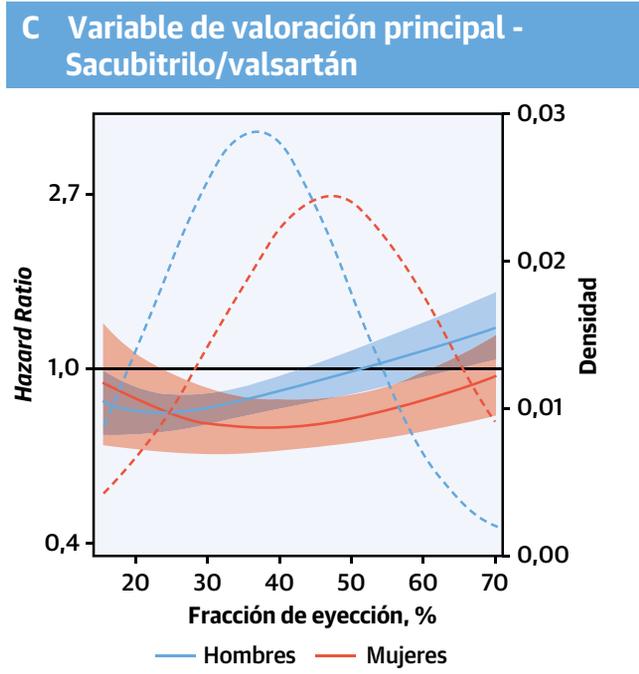
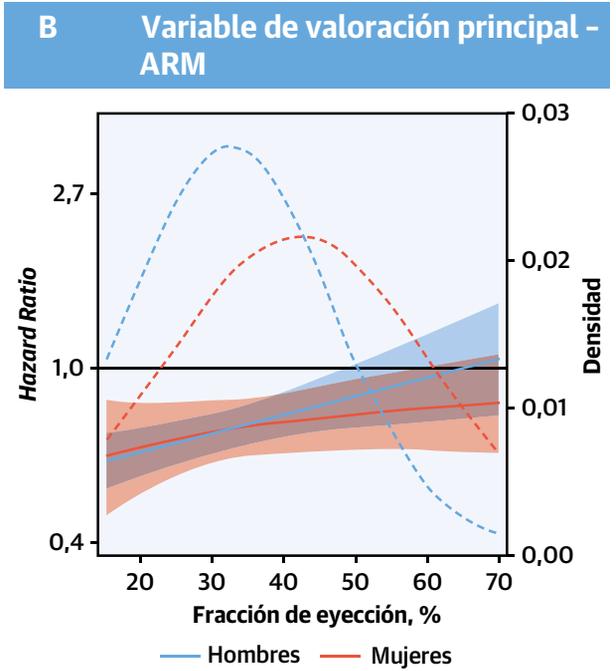
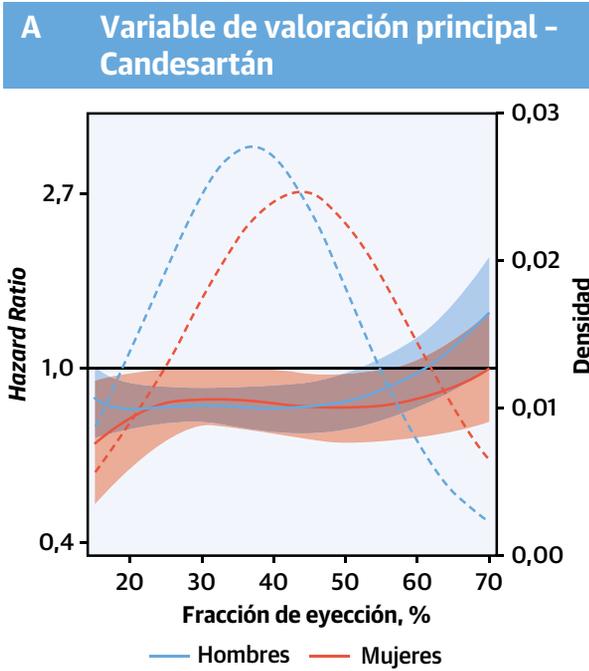
Esto continúa dejando abiertas las cuestiones de cuál es el valor de corte de la FEVI que debe usarse para definir el grupo sin reducción y qué denominación usar para hacer referencia a ese grupo. Los datos que están apareciendo de ensayos en la IC (31,33,35) y algunos registros ecocardiográficos grandes recientes que incluyen la IC (41,42) sugieren que el valor de corte de la FEVI del 50% es demasiado bajo y que los umbrales del 55% o 60% pueden ser más apropiados, teniendo en cuenta el valor de FEVI por debajo del cual aumenta el riesgo de mortalidad o en el que el efecto protector del bloqueo neurohormonal pasa a ser más evidente. Es de destacar que un valor de corte superior, del 55%, coincidiría con los umbrales de FEVI empleados para definir el valor “normal” en la población general, según lo recomendado en las

guías de ecocardiografía. De hecho, las guías de la *American Society of Echocardiography* y la Sociedad Europea de Ecocardiografía definen una FE normal como un valor > 55% (43). Es importante señalar que hay una evidencia abrumadora tanto de ensayos clínicos en la IC como de estudios en la población general, que indica que existen diferencias entre los sexos, lo cual va a favor de contemplar valores de corte específicos según el sexo en la nomenclatura (**ilustración central**). Por último, con un nuevo valor de corte del 55% (en los hombres) o del 60% (en las mujeres), que se aproxima a la definición del valor “normal” en la población general, es posible que haya llegado el momento de completar el círculo para volver al término de “IC con FEVI normal” (**ilustración central**).

Los umbrales de FEVI y la nomenclatura de la IC que se proponen para la IC, con “FE ligeramente reducida” y “FE normal” tienen varias consecuencias clínicas importantes (**ilustración central**). En primer lugar, la ampliación del rango de valores de FEVI incluidos en los valores “ligeramente reducido” (< 55%) implica que haya una mayor proporción de pacientes que podrían ser candidatos al empleo de tratamiento de eficacia probada que actualmente se limitan a la IC con una reducción más intensa de la FEVI. Este enfoque proporciona a la mayoría de los pacientes el beneficio de la duda, con lo que se reduce el riesgo de que a pacientes con una FEVI ligeramente reducida, en especial mujeres, se les puede privar de tratamientos que pueden ser beneficiosos. En consonancia con ello, esta nomenclatura designa sin ambigüedad a la población con IC con FE normal ( $\geq 55\%$  en los varones y  $\geq 60\%$  en las mujeres) en la que no disponemos todavía de tratamiento de eficacia probada. Es crucial que, al referirnos a este grupo como pacientes con “IC con FE normal,” el término “normal” no se malinterprete como indicativo de que se trata de personas sanas que no tienen IC, es decir, personas que no requieren tratamiento. Por el contrario, se trata del grupo que debe ser identificado de forma específica por la necesidad urgente de nuevas investigaciones y que continúa requiriendo el tratamiento básico de la IC de descongestión, control hemodinámico y búsqueda de causas subyacentes tratables (amiloidosis, miocardiopatía hipertrófica o síndromes de alto gasto).

Es probable que nuestra capacidad de identificar tratamientos para la IC con una FEVI de > 40% se haya visto dificultada por la nomenclatura que hemos utilizado para describir este síndrome. Nosotros proponemos dejar que sea la ciencia la que impulse la nomenclatura y no al revés. En futuros abordajes de la IC podría considerarse sustituir la FEVI por otros parámetros de medición de la función sistólica (por ejemplo, el *strain* (deformación)) (44,45) o utilizar métodos completamente diferentes para clasificar la IC de una forma que tenga sentido (por ejemplo, según la etiología o el perfil de biomarcadores) (46). Las limitaciones de la FEVI como medida de

**FIGURA 3.** Interacción entre FEVI, sexo y moduladores neurohormonales en la IC



Las **líneas continuas** muestran una *hazard ratio* continua para la variable de valoración principal combinada (hospitalización por IC/muerte de causa cardiovascular) estratificada según el sexo (hombres en azul y mujeres en rojo) y según el grupo de tratamiento dentro del rango de valores de FEVI incluido en los respectivos ensayos; las **áreas sombreadas** indican el IC del 95%. Las **líneas punteadas** indican la distribución de la FEVI normalizada según el sexo. En los 3 gráficos se aprecia una evidencia indicativa de un beneficio (*hazard ratio*: < 1,0) con el tratamiento activo —(A) candesartán frente a placebo, (B) antagonista de receptores de mineralcorticoides frente a placebo y (C) sacubitrilo/valsartán frente a inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona— que se extiende al rango de valores de la fracción de eyección de entre el 40% y el 50% y a una FEVI más alta en las mujeres que en los hombres. Adaptado de Dewan *et al.* (40). ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

la función sistólica son bien conocidas (47): depende de la precarga, no es sensible a las reducciones sutiles de la contractilidad y tan solo es moderadamente reproducible en la ecocardiografía, con una variabilidad interobservadores e intraobservador de hasta un 21% y 13%, respectivamente (48). Además, los métodos clínicos mediante los que se determina la FEVI no proporcionan necesariamente mediciones comparables y la FEVI puede cambiar a lo largo del tiempo en el mismo paciente con IC (49), causando confusión en la clasificación basada en la FEVI. Al identificar las consecuencias pronósticas del cambio longitudinal de la FEVI en los pacientes con IC, la definición universal tiene en cuenta específicamente la evolución de la FEVI en su clasificación (1). A pesar de sus limitaciones, la FEVI continúa siendo el marcador más ampliamente aceptado de la función sistólica en la práctica clínica, y los ensayos clínicos que son el fundamento de las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia se han basado todos ellos en valores de corte de la FEVI. El paso de la FEVI a otro parámetro de medida alternativo (por ejemplo el *strain*) se vería dificultado por la carga de la generación de evidencia necesaria para sustituir la base de evidencia existente, así como por la necesidad de modificar las percepciones y la práctica clínica de los médicos. La futura realización de ensayos clínicos “paraguas” en la IC, que abarquen todo el espectro de la FEVI y el análisis retrospectivo de ensayos previos (tabla 2), aun viéndose limitados por los peligros de análisis de subgrupos *post hoc*, podría constituir nuestro mejor abordaje actual ya que no sería viable repetir todos los ensayos previos con el empleo de nuevos criterios. La reciente aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de sacubitrilo/valsartán para la IC en general, sin designarla específicamente como ICFer o ICFep (aunque con la advertencia de que “los beneficios son claros sobre todo en pacientes con una FEVI inferior a la normal” y de que “la FEVI es una medida variable, por lo que debe aplicarse el juicio

clínico para decir a qué pacientes tratar” (2)) constituye también un avance para alejarse de los valores de corte rígidos de la FEVI y de una nomenclatura ambigua. Esta reciente aprobación y la evidencia que se está acumulando respecto a tratamientos beneficiosos en este grupo de pacientes llevan a la comunidad clínica dedicada a la IC a reconsiderar la nomenclatura existente y a aceptar posibles nuevos enfoques que puedan facilitar la aplicación clínica y la investigación futura.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Lam ha recibido ayuda para investigación de Boston Scientific, Bayer, Roche Diagnostics, AstraZeneca, Medtronic y Vifor Pharma; es consultora o forma parte del consejo asesor/comité directivo/comité ejecutivo de Abbott Diagnostics, Amgen, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Biofourmis, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Corvia Medical, Cytokinetics, Darma Inc., Us2.ai, JanaCare, Janssen Research & Development LLC, Medtronic, Menarini Group, Merck, MyoKardia, Novartis, Novo Nordisk, Radcliffe Group Ltd., Roche Diagnostics, Sanofi, Stealth BioTherapeutics, The Corpus, Vifor Pharma y WebMD Global LLC; y es cofundadora y directora no ejecutiva de Us2.ai. El Dr. Solomon ha recibido subvenciones pagadas a su institución por presidir el ensayo PARAGON-HF de Novartis; ha recibido subvenciones pagadas al Brigham and Women's Hospital de Alnylam, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bellerophon, Bristol Myers Squibb, Celladon, Cytokinetics, Gilead, Celladon, Eidos, GlaxoSmithKline, Ionis, Lone Star Heart, Mesoblast, MyoKardia, los National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute, Novartis, Sanofi Pasteur, y Theracos; y ha recibido pagos por consultoría de Alnylam, Amgen, AoBiome, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Cardiac Dimensions, Corvia, Cytokinetics, Daichi-Sankyo, Gilead, GlaxoSmithKline, Ironwood, Janssen, Merck, MyoKardia, Novartis, Quantum Genomics, Roche, Takeda, Tenaya y Theracos.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Carolyn S.P. Lam, National Heart Centre Singapore, 5 Hospital Drive, Singapore 169609. Correo electrónico: Carolyn.lam@duke-nus.edu.sg.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-80.
2. Novartis. Entresto (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use. Prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf). Accessed February 28, 2021.
3. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.
4. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54:778-82.
5. Soufer R, Wohlgeleer D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55: 1032-6.
6. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985;312:277-83.
7. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241: 387-94.
8. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
9. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948-55.

12. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;86:1090-6.
13. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
14. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002;137:631-9.
15. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
16. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
17. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
18. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410-8.
19. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-54.
20. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119-26.
21. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-65.
22. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 2011;124:24-30.
23. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46.
24. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15:782-9.
25. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
26. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
30. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1569-73.
31. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455-62.
32. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-96.
33. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1230-9.
34. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1139-45.
35. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-61.
36. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353-5.
37. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNormal study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:656-65.
38. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:535-42.
39. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338-51.
40. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
41. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249-57.
42. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021;23:406-16.
43. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
44. Reimer Jensen AM, Zierath R, Claggett B, et al. Association of left ventricular systolic function with incident heart failure in late life. *JAMA Cardiol* 2021;6:509-20.
45. Yancy CW, Fonarow GC. Is the left ventricular ejection fraction measurement still preeminent? New measures to quantify subclinical systolic dysfunction. *JAMA Cardiol* 2021;6:521.
46. Tromp J, Ouwerkerk W, Demissei BG, et al. Novel endotypes in heart failure: effects on guideline-directed medical therapy. *Eur Heart J* 2018;39:4269-76.
47. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1642-50.
48. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388-97.
49. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720-6.
50. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Aplicación de la clasificación de insuficiencia cardiaca a nuestra práctica clínica

## ¿Es todo fracción de eyección?

Ezequiel Lerech, MD

Recientemente ha ocurrido un evento de gran relevancia dentro del universo de la insuficiencia cardiaca (IC). Las principales sociedades científicas que presentaban diferentes definiciones, variando entre enfoques clínicos y fisiopatológicos, han adoptado una definición universal, como un conjunto de signos y síntomas ocasionado por una alteración estructural o funcional cardiaca, corroborado con evidencia objetiva de aumento de las presiones de llenado, o elevación de los péptidos natriuréticos. Acompañando a esta nueva definición, se encuentra una modificación en la clasificación por fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Aquel rango de 41 a 49%, denominado previamente como de rango intermedio según las guías europeas, o “borderline” según las guías de la AHA/ACC, ahora se corresponde al rango ligeramente reducido, englobando dentro del mismo a los pacientes que presentan una función ventricular recuperada (1-2).

La modificación en la clasificación de la fracción de eyección traerá aparejado un probable cambio en la terapéutica de los pacientes que se encuentren dentro de ese rango, sumado a la nueva evidencia que se encontrará disponible. Es debido a esto que Lam y Solomon nos presentan una revisión acerca de la historia de las clasificaciones de IC por fracción de eyección (3). Nos brindan un recorrido a lo largo de los años, desde la dicotomía entre reducida y preservada, hacia la actual que mantiene a la reducida por debajo del 40%, la preservada desde el 50%, y el rango actual de ligeramente reducida entre el 41 y 49%. Para los pacientes con FEVI no reducida, con el transcurso del tiempo ha variado significativamente sus terminologías, desde sus inicios como “miocardiopatía hipertensiva” en pacientes mayormente añosos (4), hasta la definición de IC con FEVI preservada utilizada en la actualidad, siendo el origen de esta a partir del estudio CHARM “preserved” (5). En base a la eficacia demostrada en todo el espectro de la FEVI en el estudio PARADIGM HF y en

análisis de subgrupo y estudio post hoc del PARAGON HF (6-7), recientemente la FDA aprobó el uso de sacubitril-valsartan (SV) para pacientes con FEVI “menor de lo normal”, introduciendo una nueva posible clasificación, removiendo las referencias actuales de FEVI reducida o preservada (8).

Con variadas modificaciones a lo largo de la historia, es evidente que la modalidad de la clasificación por FEVI en pacientes con IC ha generado en el subgrupo de pacientes con una FEVI mayor al 40% más interrogantes que certezas. Mientras que en aquellos pacientes con FEVI reducida el bloqueo neurohormonal ha demostrado un notorio beneficio en reducir la morbimortalidad, dentro de los pacientes con FEVI preservada o ligeramente disminuida se encuentran pacientes que muestran un elevado aumento de la mortalidad y hospitalizaciones de causa cardiovascular, y podrían verse beneficiados con el mismo tratamiento (9).

A pesar de esta nueva clasificación aun no queda determinado qué grupo de pacientes con FEVI no reducida se verá beneficiado con el bloqueo neurohormonal. Si bien el subgrupo entre 41 a 49% se encuentra poco representado en los distintos ensayos clínicos, Lam y Solomon presentan los estudios más relevantes del tratamiento farmacológico aplicado a este grupo de pacientes (3). El CHARM preserved, que dio origen a la clasificación de FEVI preservada, mostró que aquellos pacientes con FEVI mayor a 40% una disminución en hospitalizaciones por IC (5,10) en análisis post hoc. Posteriormente se realizaron estudios como el TOPCAT, con antagonista de los receptores de mineralocorticoides (11), y el PARAGON HF con SV (6), evaluando pacientes con FEVI mayor a 45%. A pesar de que no lograron beneficio en sus objetivos primarios, en ambos estudios en análisis post hoc y de subgrupo se observaron beneficios en disminución de hospitalizaciones por IC en aquellos pacientes que presentaban una menor FEVI. Un metaanálisis que ha valo-



Ezequiel Lerech

rado el uso de betabloqueantes ha demostrado beneficio en pacientes en el rango intermedio, con reducción en la mortalidad cardiovascular (12-13). Basado en estas revisiones y análisis, se ha modificado el rango de 41 a 49%, previamente llamado moderado o "borderline", al actual de FEVI ligeramente reducida de las últimas guías de IC, entendiendo que hay ciertos pacientes en este rango que pueden verse beneficiados de estas terapias, previamente utilizadas solo para FEVI reducida (14). Debido a esto la última guía europea las incluye como potencial tratamiento, teniendo un grado de recomendación IIb clase de evidencia C (1), comprendiendo que si bien se puede observar una tendencia en el beneficio en estos pacientes, aun no se cuenta con evidencia suficiente.

A pesar de la relevancia de la clasificación según la fracción de eyección, analizar a los pacientes únicamente por la misma nos lleva a cometer un error que conllevaría a no tratar a una población que podría beneficiarse del bloqueo neurohormonal. ¿Es la FEVI entonces la mejor metodología de clasificación? Siendo la misma una variable continua, que varía con los años, dependiente de carga, insensible a pequeñas alteraciones de la contractilidad, y que presenta una gran variedad inter e intra observador (15-18)... La gran variedad de estudios analizados según la fracción de eyección del paciente haría parecer que es una clasificación que perdurará con el tiempo, sin embargo, no deberíamos enfocarnos únicamente en la misma y tener en cuenta otros parámetros ecocardiográficos, como el strain, que puede detectar alteraciones previas al deterioro de la fracción de eyección (19-20). Sumado a los datos de los estudios de imagen, es necesario comprender que la IC es la vía final de múltiples patologías, por lo que el comportamiento y la respuesta a los distintos tratamientos no será homogéneo en todos los pacientes. Las etiologías son múltiples, y la epidemiología variada, mientras que los pacientes con FEVI reducida suelen ser hombres, de etiología isquémico-necrótica y con un riesgo cardiovascular elevado, los pacientes con FEVI preservada suelen ser de múltiples y variadas etiologías, predominantemente de sexo femenino, añosos, hipertensos, y presentan un elevado riesgo no cardiovascular. En cuanto al fenotipo clínico de los pa-

cientes con FEVI ligeramente reducida, si bien comparte rasgos con ambos, se observa una mayor similitud con pacientes de FEVI reducida, en particular por la alta prevalencia de enfermedad coronaria (9).

Al beneficio observado en análisis de subgrupo y estudios post hoc del bloqueo neurohormonal en pacientes con FEVI ligeramente reducida, los resultados del Emperor preserved con Empagliflozina apoyan la nueva clasificación, siendo la primera medicación en demostrar un beneficio significativo en la reducción del compuesto primario de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, a través de la reducción de este último, observándose mayores beneficios en los pacientes con FEVI del 40 al 60% (21).

Al compararse las poblaciones del Emperor reduced, en pacientes con FEVI menor al 40%, y el Emperor preserved se observa que la población del primero presenta más del doble de eventos por año que la población del segundo estudio, observándose la diferencia de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC en cada población. Este análisis denota que, si bien la población con FEVI ligeramente disminuida tienen una tendencia similar a la reducida, esta última presenta un peor pronóstico (21-22). Próximamente la publicación del estudio Deliver con Dapagliflozina podrá afirmar estos resultados.

Podemos concluir que la clasificación de la IC por fracción de eyección continúa teniendo un rol indispensable en el análisis de nuestros pacientes, y que el grupo entre 41 a 49%, catalogados como FEVI ligeramente reducida, presentan similares características a los pacientes con FEVI menor a 40%, y podrían beneficiarse del mismo tratamiento. Sin embargo, para seleccionar mejor a estos pacientes es necesario analizar la etiología y fenotipo clínico de los mismos y no solo su fracción de eyección.

Probablemente nuevos estudios traerán aparejado nuevas formas de individualizar a los pacientes con FEVI no reducida, seleccionando a aquellos que mejor se beneficien del tratamiento farmacológico determinando indicaciones con un mayor grado de evidencia.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Correo electrónico: [EzequielLerech@gmail.com](mailto:EzequielLerech@gmail.com)

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23: 352-80.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 776-803.
3. Lam CSP and Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun, 77(25) 3217-3225.
4. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985;312:277-83.
5. Pfeiffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARMOverall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
6. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and

- preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338-51.
7. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020; 141:352-61.
8. Novartis. Entresto (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use. Prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf). Accessed February 28, 2021.
9. Savarese, G., Stolfo, D., Sinagra, G. et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>.
10. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1230-9.
11. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455-62.
12. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-96.
13. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):26-35.
14. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353-5.
15. Echocardiographic Normal Ranges MetaAnalysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:656-65.
16. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1642-50.
17. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388-97.
18. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012; 5:720-6.
19. Reimer Jensen AM, Zierath R, Claggett B, et al. Association of left ventricular systolic function with incident heart failure in late life. *JAMA Cardiol* 2021;6:509-20.
20. Yancy CW, Fonarow GC. Is the left ventricular ejection fraction measurement still preeminent? New measures to quantify subclinical systolic dysfunction. *JAMA Cardiol* 2021;6:521.
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 0028-4793.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424.

OPINIÓN COMPARTIDA

# Fin del tabaco (*Tobacco Endgame*)

## Erradicación de una epidemia de gravedad creciente



Una opinión compartida de la American Heart Association, World Heart Federation, American College of Cardiology y la Sociedad Europea de Cardiología

Jeffrey Willett, PhD<sup>a</sup>  
Stephan Achenbach, MD<sup>b,c</sup>

Fausto J. Pinto, MD, PhD<sup>d,e</sup>  
Athena Poppas, MD<sup>f,g</sup>

Mitchell S.V. Elkind, MD, MSH<sup>h,i</sup>

### PROBLEMA

El consumo de tabaco continúa siendo una causa importante en la carga mundial de enfermedad, y se calcula que produce un 12% de las muertes mundiales en las personas de edad  $\geq 30$  años (1). El tabaco mata cada año a 8 millones de personas en todo el mundo, incluidos 1,2 millones de no fumadores que están expuestos al tabaquismo pasivo (2). A nivel mundial, el 21% de los adultos, es decir  $> 1000$  millones de personas, son fumadores actuales, y  $> 80\%$  de los fumadores del mundo viven en países de ingresos bajos o medianos. La mayor parte de los fumadores adultos señalan que han intentado dejar de fumar, pero conseguir abandonar el consumo de tabaco constituye un verdadero reto para la mayoría de ellos. Para reducir en mayor medida el tabaquismo en todo el mundo la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo brindar apoyo a 100 millones de fumadores para que dejen de fumar definitivamente mediante la

campaña “Comprométete a dejarlo” que se puso en marcha el Día Mundial Sin Tabaco (3). Son necesarios mayores esfuerzos a nivel mundial para avanzar en los objetivos de la OMS y llegar con mayor rapidez al fin del tabaco.

A pesar de las reducciones mundiales en el consumo de tabaco (4), la introducción de los cigarrillos electrónicos y otros nuevos productos de tabaco con aromatizantes está teniendo una extraordinaria repercusión en el consumo de tabaco por parte de los jóvenes en ciertas partes del mundo. En Europa, las tasas de consumo de cigarrillos electrónicos en los individuos de 13 a 15 años de edad son máximas en Polonia (23,4%), Ucrania (18,4%), Letonia (18,0%) e Italia (17,5%) (5). En los Estados Unidos, en donde la regulación gubernamental de los cigarrillos electrónicos está tan solo empezando, la tasa de consumo de estos productos en los jóvenes ha aumentado de forma significativa. En 2020,  $> 3,6$  millones de adolescentes de los Estados Unidos consumieron ciga-

<sup>a</sup> Vicepresidente de Integrated Tobacco Strategy, American Heart Association, Dallas, Texas, Estados Unidos; <sup>b</sup> Presidente, Sociedad Europea de Cardiología, Sophia Antipolis, Francia; <sup>c</sup> Department of Cardiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania; <sup>d</sup> Presidente, World Heart Federation, Ginebra, Suiza; <sup>e</sup> AIDFM, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal; <sup>f</sup> Presidente, American College of Cardiology, Washington, DC, Estados Unidos; <sup>g</sup> Brown University, Lifespan Cardiovascular Institute, Providence, Rhode Island, Estados Unidos; <sup>h</sup> Presidente, American Heart Association, Dallas, Texas, Estados Unidos; y <sup>i</sup> Departments of Neurology and Epidemiology, Columbia University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

**Dirección para la correspondencia:** Mitchell S.V. Elkind, MD, MS, Neurological Institute, Columbia University, 710 W 168th St, New York, NY 10032. Correo electrónico: mse13@columbia.edu.

Las opiniones expresadas en este manuscrito son las de los autores y, por consiguiente, no reflejan necesariamente las respectivas políticas de *American Heart Association, Inc.*, la *World Heart Federation*, el *American College of Cardiology* o la Sociedad Europea de Cardiología.

El artículo ha sido publicado conjuntamente con permiso en las revistas *European Heart Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation* y *Global Heart*. © El (los) autor(es) 2021. Este es un artículo de acceso libre (Open Access) que se distribuye al amparo de la Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Los artículos son idénticos excepto por pequeñas diferencias estilísticas y de ortografía para mantener el estilo de cada revista. Para citar este artículo, es apropiado utilizar la referencia de cualquiera de las revistas mencionadas.

Forma de citar este artículo: Willett J, Achenbach S, Pinto FJ, Poppas A, Elkind MSV. The tobacco endgame—eradicating a worsening epidemic: a joint opinion from the American Heart Association, World Heart Federation, American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:77–81.

**Declaraciones de intereses** El Dr. Elkind es directivo no remunerado de la *American Heart Association*. La Dra. Poppas declara intereses económicos en GE. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.



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

rrillos electrónicos, incluido un 19,6% de los estudiantes de enseñanza secundaria de entre 15 y 18 años (6). El tabaco calentado, los productos de bolsitas (*pouches*) de nicotina y otros productos de tabaco emergentes incluyen habitualmente aromatizantes dulces, mentolados y de otro tipo, no propios del tabaco, y comportan riesgos para la salud mundial, en especial en los jóvenes.

Con este artículo de opinión compartida, la *American Heart Association* (AHA), la *World Heart Federation*, la Sociedad Europea de Cardiología y el *American College of Cardiology* hacen un llamamiento a la acción a escala mundial para poner fin de una vez y por todas a la epidemia del tabaco. Los gobiernos deben adoptar más medidas inmediatas para poner en práctica el marco MPOWER de la OMS (7), que establece 6 estrategias de políticas esenciales que se ha demostrado que reducen el consumo de tabaco y que están contenidas en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Para ayudar a acelerar los avances realizados a través de la campaña “Comprométete a dejarlo” de la OMS, los países deben financiar estrategias integrales de prevención del consumo de ta-

baco que permitan una aplicación plena del marco MPOWER. Además, los gobiernos deben regular de manera efectiva los cigarrillos electrónicos y otros productos de tabaco emergentes para proteger a los jóvenes y mejorar la salud pública. En la **figura 1** se presenta un resumen de la situación actual y la necesidad de actuación.

## NICOTINA, CONSUMO DE TABACO Y SALUD

### Nicotina y salud

Aunque la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociadas al tabaco es atribuible a otras sustancias químicas, la nicotina es la principal sustancia adictiva que contienen los productos de tabaco y es la que hace que las personas continúen fumando y teniendo riesgos de sufrir los daños asociados al tabaco. En consecuencia, el concepto de la adicción a la nicotina y sus consecuencias, por lo que respecta al consumo nocivo de productos de tabaco, debe ocupar un lugar central en los enfoques regulatorios y de políticas utilizados para reducir el consumo de tabaco.

**FIGURA 1.** Fin del tabaco (*Tobacco Endgame*): erradicación de una epidemia de gravedad creciente



La nicotina comporta riesgos para el sistema cardiovascular, incluida la producción de un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo que llega al corazón y un estrechamiento de las arterias. La nicotina puede contribuir también a producir el endurecimiento de las paredes arteriales, lo cual puede conducir, a su vez, a un infarto de miocardio. También tiene repercusiones en el desarrollo cerebral y comporta peligros para los jóvenes, las mujeres embarazadas y el feto en desarrollo (8). La exposición a la nicotina durante la adolescencia puede causar adicción y dañar el cerebro en desarrollo. Durante el embarazo, la nicotina puede atravesar la placenta y tener múltiples consecuencias adversas, incluido el síndrome de muerte súbita infantil.

Es necesario un mayor conocimiento de las repercusiones que tiene la nicotina en la salud cardiovascular y las de los productos que aportan nicotina en los niños y los jóvenes, para informar los futuros enfoques de tratamiento y regulatorios respecto a esta sustancia. Para este fin, la AHA destinó a comienzos de 2020 un total de 17 millones de dólares (9) a financiar la investigación relativa a los efectos adversos de la nicotina sobre la salud e identificar intervenciones de tratamiento más eficaces para ayudar a las personas jóvenes a dejar de consumir productos de nicotina.

#### **Cigarrillos combustibles y salud**

Las consecuencias nocivas para la salud que tiene el consumo de cigarrillos están muy bien establecidas. Fumar cigarrillos combustibles tiene una repercusión negativa en casi todos los órganos del cuerpo (10), y la esperanza de vida de los fumadores de cigarrillos es de aproximadamente 10 años menos que la de los no fumadores (11). A nivel mundial, el tabaquismo y la exposición pasiva al humo del tabaco son responsables de aproximadamente 1 de cada 5 (21%) de las muertes atribuidas a la enfermedad coronaria. El consumo de tabaco aumenta también el riesgo asociado a las enfermedades emergentes; como ejemplo reciente cabe citar que la evidencia disponible sugiere que fumar cigarrillos se asocia a un aumento de la gravedad de la enfermedad y de la mortalidad en los pacientes hospitalizados por la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) (12). Dado que el consumo de productos de tabaco combustibles es la principal causa de mortalidad y morbilidad prevenibles, una reducción sustancial de dicho consumo constituye una de las oportunidades más importantes para mejorar la salud a nivel mundial.

#### **Cigarrillos electrónicos y salud**

Los estudios epidemiológicos a largo plazo de las repercusiones de los cigarrillos electrónicos en la salud individual y la salud pública resultan difíciles ya que estos productos han evolucionado con rapidez desde su aparición a mediados de la década de 2000. En su revisión de-

tallada, las *National Academies of Science, Engineering, and Medicine* de los Estados Unidos afirman que hay “evidencias concluyentes que indican que, además de la nicotina, la mayor parte de los productos de cigarrillos electrónicos contienen y emiten numerosas sustancias potencialmente tóxicas” y que la posible exposición a estas sustancias tóxicas es sumamente variable, dada la gran diversidad de características de los productos y de formas en las que se usan los dispositivos de cigarrillos electrónicos (13). En comparación con el consumo de cigarrillos de tabaco combustibles, que constituye un producto comparativo de un riesgo muy alto, los cigarrillos electrónicos comportan probablemente menos riesgo. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que indican que los cigarrillos electrónicos y sus componentes en aerosol de nicotina, disolventes vaporizados, partículas, metales y aromatizantes, pueden tener efectos nocivos en el sistema cardiovascular (14), el sistema respiratorio (15) y el cerebro (16).

Aunque no están claros los efectos sobre la salud a largo plazo en los adultos, el consumo de cigarrillos electrónicos en los jóvenes supone una clara amenaza para la salud pública. En los Estados Unidos, el extraordinario aumento del consumo de cigarrillos electrónicos en los jóvenes no tiene precedentes (17), y hay millones de jóvenes que nunca habrían consumido cigarrillos ni otros productos de tabaco que están consumiendo cigarrillos electrónicos. La introducción de sistemas de aporte elevado de nicotina como los dispositivos JUUL transformó el panorama de los cigarrillos electrónicos y aumentó el potencial de adicción en los jóvenes. El consumo de cigarrillos electrónicos se asocia también a un aumento de la probabilidad de fumar cigarrillos combustibles en los adolescentes que no tenían ninguna intención previa de fumar cigarrillos convencionales (18), lo cual desmiente las afirmaciones de que los cigarrillos electrónicos desempeñan un papel importante en la reducción del consumo global de nicotina y tabaco.

La evidencia existente respecto a la eficacia de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar es limitada (13). Muchas de las personas que consumen cigarrillos electrónicos continúan fumando cigarrillos convencionales, y el consumo doble de cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales no se asocia a una tasa más elevada de abandono del tabaco (19). En una revisión Cochrane de 2020 se identificaron evidencias tan solo moderadas que indicaran que las tasas de abandono del tabaco fueran mayores en las personas asignadas aleatoriamente al empleo de cigarrillos electrónicos con nicotina en comparación con los que recibieron un tratamiento sustitutivo de nicotina, o en los asignados aleatoriamente al empleo de cigarrillos electrónicos con nicotina en comparación con los asignados al empleo de cigarrillos electrónicos sin nicotina (20); sin

embargo, estos resultados se basaron en tan solo unos pocos ensayos clínicos aleatorizados grandes. Es necesaria mayor investigación para determinar la eficacia de los cigarrillos electrónicos para fomentar el abandono del tabaco, en comparación con las farmacoterapias aprobadas. También son necesarios más trabajos para determinar la prevalencia y las repercusiones del consumo doble, si es o no más probable que el consumo de los nuevos productos de tabaco conduzca a una abstinencia completa del consumo de tabaco combustible, y si estos productos y cigarrillos electrónicos tienen o no efectos adversos sobre la salud si se continúa con su empleo a largo plazo.

### Nuevos productos de tabaco y salud

El tabaco calentado, los productos de bolsitas de nicotina y otros nuevos productos de tabaco representan a grandes rasgos una nueva clase emergente de productos de tabaco que son comercializados por la industria como productos de exposición reducida o de riesgo modificado. La evidencia actualmente existente respecto a los riesgos para la salud individual a largo plazo que comportan estos productos o sobre su posible repercusión en la salud pública es limitada. Los productos de tabaco calentado contienen nicotina y otros componentes potencialmente dañinos, y su potencial de exposición reducida no implica que sean inocuos ni que se asocien a una reducción inherente del riesgo asociado a ellos. Los productos de bolsitas (*pouches*) de nicotina constituyen uno de los segmentos de crecimiento más rápido del mercado del tabaco al por menor en los Estados Unidos y son un motivo de importante preocupación por lo que respecta a su accesibilidad y uso por parte de los jóvenes. Los gobiernos deben introducir y exigir el cumplimiento de sistemas estrictos de evaluación detallada previa a la comercialización de cualquier nuevo producto e impedir que la industria haga afirmaciones sobre productos relativas a la salud que no se basen en una investigación rigurosa y no hayan sido autorizadas mediante un proceso de examen por las autoridades reguladoras. Las intervenciones de control del tabaco, como MPOWER, deben aplicarse a todos los productos de tabaco.

### PAPEL DE LOS AROMATIZANTES

Aunque varios países, entre ellos la Unión Europea, los Estados Unidos y Canadá, han limitado la venta de ciertos productos de tabaco aromatizados, deben adoptarse más medidas para asegurar que los productos de tabaco aromatizados no aumenten las disparidades asociadas al tabaco y fomenten la iniciación de los jóvenes en el tabaquismo. Por ejemplo, en Singapur, en la década de 1980 se introdujeron múltiples marcas de cigarrillos mentolados para atraer a fumadores jóvenes, y en 2018 los cigarrillos mentolados suponían un 48% del mercado

total (21). En Filipinas, en donde el consumo de cigarrillos mentolados es elevado, los cigarrillos con cápsulas de aroma han pasado a ser cada vez más populares (22). En la actualidad, alrededor de la mitad del total de jóvenes estadounidenses que fuman cigarrillos señalan que consumen cigarrillos mentolados (23), y se calcula que un 86% de los fumadores negros y un 46% de los fumadores hispanos consumen cigarrillos mentolados, en comparación con tan solo un 29% de los fumadores blancos. Los países deben seguir el camino emprendido por la Unión Europea, que ha prohibido la venta de cigarrillos mentolados a través de la Directiva sobre Productos de Tabaco de la UE. Los nuevos productos de tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos, el tabaco calentado y los productos de bolsitas de nicotina, se venden con una amplia variedad de aromas que son atractivos para los jóvenes. Es necesario adoptar mayores medidas a nivel mundial para eliminar todos los aromas atractivos para los jóvenes y otros aromas no propios del tabaco de todos los productos de tabaco.

### OPORTUNIDAD DE UNA REPERCUSIÓN MUNDIAL

Existe un enorme potencial de reducción equitativa de la enfermedad cardiovascular mediante la aplicación de estrategias de prevención y control del tabaco a nivel poblacional. La aplicación del marco MPOWER de la OMS reduce de manera efectiva el consumo de tabaco en los adultos y los jóvenes (24). Aumentar el precio de los productos de tabaco, a través de la aplicación de impuestos y otros medios, y utilizar campañas dirigidas a los jóvenes para contrarrestar los efectos del marketing permiten reducir eficazmente el consumo de tabaco en los jóvenes (25). Disponiendo de estas estrategias basadas en la evidencia, la OMS está realizando un seguimiento de los avances hacia el objetivo mundial de una reducción relativa del 30% en la prevalencia de consumo de tabaco al llegar al 2025. De forma análoga, la AHA está trabajando con un objetivo ambicioso de poner fin al tabaco que consiste en alcanzar una prevalencia del consumo de tabaco de un 5% o inferior en los Estados Unidos (26). Lamentablemente, las tasas actuales de consumo de tabaco sugieren que estos objetivos no se alcanzarán sin la elaboración y aplicación de políticas más potentes.

Se calcula que en el mundo hay 780 millones de fumadores adultos que desean dejar de fumar (3), y la campaña "Comprométete a dejarlo" de la OMS tiene como objetivo prestar apoyo a 100 millones de ellos para que consigan abandonar el tabaco. Deberán hacerse mayores esfuerzos por apoyar a los fumadores adultos que desean dejar de fumar a través de intervenciones de tratamiento y mediante medidas de políticas que creen un entorno favorable para el abandono del tabaco.

La evidencia existente es clara en cuanto a que los cigarrillos electrónicos plantean una amenaza importante para la salud a nivel mundial a través de un drástico aumento del consumo de tabaco y nicotina en los jóvenes. Muchos países han prohibido la comercialización de los cigarrillos electrónicos y los productos de tabaco calentado aplicando para justificarlo el principio de precaución (es decir, que la introducción de un nuevo producto o proceso cuyos efectos finales no se conocen debe diferirse hasta que se disponga de evidencias científicas sobre su seguridad). La *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* ha presentado una justificación sólida de los motivos por los que los países de ingresos bajos y medianos deben prohibir por completo la venta de todos los sistemas de aporte de nicotina electrónicos (27). A nivel mundial, se hace necesaria una regulación más eficaz de las ventas *online* de cigarrillos electrónicos y líquidos electrónicos para reducir la accesibilidad de los cigarrillos electrónicos para los jóvenes. Deben tomarse medidas con rapidez en los países en los que hay un uso amplio de los cigarrillos electrónicos si pretendemos reducir la acción a la nicotina y el consumo de tabaco en los jóvenes, al tiempo que se proporciona un acceso a servicios para dejar de fumar integrales y basados en la evidencia como alternativa más segura para los adultos que desean dejar de fumar cigarrillos combustibles.

### ABORDAR EL RETO: PAPEL DE LA AHA Y SUS ASOCIADOS

La AHA, la *World Heart Federation*, el *American College of Cardiology* y la Sociedad Europea de Cardiología se han comprometido a poner fin a la epidemia mundial del tabaco defendiendo políticas con una eficacia probada en la reducción del consumo de tabaco y fomentando acciones más audaces de los gobiernos para proteger la salud pública. Conjuntamente con otros asociados de todo el mundo, continuamos **realizando un seguimiento y llamando la atención sobre las prácticas de la industria del tabaco** para la promoción de sus productos adictivos y mortíferos. A la vista del tremendo coste que tienen los productos de tabaco combustibles para la salud mundial, hacemos un llamamiento a que los gobiernos adopten medidas más estrictas que permitan **reducir con mayor rapidez el consumo de productos de tabaco combustibles**. Para alcanzar este objetivo, respaldamos una **reducción de las concentraciones de nicotina en todos los productos de tabaco combustibles**, al tiempo que

se asegura que la próxima generación no sea adicta a nuevos productos de aporte de nicotina.

El marco MPOWER y décadas de experiencia en el control del tabaco proporcionan una hoja de ruta para alcanzar el fin del tabaco. Hacemos un llamamiento a los gobiernos a que  **aumenten el precio de los productos de tabaco** hasta niveles que fomenten eficazmente que los adultos dejen de fumar y se reduzca sustancialmente la iniciación en el tabaquismo en los jóvenes. La eliminación de la venta de cigarrillos mentolados y de otros productos de tabaco aromatizados es esencial para erradicar la epidemia mundial del tabaco, y los gobiernos deben **eliminar la venta de todos los productos de tabaco con aromatizantes** para reducir sustancialmente la iniciación en el tabaquismo de los jóvenes y para abordar las disparidades existentes en relación con el consumo de tabaco. Los gobiernos deben **proteger a las personas del humo del tabaco** mediante la aplicación de políticas integrales de prohibición completa del consumo de tabaco, incluido el combustible, el calentado y los productos electrónicos, en todos los lugares públicos interiores. En la medida de lo posible dentro de los marcos legales existentes, los gobiernos deben **establecer y exigir el cumplimiento de prohibiciones completas de publicidad, promociones y patrocinios de la industria del tabaco**. Deben incluirse advertencias gráficas respecto a la salud en todos los envases y paquetes de productos de tabaco y, cuando ello sea posible dentro de los marcos legales existentes, deben usarse envases y paquetes discretos/normalizados para los productos de tabaco.

Recomendamos también una **investigación mayor y más robusta** para identificar otras estrategias que ayuden a los consumidores de tabaco ya existentes a dejar de consumirlo, prestando especial atención a los jóvenes. Esperamos que se aplique el mismo rigor de investigación y regulación a todos los productos que afirmen ser eficaces para ayudar a los adultos a dejar el tabaco. Por ejemplo, deben realizarse ensayos clínicos bien diseñados de cualquier producto que pueda tener un potencial para dejar de fumar, como los cigarrillos electrónicos, y estos estudios deben llevarse a cabo según lo establecido por las leyes y organismos pertinentes de regulación de medicamentos y ser examinados por ellos.

Por último, los gobiernos deben adoptar más medidas para **limitar o prohibir la venta de productos de tabaco**, al tiempo que garantizan que los consumidores de tabaco ya existentes dispongan del apoyo necesario para conseguir dejar de fumar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. National Cancer Institute and World Health Organization. The Economics of Tobacco and Tobacco Control: National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 21. U.S. Department

of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute and World Health Organization, 2016. NIH publication No. 16-CA-8029A.

2. Tobacco Fact Sheet. World Health Organization website, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tobacco>. Accessed December 1, 2020.

3. WHO launches year-long campaign to help 100 million people quit tobacco. News release. World Health Organization; December 8, 2020, <https://www.who.int/news/item/08-12-2020-who-launches-year-long-campaign-to-help-100-million-people-quit-tobacco>. Accessed December 9, 2020.
4. World Health Organization. WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000-2025. 3rd ed. World Health Organization, 2019.
5. World Health Organization. Summary Results of the Global Youth Tobacco Survey in Selected Countries of the WHO European Region. WHO Regional Office for Europe, 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2020/summary-results-of-the-global-youth-tobacco-survey-in-selected-countries-of-the-who-european-region-2020>. Accessed December 2, 2020.
6. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette use among middle and high school students: United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1310-2. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1>.
7. WHO Tobacco-Free Initiative: MPOWER. World Health Organization website. <https://www.who.int/tobacco/mpower/en/>. Accessed November 16, 2020.
8. U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General—Executive Summary. Centers for Disease Control and Prevention, 2016.
9. Nearly \$17 million invested in research to fast-track studies on health impacts of e-cigarettes and nicotine on youth. News release. American Heart Association; April 21, 2020. <https://newsroom.heart.org/news/nearly-17-million-invested-in-research-to-fast-track-studies-on-health-impacts-of-e-cigarettes-and-nicotine-on-youth>. Accessed November 16, 2020.
10. U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
11. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rossstrom B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R, 21st Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013; 368:341-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>.
12. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Science Brief, 30 June 2020, WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Smoking/2020.2.
13. National Academies of Science, Engineering, and Medicine. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies Press, 2018. <https://doi.org/10.17226/24952>. Accessed November 16, 2020.
14. Buchanan ND, Grimmer JA, Tanwar V, Schwieterman N, Mohler PJ, Wold LE. Cardiovascular risk of electronic cigarettes: a review of preclinical and clinical studies. *Cardiovasc Res.* 2020;116:40-50. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz256>.
15. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? [published correction appears in *BMJ.* 2019;367:l5980]. *BMJ.* 2019;366:l5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5275>.
16. Kuntic M, Oelze M, Steven S, Kröllner-Schön S, Stamm P, Kalinovic S, Frenis K, Vujacic-Mirski K, Bayo Jimenez MT, Kvandova M, et al. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur Heart J.* 2020;41:2472-83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz772>.
17. Volkow, N. Monitoring the Future Survey Results Show Alarming Rise in Teen Vaping. National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse website. December 17, 2018. <https://www.drugabuse.gov/about-nida/noras-blog/2018/12/monitoring-future-survey-results-show-alarming-rise-in-teen-vaping>. Accessed December 1, 2020.
18. Owotomo O, Stritzel H, McCabe SE, Maslowsky J. Smoking intention and progression from e-cigarette use to cigarette smoking. *Pediatrics.* 2020;146: e202002881. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-002881>.
19. Jackson SE, Shahab L, West R, Brown J. Associations between dual use of e-cigarettes and smoking cessation: a prospective study of smokers in England. *Addict Behav.* 2020;103:106230. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106230>.
20. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Ntley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>.
21. van der Eijk Y, Lee JK, Ling P. How menthol is key to the tobacco industry's strategy of recruiting and retaining young smokers in Singapore. *J Adolesc Health.* 2019;64:347-54. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.09.001>.
22. Brown J, Zhu M, Moran M, Hoe C, Frejas F, Cohen JE. "It has candy. You need to press on it": young adults' perceptions of flavoured cigarettes in the Philippines. *Tob Control.* 2021;30:293-8. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055524>.
23. Sawdey MD, Chang JT, Cullen KA, Rass O, Jackson KJ, Ali FRM, Odani S, Courtney-Long EA, Armour BS, Ambrose BK, et al. Trends and associations of menthol cigarette smoking among US middle and high school students: National Youth Tobacco Survey, 2011-2018. *Nicotine Tob Res.* 2020;22:1726-35. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa054>.
24. Ngo A, Cheng KW, Chaloupka FJ, Shang C. The effect of MPOWER scores on cigarette smoking prevalence and consumption. *Prev Med.* 2017;105S:S10-4. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.05.006>.
25. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), 2012.
26. Bhatnagar A, Whitsel LP, Blaha MJ, Huffman MD, Krishan-Sarin S, Maa J, Rigotti N, Robertson RM, Warner JJ. New and emerging tobacco products and the nicotine endgame: the role of robust regulation and comprehensive tobacco control and prevention: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e937-58. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000669>.
27. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Where Bans are Best: Why LMICs Must Prohibit E-Cigarette and HTP Sales to Truly Tackle Tobacco: 2020 Updated Position Paper. The Union, 2020. <https://theunion.org/technical-publications/union-position-paper-on-e-cigarettes-and-htp-sales-in-lmics>. Accessed December 2, 2020

## COMENTARIO EDITORIAL

# Es el momento para unirnos y poner fin a la epidemia de tabaquismo



Ana G. Múnera Echeverri

Ana G. Múnera Echeverri. MD. FACC, FSIAC, FeSISIAC

**E**l tabaquismo es una de las principales causas prevenibles de enfermedad cardiovascular y constituye una de las mayores amenazas para la salud pública del mundo. En promedio un fumador pierde 10 años de su vida (1) y el riesgo de enfermedad cardiovascular en fumadores menores de 50 años es 5 veces mayor que en los no fumadores (2).

En la publicación reciente en el JACC realizada por la Asociación Americana del Corazón (AHA), la Federación Mundial del Corazón (WHF), Colegio Americano de Cardiología (ACC) y Sociedad Europea de Cardiología (SEC), Willett y colaboradores (3), nos presentan de forma magistral esta realidad, que ocasiona el 12% de muertes en el mundo en personas de 30 años o más. Lo que representa la muerte de más de 8 millones de personas al año, de las cuales más de 7 millones son consumidores directos y alrededor de 1,2 millones son fumadores pasivos (4). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fumar cigarrillos es la forma más empleada en el mundo de consumir tabaco. El tabaco es perjudicial en todas sus modalidades y no existe un nivel seguro de exposición. Casi la mitad de los niños respiran aire contaminado por humo de tabaco en los lugares públicos, y 65.000 mueren cada año por enfermedades atribuibles al humo ajeno.

En esta publicación conjunta (3) presentan la magnitud e impacto de esta epidemia, que en los últimos años ha empeorado, debido a la aparición de cigarrillos electrónicos y nuevos productos de tabaco innovadores en forma de presentación y sabores, que han sido particularmente atractivos para los jóvenes. Millones de personas jóvenes que nunca habían fumado cigarrillos o productos de tabaco, ahora están usando cigarrillos electrónicos. Desde 2011, el uso de cigarrillos electrónicos entre estudiantes de secundaria en los Estados Unidos ha aumentado del 1,5% al 19,6% en 2020. De 2014 a 2020, la proporción de usuarios de cigarrillos electrónicos que usan cigarrillos aromatizados aumentó de 65,1% a 84,7% (5,6).

Los nuevos productos de tabaco calentados (PTC) y de administración de nicotina, son tóxicos y contienen sustancias cancerígenas, por lo que deben considerarse y tratarse como otro producto de tabaco. Exponen a los consumidores a emisiones tóxicas, y no existe información suficiente para concluir que sean menos perjudiciales que los cigarrillos tradicionales. Tampoco se dispone de información sobre los efectos de las emisiones de estos productos en los fumadores pasivos. Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) y los sistemas electrónicos sin nicotina (SESN), denominados cigarrillos electrónicos, son dispositivos que, al calentar una solución, generan un aerosol que es inhalado por el usuario. Resulta preocupante que la comercialización de estos productos incluya información falsa o engañosa sobre beneficios para la salud y su eficacia para ayudar a dejar de fumar, y que vaya dirigida a la población joven (en particular, con el uso de aromatizantes). Los SEAN/SESN no son recomendados como terapia para el abandono del tabaquismo y no deben promocionarse como ayuda contra el tabaquismo hasta que se disponga de datos científicos adecuados y suficientes (7,8,9,10).

Aunque muchos de los efectos a largo plazo de los SEAN en la salud se desconoce, cada vez hay más evidencia que estos productos no son inofensivos (11). Estudios recientes sugieren que tienen efectos agudos negativos sobre salud cardiovascular, presión arterial y que se ha demostrado el uso diario de SEAN está asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. (12-14) En Estados Unidos, casi el 70% de los usuarios adultos de SEAN también fuman cigarrillos (15). Algunos estudios sugieren que el uso dual se asocia con un aumento riesgo de enfermedades respiratorias y cardiovasculares (16-18).

En las últimas guías de prevención primaria de la Enfermedad cardiovascular de la AHA y ACC (19), anotan un aspecto de crucial importancia, como es interrogar en cada visita el uso de tabaco y anotar su estado en la histo-

ria clínica, como signo vital para facilitar la cesación del tabaco. Como muchas personas que usan tabaco no lo informan, recomiendan formas de interrogar que incrementan la exactitud. Por ejemplo, se podría preguntar: “¿Has fumado cualquier producto de tabaco en los últimos 30 días, así sea una calada?”, “¿Has vapeado o ‘juuled’ en los últimos 30 días, así sea una calada?”, “¿Has usado cualquier producto de tabaco en los últimos 30 días?”, si en cualquiera de las preguntas la respuesta es SI, el paciente se considera un fumador actual. Debería evitarse preguntas como “¿Es usted fumador?” o “¿Usted fuma?” porque es menos probable que informen el hábito de fumar cuando se interroga de esta forma.

En las recientes guías de la SEC de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (20) además recomiendan, cuando el tiempo es limitado emplear una estrategia de 30 segundos con tres elementos:

- PREGUNTE: Presencia y registre la condición de fumador.
- ACONSEJE: sobre las mejores formas de dejar de fumar.
- ACTÚE: Ofrezca ayuda.

Los Estados Miembros de la OMS adoptaron por unanimidad el Convenio Marco para el Control del Tabaco. A este acuerdo, se han adherido 182 partes que representan más del 90% de la población mundial. La OMS adoptó el conjunto de medidas MPOWER (21), una forma práctica y costo eficaz de intensificar la aplicación de las principales disposiciones. En esta opinión conjunta la AHA, WHF, ACC y SEC (3) hacen una invitación a mayor acción a nivel mundial para poner fin a la epidemia de tabaquismo, donde los gobiernos deben tomar medidas inmediatas para implementar el marco MPOWER de la OMS, que describe 6 estrategias esenciales que han demostrado reducir el consumo de tabaco.

Estas medidas son:

- (Monitor) Vigilar el consumo de tabaco y de las medidas de prevención
- (Protect) Proteger a la población del humo de tabaco
- (Offer) Ofrecer ayuda para dejar el tabaco
- (Warn) Advertir de los peligros del tabaco
- (Enforce) Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco
- (Raise) Aumentar los impuestos sobre el tabaco.(3)

Se requiere su implementación para lograr el objetivo global de una reducción relativa del 30% en la prevalencia del consumo de tabaco para el 2025. De manera similar, la AHA está trabajando hacia una meta final del 5% o menos en la prevalencia tabaquismo en los Estados Unidos.

También nos invitan a continuar monitoreando las prácticas de la industria del tabaco, nos solicitan acciones gubernamentales más firmes que reduzcan el uso de productos de tabaco combustibles y reducción de las concentraciones de nicotina en todos los productos de tabaco. Hacen una llamada a los gobiernos para que aumenten el precio de los productos de tabaco, eliminar la venta de cigarrillos mentolados y aromatizados, proteger a las personas del humo del tabaco y hacer cumplir prohibiciones sobre la publicidad y los patrocinios de la industria tabacalera (3).

Logramos unirnos y rápidamente generar conocimiento y acciones para una pandemia ocasionada por un virus (COVID-19), ahora la invitación es clara y concreta:

**Es el momento de unirnos para de una vez por todas ponerle fin a la Epidemia del Tabaquismo.**

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Correo electrónico: [anagme@me.com](mailto:anagme@me.com)

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
2. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043-1047.
3. Willett J, Achenbach S, Pinto FJ, Poppas A, Elkind MSV. The tobacco endgame—eradicating a worsening epidemic: a joint opinion from the American Heart Association, World Heart Federation, American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:77-81.
4. Global Burden of Disease [database]. Washington, DC: Institute of Health Metrics; 2019 (<https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/270/IHME>, accessed 17 July 2021).
5. Rose SW, Johnson AL, Glasser AM, Villanti AC, Ambrose BK, Conway K et al. Flavour types used by youth and adult tobacco users in wave 2 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study 2014–2015. *Tobacco Control*. 2020;29(4):432–446.
6. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette use among middle and high school students - United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:1310–1312.
7. Huang J, Kornfield R, Szczypka G, Emery S. A cross-sectional examination of marketing of electronic cigarettes on Twitter. *Tobacco Control*. 2014; 23 (suppl 3): iii26–iii30
8. Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina (SEAN/SESN) [en línea]. Decisión de la OMS, Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, sexta reunión, FCTC/COP/6(9), 2014.
9. Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina (SEAN/SESN) [en línea]. Decisión de la OMS, Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, sexta reunión, FCTC/COP/7(9), 2016.
10. US Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: Behavioral and Pharmacotherapy Interventions. 2017. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/tobacco-use-in-adults-and-pregnant-women-counseling-and-interventions1>. Accessed January 5, 2019.

11. Systematic review of health effects of electronic cigarettes. Geneva; World Health Organization: 2015.
12. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(11):1219-1228.
13. Kennedy CD, van Schalkwyk MCI, McKee M, Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies. *Preventive Medicine*. 2019;127:105770.
14. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *The Journal of Physiology*. 2020;598(22):5039-5062.
15. WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization; 2021.
16. Wang JB, Olgin JE, Nah G, Vittinghoff E, Cataldo JK, Pletcher MJ et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198681.
17. Kim C-Y, Paek Y-J, Seo HG, Cheong YS, Lee CM, Park SM et al. Dual use of electronic and conventional cigarettes is associated with higher cardiovascular risk factors in Korean men. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-10.
18. Reddy KP, Schwamm E, Kalkhoran S, Noubary F, Walensky RP, Rigotti NA. Respiratory symptom incidence among people using electronic cigarettes, combustible tobacco, or both. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;Apr 15. doi: 10.1164/rccm.202012-4441LE.
19. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaieian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
20. Visseren F.L.J., Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas K, Böck M, Benetos A, Biffi A, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337 doi:10.1093/eurheartj/ehab484
21. WHO Tobacco-Free Initiative: MPOWER. World Health Organization website. <https://www.who.int/tobacco/mpower/en/>. Accessed November 16, 2020.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Ablación frente a tratamiento farmacológico para la fibrilación auricular en minorías raciales y étnicas



Kevin L. Thomas, MD,<sup>a</sup> Hussein R. Al-Khalidi, PhD,<sup>a</sup> Adam P. Silverstein, MS,<sup>a</sup> Kristi H. Monahan, RN,<sup>b</sup> Tristram D. Bahnson, MD,<sup>a</sup> Jeanne E. Poole, MD,<sup>c</sup> Daniel B. Mark, MD, MPH,<sup>a</sup> Douglas L. Packer, MD,<sup>b</sup> en nombre de los investigadores del estudio CABANA

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Las estrategias de control del ritmo para la fibrilación auricular (FA), incluida la ablación percutánea, son notablemente infrutilizadas en las personas de minorías raciales/étnicas en Norteamérica.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue describir los resultados del ensayo CABANA en función de la raza/origen étnico.

**MÉTODOS** En el ensayo CABANA se incluyó a 2204 participantes con FA sintomáticos en la asignación aleatoria a un tratamiento de ablación o un tratamiento farmacológico, que incluyó el empleo de fármacos para el control de la frecuencia y/o del ritmo cardíacos. Tan solo se incluyó a participantes de Norteamérica en el presente análisis, y se les agrupó en subgrupos de pacientes de minorías raciales y étnicas o no pertenecientes a ellas, utilizando las definiciones de los *National Institutes of Health*. El criterio de valoración principal fue la combinación de la muerte, el ictus invalidante, la hemorragia grave y la parada cardíaca.

**RESULTADOS** De los 1280 participantes incluidos en el estudio CABANA en Norteamérica, 127 (9,9%) pertenecían a minorías raciales y étnicas. En comparación con los participantes que no pertenecían a ellas, los de minorías raciales y étnicas eran de menor edad, con una mediana de 65,6 frente a 68,5 años, respectivamente, y presentaban con mayor frecuencia insuficiencia cardíaca (37,0% frente a 22,0%), hipertensión (92,1% frente a 76,8%, respectivamente) y una fracción de eyección < 40% (20,8% frente a 7,1%). Los pacientes de minorías raciales y étnicas tratados mediante ablación presentaron una reducción relativa del 68% en la variable de valoración principal (*hazard ratio* ajustada [aHR]: 0,32, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,13-0,78) y una reducción relativa del 72% en la mortalidad por cualquier causa (aHR: 0,28; IC del 95%: 0,10-0,79). Las tasas de eventos de la variable principal en los participantes de minorías raciales o étnicas y en los no pertenecientes a ellas fueron similares en el grupo de tratamiento con ablación (tasas de eventos de Kaplan-Meier a 4 años del 12,3% frente al 9,9%); sin embargo, los pacientes de minorías raciales y étnicas a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento farmacológico presentaron una tasa de eventos muy superior a la observada en los participantes que no formaban parte de esas minorías (27,4% frente a 9,4%).

**CONCLUSIÓN** En los pacientes de minorías raciales o étnicas incluidos en la cohorte del estudio CABANA en Norteamérica, la ablación percutánea mejoró significativamente los principales resultados clínicos en comparación



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

<sup>a</sup> Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>b</sup> Mayo Clinic–St Mary's Campus, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; y la <sup>c</sup> University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 1 de febrero de 2021; original revisado recibido el 19 de abril de 2021, aceptado el 26 de abril de 2021

con el tratamiento farmacológico. Estos beneficios, que no se observaron en los participantes que no formaban parte de minorías raciales o étnicas parecen deberse a un peor resultado clínico del tratamiento farmacológico. (*Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial* [CABANA]; NCT00911508). (J Am Coll Cardiol 2021;78:126-38) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular

IC = insuficiencia cardiaca

IN/NA = indios norteamericanos/  
nativos de Alaska

IP = nativos de islas del Pacífico

NA = Norteamérica

La guía de práctica clínica actualizada de 2014 del *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y la *Heart Rhythm Society* respalda un papel más prominente de la ablación percutánea en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), incluido su uso como tratamiento de primera línea para la FA paroxística o persistente sintomática recurrente (1).

Históricamente, los pacientes negros y de otras minorías raciales y étnicas han estado infrarrepresentados en los ensayos clínicos dedicados al manejo y el tratamiento de la FA (2,3). Los datos de estudios de observación indican un menor uso de las estrategias de control del ritmo, incluida la ablación percutánea, en el manejo de la FA en los pacientes de minorías raciales y étnicas, y no hay datos de ensayos aleatorizados que describan la seguridad y la eficacia del tratamiento de ablación percutánea para abordar la FA en esos pacientes (4-10).

El estudio CABANA (*Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*), que es el ensayo clínico más amplio realizado hasta la fecha de la ablación percutánea en comparación con el tratamiento farmacológico de la FA, observó que la estrategia de la ablación percutánea no mejoraba de forma significativa los resultados obtenidos en la variable de valoración clínica principal combinada (muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardiaca) en comparación con el tratamiento farmacológico en un análisis por intención de tratar (11). Las variables de valoración secundarias de muerte u hospitalización de causa cardiovascular, así como la recurrencia de la FA, se redujeron significativamente con la ablación, y hubo una mejora de la calidad de vida durante un período de hasta 60 meses (11-13). El objetivo del presente análisis fue determinar si la respuesta a la asignación del tratamiento en el ensayo CABANA difería en función de la pertenencia a una minoría racial o étnica en los pacientes incluidos en el estudio en Norteamérica (NA).

## MÉTODOS

**DISEÑO Y CONTEXTO DEL ENSAYO.** El estudio CABANA es un ensayo clínico aleatorizado, internacional, multicéntrico, sin diseño ciego, que se ha registrado en

ClinicalTrials.gov (NCT00911518). Anteriormente se ha publicado una información completa sobre el diseño y los métodos del ensayo (11,14). El estudio CABANA fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO.** Se consideraron aptos para la inclusión los participantes de edad  $\geq 18$  años en los que se disponía de una documentación electrocardiográfica de un mínimo de 2 episodios de FA paroxística o 1 episodio de FA persistente en los 6 meses previos a la inclusión y que eran candidatos adecuados para una ablación percutánea y elegibles para los tratamientos farmacológicos en el momento de la inclusión (14). Con objeto de asegurar que las tasas de eventos fueran suficientes para detectar el efecto del tratamiento planteado en la hipótesis, en el estudio CABANA se exigió que los pacientes tuvieran una edad  $\geq 65$  años o bien que fueran de edad  $< 65$  años y presentaran como mínimo 1 factor de riesgo para el ictus (14). Para los fines de este análisis de los subgrupos raciales étnicos especificado *a priori*, se incluyó a los participantes que habían sido incluidos en el estudio en un centro de NA. La raza y el origen étnico se basaron en lo identificado por los propios participantes a través del centro de estudio utilizando las categorías de los *National Institutes of Health* (NIH) que incluían las siguientes: blancos, negros, asiáticos, indios norteamericanos (IN)/nativos de Alaska (NA), nativos de Hawái u otras islas del Pacífico (IP) o multirraciales. Las opciones de clasificación étnica incluían las siguientes: no hispanos ni latinos o de origen latino; e hispanos, latinos o de origen latino. Optamos por limitar nuestro análisis a NA, dadas las dificultades que comportaba clasificar las minorías raciales y étnicas en otros lugares usando las categorías empleadas en los Estados Unidos. Para el presente trabajo, se clasificó a los participantes como pertenecientes a una minoría racial o étnica (negros, IN/NA, originarios de Hawái u otras IP, multirraciales [excluida la combinación de blanco y asiático] o hispanos, latinos/de origen latino), o no pertenecientes a ellas (blancos no hispanos o asiáticos). La raza asiática no se incluyó en la agrupación de minorías raciales y étnicas ya que, en la actualidad, este grupo racial no se considera una minoría según la definición de los NIH.

**CRITERIOS DE VALORACIÓN.** El criterio de valoración principal en el estudio CABANA fue la combinación formada por la mortalidad por cualquier causa, el ictus invalidante, la hemorragia grave y la parada cardíaca (14). Las variables de valoración secundarias fueron la mortalidad por cualquier causa sola, y la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización de causa cardiovascular.

Tal como se ha descrito en publicaciones previas, para evaluar la recurrencia de la FA en el estudio CABANA se proporcionó a los pacientes un sistema de registro patentado ("CABANA Box"), y especificamos *a priori* que los resultados del criterio de valoración principal de recurrencia de la FA se limitarían al subgrupo de pacientes en los que se utilizó este sistema de registro (11,13). De los 1280 participantes de NA incluidos en este análisis de subgrupos, 72 (56,7%) de los 127 participantes de minorías raciales o étnicas y 958 (83,1%) de los 1153 participantes no pertenecientes a minorías utilizaron el CABANA Box. La recurrencia de la FA se definió como un episodio de FA de una duración  $\geq 30$  s después del período de blanqueo farmacológico. Las recurrencias de la FA fueron validadas ("adjudicadas") por el laboratorio central de electrocardiografía del estudio CABANA (13). La variable de valoración de recurrencia de la FA corresponde a una combinación de datos de registros motivados por los síntomas, registros de autodetección de 24 horas y registros de Holter continuo de 96 horas realizados cada 6 meses. La carga de FA se evaluó mediante el porcentaje de tiempo pasado en FA según lo indicado por el registro Holter de 96 horas programado cada 6 meses (13).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las estadísticas descriptivas de resumen consistieron en el número (porcentaje) para las variables cualitativas y la mediana (rango intercuartílico [RIC]) para las variables continuas. Las comparaciones estadísticas principales se realizaron según el tratamiento asignado en la aleatorización (análisis por intención de tratar) (11). Se calcularon las tasas acumuladas de eventos de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamiento, con el tiempo transcurrido hasta el evento (en meses) medido a partir del momento de la aleatorización (15). La magnitud del efecto del tratamiento en cuanto a la mayor parte de los resultados clínicos se expresó en forma de *hazard ratio* (HR) con los intervalos de confianza (IC) del 95% (asociados y se calculó con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para las covariables (16). El modelo de Cox se estratificó según la pertenencia a minorías raciales y étnicas y se ajustó para un conjunto de características iniciales de los pacientes especificadas *a priori*: edad, sexo, tipo de FA, años tras el inicio de la FA, antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC), cardiopatía estructural, puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, antecedentes de enfermedad co-

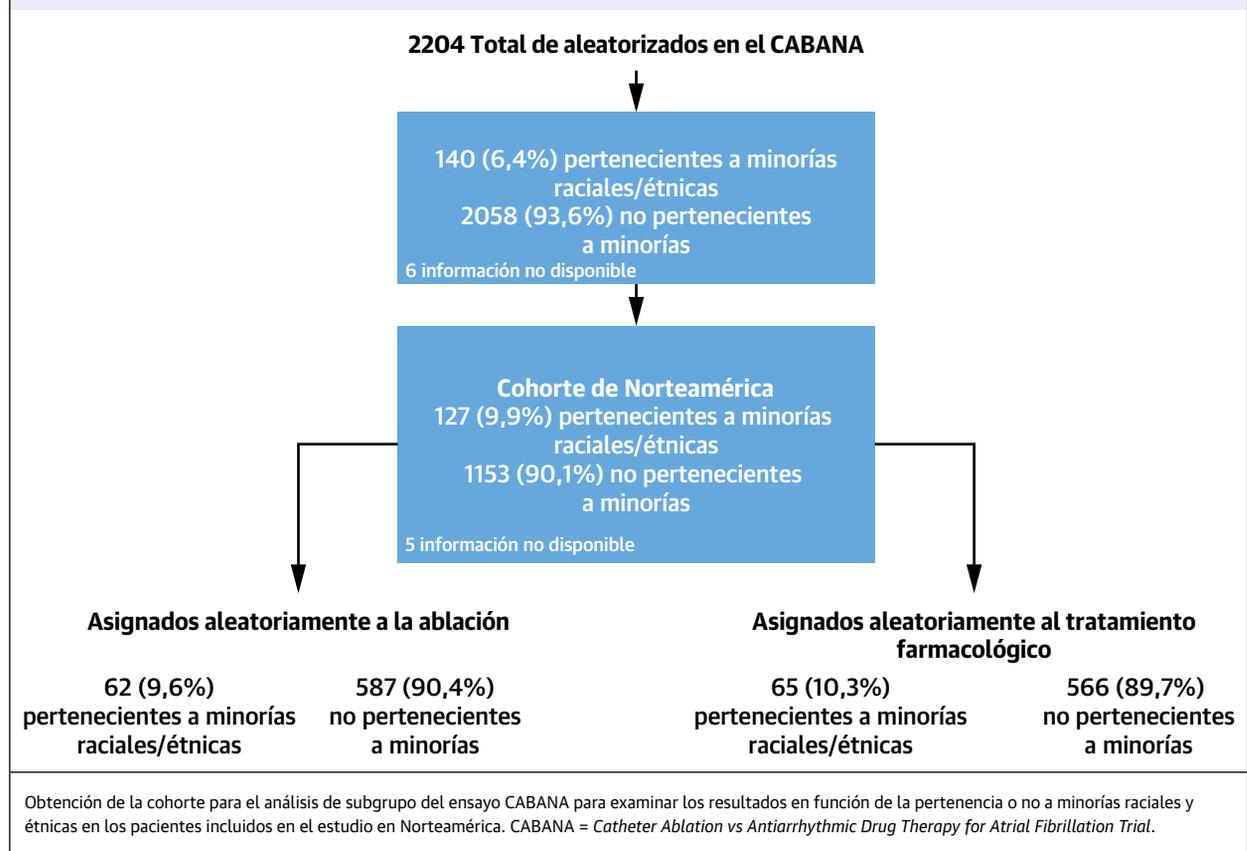
ronaria e hipertensión. Se incluyó en el modelo un término de interacción, de grupo de tratamiento  $\times$  pertenencia a minoría racial y étnica. Las pruebas estadísticas de las diferencias entre los tratamientos se realizaron con la prueba de Wald a partir del modelo de Cox. Examinamos el supuesto de proporcionalidad en el modelo de Cox para la variable de valoración principal combinada y para la mortalidad por cualquier causa con el empleo de la presentación ASSESS en PROC PHREG (SAS 9.4, SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos), y se comprobó que se cumplía el supuesto de riesgos proporcionales.

Para examinar si los resultados clínicos diferían en los pacientes con y sin datos de recurrencia de FA del CABANA Box, adaptamos un modelo de Cox para la variable de valoración principal combinada así como para la mortalidad por cualquier causa, incluidas todas las covariables especificadas *a priori* y un término de interacción entre el uso o no uso del CABANA Box y el tratamiento asignado aleatoriamente. No hubo ninguna interacción significativa ( $p = 0,87$  para la variable de valoración principal,  $p = 0,67$  para la mortalidad por cualquier causa). Se calculó la incidencia acumulada de FA recurrente con el empleo de un modelo de Fine-Gray (17) ajustado respecto a las covariables iniciales antes mencionadas, tomando la muerte como riesgo competidor.

Los valores de  $p$ , allí donde se presentan, tienen como objetivo facilitar la interpretación y reflejar lo inesperado de los efectos observados bajo el supuesto de que la hipótesis nula correspondiente es correcta (18). No se introdujo ningún ajuste para comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa SAS versión 9.4.

## RESULTADOS

De los 1285 participantes incluidos en la asignación aleatoria del ensayo CABANA en NA, 127 formaban parte de minorías raciales y étnicas (62 del grupo de tratamiento con ablación, 65 del grupo de tratamiento farmacológico) (figura 1), 1153 no pertenecían a esas minorías (587 del grupo de ablación, 566 del grupo de tratamiento farmacológico), y en 5 no se identificó si eran o no de una minoría racial o étnica. De los 127 participantes pertenecientes a minorías raciales y étnicas, 66 eran negros no hispanos (33 del grupo de ablación, 33 del grupo de medicación), 4 IN/NA (3 de ablación, 1 de medicación), 1 de Hawái/otras IP (del grupo de medicación), 6 multirraciales no hispanos (3 de ablación, 3 de medicación), 36 hispanos blancos (17 de ablación, 19 de medicación), 10 hispanos negros (5 de ablación, 5 de medicación), 2 de raza desconocida e hispanos (0 de ablación, 2 de medicación), 1 de Hawái/IP hispano (del grupo de ablación) y 1 hispano multirracial (del grupo de medicación).

**FIGURA 1.** Diagrama CONSORT para el análisis del subgrupo de pacientes de minorías raciales y étnicas en el ensayo CABANA

La mediana global de seguimiento en los 1280 participantes en los que se dispuso de los datos de pertenencia a minorías raciales y étnicas fue de 54,9 meses. La mediana de seguimiento fue de 48,0 meses en los 127 pacientes que formaban parte de minorías raciales y étnicas y de 55,5 meses en los 1153 pacientes que no pertenecían a esas minorías.

**CARACTERÍSTICAS INICIALES.** Las características iniciales estaban en gran parte equilibradas entre los grupos de tratamiento por lo que respecta a los participantes no pertenecientes a minorías, pero lo estaban menos en el grupo de pacientes de minorías raciales y étnicas (tabla 1). De los participantes de minorías raciales y étnicas, un 45,2% de los del grupo de tratamiento con ablación y un 52,3% de los del grupo de tratamiento con medicación tenían < 65 años de edad y un 14,5% y 6,2%, respectivamente, tenían ≥ 75 años de edad. Las mujeres constituían un 27,4% de los participantes del grupo de ablación y un 35,4% de los del grupo de tratamiento farmacológico. La prevalencia de la IC (clase funcional ≥ II de la *New York Heart Association* [NYHA]) fue la misma en los dos grupos de tratamiento. La diabetes fue más frecuente en el grupo de tratamiento con ablación (35,5%

frente a 20,0% en el grupo de tratamiento con medicación). La FA paroxística fue más frecuente en el grupo de medicación (49,2% frente a 38,7% en el grupo de tratamiento con ablación).

Los participantes de minorías raciales y étnicas, en comparación con los que no pertenecían a esas minorías (tabla 1) eran de menor edad (mediana de edad 65,6 años frente a 68,5 años) y tenían una mayor probabilidad de presentar síntomas de IC de clase funcional ≥ II de la NYHA (37,0% frente a 22,0%) y antecedentes de hipertensión (92,1% frente a 76,8%). Además, los participantes pertenecientes a minorías raciales y étnicas tenían tasas más elevadas de hipertrofia ventricular izquierda (42,2% frente a 33,9%), y en aquellos en los que se dispuso de una determinación de la fracción de eyección (FE) (72 participantes de minorías raciales y étnicas, 743 participantes no pertenecientes a minorías), la frecuencia de una FE < 40% fue mayor en los pacientes de las minorías (20,8% frente a 7,1% en los no pertenecientes a minorías). No hubo diferencias en los años transcurridos desde el diagnóstico de la FA ni en el tipo de FA presente en el momento de la inclusión (44,1% y 44,2% de casos de FA paroxística en los pacientes de minorías y los no pertenecientes a minorías, respectivamente).

**TABLA 1. Parámetros demográficos y características clínicas en la situación inicial según el tratamiento en los grupos pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y étnicas**

	Pertenecientes a minorías raciales y étnicas			No pertenecientes a minorías		
	Total (N = 127)	Ablación (n = 62)	Medicación (n = 65)	Total (N = 1153)	Ablación (n = 587)	Medicación (n = 566)
Edad, años	65,6 (56,8-70,1)	66,4 (56,1-71,7)	64,5 (57,2-69,3)	68,5 (63,9-72,8)	68,4 (63,4-72,9)	68,5 (64,3-72,6)
Grupo de edad, años						
< 65	62 (48,8)	28 (45,2)	34 (52,3)	331 (28,7)	171 (29,1)	160 (28,3)
≥ 65 a < 75	52 (40,9)	25 (40,3)	27 (41,5)	646 (56,0)	323 (55,0)	323 (57,1)
≥ 75	13 (10,2)	9 (14,5)	4 (6,2)	176 (15,3)	93 (15,8)	83 (14,7)
Mujeres	40 (31,5%)	17 (27,4%)	23 (35,4%)	376 (32,6%)	194 (33,0%)	182 (32,2%)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>						
Mediana (RIC)	126	62	64	1147	584	563
Gravedad de FA, CCS	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,5 (1,5-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)
CCS clase 0	7 (5,6)	4 (6,5)	3 (4,7)	81 (7,1)	43 (7,4)	38 (6,7)
CCS clase 1	23 (18,3)	10 (16,1)	13 (20,3)	145 (12,6)	72 (12,3)	73 (13,0)
CCS clase 2	36 (28,6)	20 (32,3)	16 (25,0)	328 (28,6)	158 (27,1)	170 (30,2)
CCS clase 3	45 (35,7)	21 (33,9)	24 (37,5)	498 (43,4)	259 (44,3)	239 (42,5)
CCS clase 4	15 (11,9)	7 (11,3)	8 (12,5)	95 (8,3)	52 (8,9)	43 (7,6)
Clase funcional de la NYHA II o superior	47 (37,0)	23 (37,1)	24 (36,9)	252 (22,0)	123 (21,1)	129 (22,9)
Antecedentes patológicos						
Hipertensión	117 (92,1)	57 (91,9)	60 (92,3)	886 (76,8)	448 (76,3)	438 (77,4)
Hipertrofia ventricular izquierda	35/83 (42,2)	19/43 (44,2)	16/40 (40,0)	271/799 (33,9)	148/449 (33,0)	123/350 (35,1)
Diabetes	35 (27,6)	22 (35,5)	13 (20,0)	328 (28,4)	156 (26,6)	172 (30,4)
Apnea del sueño	38 (29,9)	16 (25,8)	22 (33,8)	389 (33,7)	199 (33,9)	190 (33,6)
Enfermedad coronaria	31 (24,4)	17 (27,4)	14 (21,5)	267 (23,2)	132 (22,5)	135 (23,9)
Antecedentes de IC	46 (36,2)	26 (41,9)	20 (30,8)	206 (17,9)	107 (18,2)	99 (17,5)
Antecedentes familiares de FA	13 (10,3)	5/61 (8,2)	8 (12,3)	186/1150 (16,2)	98/586 (16,7)	88/564 (15,6)
Antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	16 (12,6)	10 (16,1)	6 (9,2)	124 (10,8)	64 (10,9)	60 (10,6)
Accidente cerebrovascular previo	11 (8,7)	7 (11,3)	4 (6,2)	64 (5,6)	33 (5,6)	31 (5,5)
Eventos tromboembólicos	6 (4,7)	1 (1,6)	5 (7,7)	52 (4,5)	23 (3,9)	29 (5,1)
Fracción de eyección, %						
Mediana	72	37	35	743	405	338
< 40%	55,0 (40,0-60,0)	55,0 (44,0-60,0)	55,0 (40,0-60,0)	55,0 (52,0-60,0)	57,0 (53,0-60,0)	55,0 (50,0-60,0)
≥ 40%-49%	15 (20,8)	7 (18,9)	8 (22,9)	53 (7,1)	31 (7,7)	22 (6,5)
≥ 50%	13 (18,1)	7 (18,9)	6 (17,1)	83 (11,2)	37 (9,1)	46 (13,6)
Creatinina (mg/dl)	44 (61,1)	23 (62,2)	21 (60,0)	607 (81,7)	337 (83,2)	270 (79,9)
FGe, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,0 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,1)
Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc						
Mediana (RIC)	75,8 (62,2-89,6)	75,0 (62,1-90,0)	76,8 (63,4-88,9)	73,5 (61,6-86,5)	73,0 (61,2-86,8)	74,1 (61,8-85,9)
0-1	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)
2-3	20 (15,7)	8 (12,9)	12 (18,5)	181 (15,7)	101 (17,2)	80 (14,1)
4-5	66 (52,0)	31 (50,0)	35 (53,8)	622 (53,9)	297 (50,6)	325 (57,4)
6-7	29 (22,8)	16 (25,8)	13 (20,0)	284 (24,6)	161 (27,4)	123 (21,7)
≥ 8	10 (7,9)	6 (9,7)	4 (6,2)	64 (5,6)	28 (4,8)	36 (6,4)
	2 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,5)	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,4)
Antecedentes de arritmias	126	61	65	1148	584	564
Años tras el inicio de la FA	0,8 (0,2-2,6)	1,0 (0,2-3,8)	0,8 (0,2-2,0)	0,8 (0,2-3,3)	0,8 (0,2-3,7)	0,8 (0,2-2,9)
Tipo de FA en el momento de la inclusión						
Paroxística	56 (44,1)	24 (38,7)	32 (49,2)	510 (44,2)	253 (43,1)	257 (45,4)
Persistente o persistente de larga duración	71 (55,9)	38 (61,3)	33 (50,8)	643 (55,8)	334 (56,9)	309 (54,6)
Hospitalización previa por fibrilación auricular	43 (33,9)	21 (33,9)	22 (33,8)	375/1152 (32,6)	196/586 (33,4)	179 (31,6)
Cardioversión eléctrica previa por la FA	39 (30,7)	20 (32,3)	19 (29,2)	449/1152 (39,0)	224/586 (38,2)	225 (39,8)
Uso actual o previo de medicamentos para el control de la frecuencia en la situación inicial	124/125 (99,2)	59/60 (98,3)	65 (100,0)	1065/1135 (93,8)	537/576 (93,2)	528/559 (94,5)
Uso previo de medicamentos para el control del ritmo	61	29	32	543	253	290
1 medicamento para el control del ritmo	49 (80,3)	25 (86,2)	24 (75,0)	465 (85,6)	214 (84,6)	251 (86,6)
≥ 2 medicamentos para el control del ritmo	12 (19,7)	4 (13,8)	8 (25,0)	78 (14,4)	39 (15,4)	39 (13,4)

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%), n/N (%) o n.

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; FA = fibrilación auricular; FGe = filtración glomerular estimada; IC = insuficiencia cardiaca; NYHA = *New York Heart Association*; RIC = rango intercuartílico.

**DATOS DE TRATAMIENTO. Ablación.** De los 62 pacientes de minorías raciales y étnicas que fueron asignados aleatoriamente a la ablación percutánea, 9 (14,5%) no llegaron a ser tratados con esta intervención. De los 587 pacientes no pertenecientes a minorías raciales y étnicas que fueron asignados aleatoriamente a la ablación percutánea, 39 (6,6%) no llegaron a ser tratados con esta intervención. Las razones más frecuentes por las que no se practicó la ablación fueron la decisión del investigador principal debida a un trastorno médico (33% en los pacientes de minorías raciales o étnicas, 13% en los pacientes no pertenecientes a minorías), la decisión del paciente (44% en los pacientes de minorías raciales o étnicas, 67% en los no pertenecientes a minorías) y otras razones personales (22% en los pacientes de minorías raciales o étnicas, 13% en los no pertenecientes a minorías).

En el grupo de pacientes de minorías raciales y étnicas asignados aleatoriamente al tratamiento de ablación percutánea, 21 de los 52 pacientes (40,4%) recibieron una medicación de control del ritmo en el período posterior al blanqueo, en comparación con 251 de los 542 pacientes (46,3%) del grupo no perteneciente a minorías. De los pacientes de minorías raciales y étnicas que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento farmacológico, un 27,7% fueron tratados también con una ablación percutánea, en comparación con el 32,5% de pacientes en los que se usó esta intervención en el grupo de los no pertenecientes a minorías.

**Uso de medicación.** Después del período de blanqueo, el uso de medicación de control de la frecuencia estuvo bien equilibrado en los dos grupos de tratamiento, tanto

en el subgrupo de pacientes de minorías raciales y étnicas como en el subgrupo de pacientes no pertenecientes a esas minorías (tabla 2). Los betabloqueantes fueron las medicaciones de control de la frecuencia predominantes, y la digoxina fue el medicamento menos utilizado en ambos grupos.

En las minorías raciales y étnicas, después del período de blanqueo, se utilizaron medicaciones para el control del ritmo en un 40,4% de los pacientes del grupo de tratamiento con ablación y en un 80,6% de los del grupo de tratamiento con medicación (tabla 2). En los participantes no pertenecientes a minorías, los porcentajes correspondientes fueron del 46,3% y el 89,8%. En el grupo de tratamiento farmacológico, los participantes de minorías raciales y étnicas, en comparación con los no pertenecientes a minorías, mostraron una menor probabilidad de ser tratados con dronedarona (6,5% frente a 14,7%) o flecainida (8,1% frente a 23,9%). Por el contrario, la amiodarona se utilizó con más frecuencia en los participantes pertenecientes a minorías raciales y étnicas en el grupo de tratamiento con medicación: 41,9% en los de minorías raciales y étnicas frente a 30,2% en los no pertenecientes a minorías. Globalmente, el sotalol y la dofetilida se usaron en aproximadamente un 21,8% y un 28,1% de los participantes del grupo de tratamiento con medicación, respectivamente, sin que hubiera diferencias notables entre los pacientes de minorías raciales y étnicas y los no pertenecientes a minorías (tabla 2).

**EVENTOS ADVERSOS.** Los eventos adversos no correspondientes a las variables de valoración fueron infrecuentes en el grupo de tratamiento con ablación y en el de tratamiento farmacológico, y no mostraron diferencias significativas entre los pacientes de minorías raciales y étnicas y los que no pertenecían a ellas. Los eventos adversos más frecuentes observados con la ablación fueron los de hematoma (2,7%), pseudoaneurisma (1,2%) y dolor torácico pericárdico intenso (1,9%). Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en el grupo de medicación fueron los de hiper o hipotiroidismo (2,0%), eventos proarrítmicos mayores (1,6%), anomalías gastrointestinales excluida la diarrea moderada/grave (1,5%) y reacciones alérgicas (1,2%) (tabla 1 del suplemento).

Los eventos de parada cardíaca, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular se dieron en un 6,3% de los pacientes de minorías raciales y étnicas y en un 2,3% de los pacientes no pertenecientes a minorías. Ninguno de estos eventos fue considerado por los investigadores de los centros como definitiva o probablemente relacionado con el tratamiento farmacológico empleado.

**RESULTADOS SEGÚN EL TRATAMIENTO EN LAS MINORÍAS RACIALES Y ÉTNICAS.** Los eventos de la varia-

**TABLA 2. Tratamientos de control de la frecuencia y del ritmo al final del período de blanqueo\* en los grupos pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y étnicas**

	Participantes pertenecientes a minorías raciales y étnicas		Participantes no pertenecientes a minorías	
	Medicación (n = 62)	Ablación (n = 52)	Medicación (n = 557)	Ablación (n = 542)
Control de la frecuencia	59 (95,2)	49 (94,2)	484 (86,9)	459 (84,7)
Betabloqueante	52 (83,9)	47 (90,4)	402 (72,2)	403 (74,4)
Calcioantagonista	29 (46,8)	25 (48,1)	237 (42,5)	195 (36,0)
Digoxina	8 (12,9)	6 (11,5)	63 (11,3)	37 (6,8)
Control del ritmo	50 (80,6)	21 (40,4)	500 (89,8)	251 (46,3)
Dronedarona	4 (6,5)	4 (7,7)	82 (14,7)	43 (7,9)
Quinidina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flecainida	5 (8,1)	2 (3,8)	133 (23,9)	58 (10,7)
Propafenona	3 (4,8)	0 (0)	50 (9,0)	18 (3,3)
Sotalol	12 (19,4)	7 (13,5)	123 (22,1)	68 (12,5)
Dofetilida	17 (27,4)	3 (5,8)	157 (28,2)	60 (11,1)
Amiodarona	26 (41,9)	9 (17,3)	168 (30,2)	88 (16,2)

Los valores corresponden a n (%). \* El período de blanqueo se definió como los 90 días siguientes a la aplicación del tratamiento asignado aleatoriamente. Sin embargo, en los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento de ablación, se añadió una ventana temporal de 3 meses después del período de blanqueo para dar tiempo a determinar si las medicaciones que podían haberse usado durante el período de blanqueo debían interrumpirse o continuarse.

ble de valoración principal del ensayo CABANA (muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardíaca) se dieron en 8 de 62 pacientes (12,9%) de minorías raciales y étnicas en el grupo de tratamiento con ablación percutánea y en 15 de 65 (23,1%) en el grupo de tratamiento con medicación (HR ajustada [aHR] para la ablación frente al tratamiento farmacológico: 0,32; IC del 95%: 0,13-0,78) (tabla 3, ilustración central).

La mortalidad por cualquier causa se dio en 6 de 62 (9,7%) pacientes de minorías raciales o étnicas en el grupo de tratamiento con ablación, y en 12 de 65 (18,5%) pacientes de minorías raciales o étnicas en el grupo de tratamiento farmacológico (aHR: 0,28; IC del 95%: 0,10-0,79) (tabla 3, figura 2). Por lo que respecta a los demás componentes de la variable de valoración combinada, es decir, el ictus invalidante, la hemorragia grave o la parada cardíaca, las tasas de eventos fueron bajas, con un menor número de eventos en los participantes de minorías raciales y étnicas tratados con ablación en comparación con los tratados con medicación (tabla 3).

Los eventos de muerte u hospitalización de causa cardiovascular se dieron en 37 de los 62 (59,7%) participantes de minorías raciales y étnicas del grupo de tratamiento con ablación percutánea, y en 45 de los 65 (69,2%) pacientes de minorías raciales y étnicas del grupo de tratamiento con medicación (aHR: 0,73; IC del 95%: 0,47-1,13) (tabla 3, figura 1 del suplemento). Se produjo una muerte de causa cardiovascular en 2 de los 62 (3,2%) pacientes de minorías raciales y étnicas del grupo de tratamiento con ablación y en 7 de los 65 (10,8%) pacientes de minorías raciales y étnicas del grupo de tratamiento con medicación (tabla 2 del suplemento).

**RECURRENCIA Y CARGA DE LA FA.** En los participantes de minorías raciales y étnicas, al llegar a los 12 meses tras el final del período de blanqueo, la incidencia acumulada de recurrencia de la FA fue del 28,9% en el grupo de tratamiento con ablación frente al 55,9% en el grupo

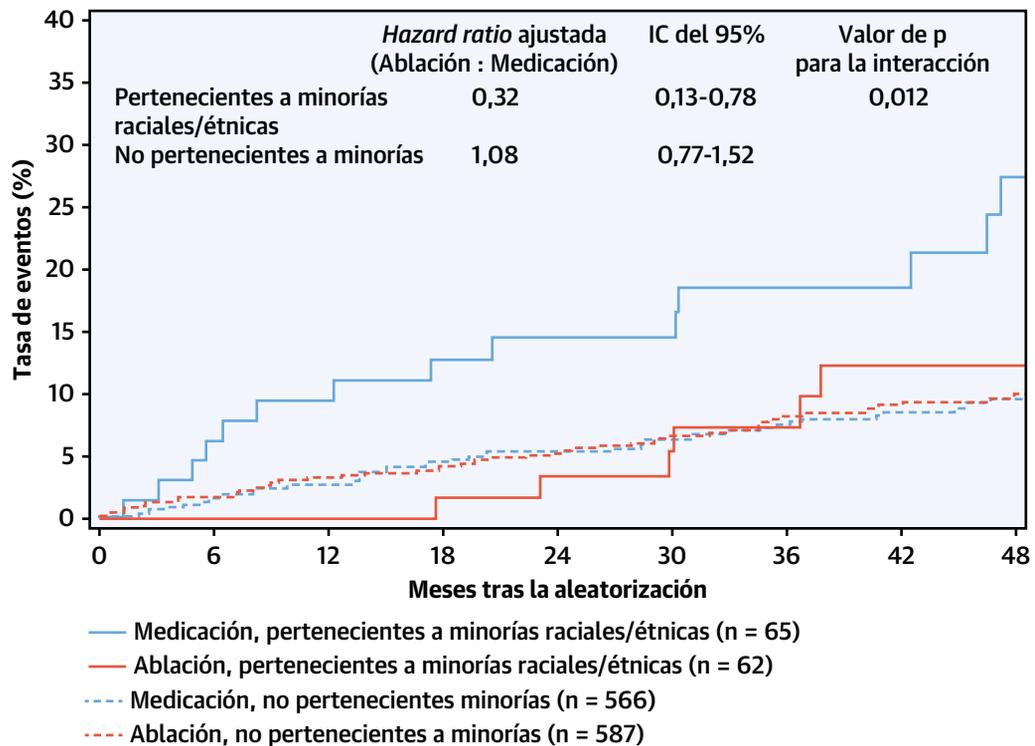
de tratamiento con medicación (figura 3). A los 48 meses, la incidencia correspondiente fue del 38,9% (grupo de tratamiento con ablación) y del 63,7% (grupo de tratamiento con medicación). Globalmente, en los participantes de minorías raciales y étnicas, el grupo de tratamiento con ablación mostró una reducción relativa de un 55% en la primera recurrencia de FA, en comparación con el grupo de tratamiento con medicación (aHR: 0,45; IC del 95%: 0,23-0,89).

En la situación inicial, en las minorías raciales y étnicas, hubo un promedio del 37,1% del tiempo de registro Holter del ensayo CABANA durante el que se registró la presencia de FA (25,1% en el grupo de tratamiento con ablación, 53,1% en el grupo de tratamiento con medicación) (figura 4A). En la situación inicial, en los pacientes no pertenecientes a minorías, hubo un promedio del 50,5% del tiempo de registro durante el que se registró la presencia de FA (51,1% en el grupo de tratamiento con ablación, 50,3% en el grupo de tratamiento con medicación) (figura 4B). A los 12 meses, la carga de FA fue de un promedio del 4,2% en el grupo de tratamiento con ablación y del 18,1% en el grupo de tratamiento con medicación. A los 3 años, los porcentajes correspondientes fueron del 12,6% y el 27,9%. En todos los puntos temporales de seguimiento en los primeros 3 años, la carga de FA fue inferior en el grupo de ablación en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico. Después de los 3 años, los tamaños muestrales fueron insuficientes para proporcionar estimaciones fiables.

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS PACIENTES PERTENECIENTES O NO A MINORÍAS RACIALES Y ÉTNICAS EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.** El examen de las tasas de eventos en los participantes pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y étnicas sugirió que los resultados de la ablación fueron similares en ambos subgrupos (ilustración central, figura 2 del suplemento). En el grupo de tratamiento con ablación, las tasas de Kaplan-Meier a 4 años

	Eventos		Tasa de eventos de Kaplan-Meier a 4 años, %		HR ajustada* (IC del 95%) (Ablación:Medicación)
	Ablación (n = 62)	Medicación (n = 65)	Ablación (n = 62)	Medicación (n = 65)	
Criterio de valoración principal (mortalidad por cualquier causa, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardíaca)	8 (12,9)	15 (23,1)	12,3	27,4	0,32 (0,13-0,78)
Mortalidad por cualquier causa	6 (9,7)	12 (18,5)	8,1	20,2	0,28 (0,10-0,79)
Ictus invalidante	0 (0,0)	2 (3,1)			
Hemorragia grave	1 (1,6)	4 (6,2)			
Parada cardíaca	1 (1,6)	3 (4,6)			
Criterio de valoración secundario: muerte u hospitalización cardiovascular	37 (59,7)	45 (69,2)	59,4	70,7	0,73 (0,47-1,13)

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario. \* Los valores de la hazard ratio (HR) y el IC (intervalo de confianza) asociado se calcularon con el empleo de un modelo de Cox ajustado.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Estimaciones de Kaplan-Meier para la variable de valoración principal combinada en los pacientes pertenecientes o no pertenecientes a minorías raciales y étnicas según el tratamiento asignado aleatoriamente en el ensayo CABANAThomas, K.L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(2):126-38.

Estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo acumulado de presentar un evento de la variable de valoración principal, en el análisis por intención de tratar. En el grupo de participantes no pertenecientes a minorías, los resultados no difieren significativamente entre los grupos de tratamiento. En el subgrupo de pacientes de minorías raciales y étnicas, los pacientes asignados a la ablación muestran un menor riesgo de sufrir un evento de la variable de valoración principal hasta los 4 años, en comparación con los tratados con medicación sola. CABANA = *Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial*; IC = intervalo de confianza.

de la variable de valoración principal en los pacientes pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y étnicas fueron del 12,3% frente al 9,9%, respectivamente, y las tasas de Kaplan-Meier a 4 años para la mortalidad por cualquier causa fueron del 8,1% frente al 6,7%. Sin embargo, en el grupo de tratamiento farmacológico, las tasas de Kaplan-Meier de la variable de valoración principal a los 4 años en los pacientes pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y étnicas fueron del 27,4% frente al 9,4%, y las correspondientes tasas de Kaplan-Meier a 4 años para la mortalidad por cualquier causa fueron del 20,2% frente al 4,5%.

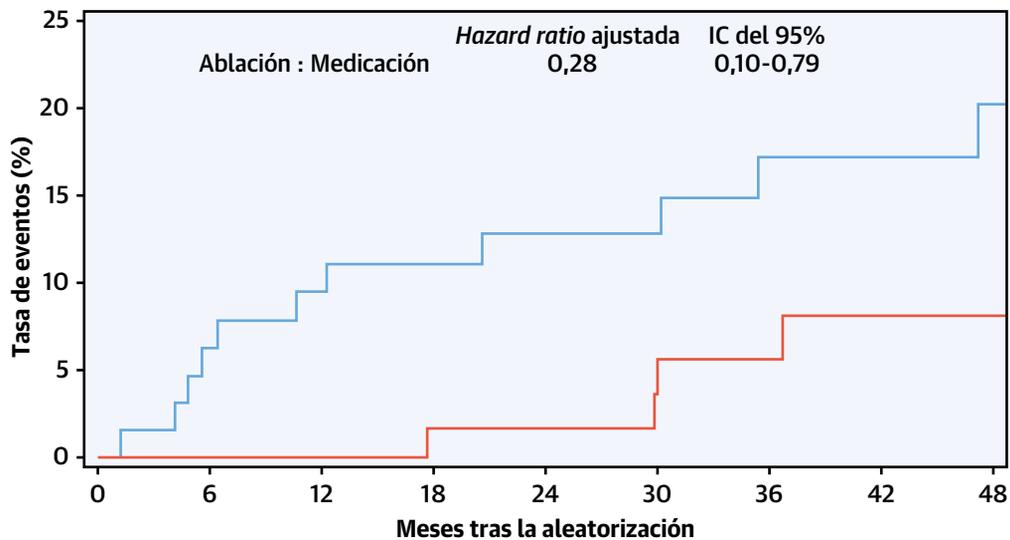
**DISCUSIÓN**

En este artículo se presenta la primera evaluación aleatorizada y multicéntrica de la eficacia y la seguridad de la ablación percutánea en el tratamiento de la FA en minorías raciales y étnicas de NA. En los participantes de mi-

norías raciales y étnicas con FA, la ablación percutánea, en comparación con el tratamiento farmacológico, produjo reducciones significativas en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el ictus invalidante, la hemorragia grave y la parada cardíaca (reducción del riesgo relativo de un 68%), así como en la mortalidad por cualquier causa (reducción del riesgo relativo de un 72%) y en el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de la FA (reducción del riesgo relativo de un 55%). En ambos grupos de tratamiento, los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron bajos y no mostraron diferencias entre los pacientes de minorías raciales y étnicas y los no pertenecientes a minorías.

Uno de los objetivos principales del ensayo CABANA fue determinar si el tratamiento efectivo de la situación de FA con una ablación percutánea podía reducir el exceso de riesgo de mortalidad asociado a la FA (14). Aunque el efecto de la ablación en la mortalidad por cualquier

**FIGURA 2.** Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad total en minorías raciales y étnicas



**Número en riesgo**

— Medicación	65	59	56	51	47	43	35	29	26
— Ablación	62	62	62	58	54	49	41	32	29

Estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo acumulado de muerte en el análisis por intención de tratar. En el grupo de no pertenecientes a minorías, los resultados no difieren entre los grupos de tratamiento. En el subgrupo de pertenecientes a minorías raciales y étnicas, los pacientes asignados aleatoriamente a la ablación presentaron un riesgo de muerte muy inferior al del grupo de tratamiento solamente farmacológico durante hasta 4 años. IC = intervalo de confianza.

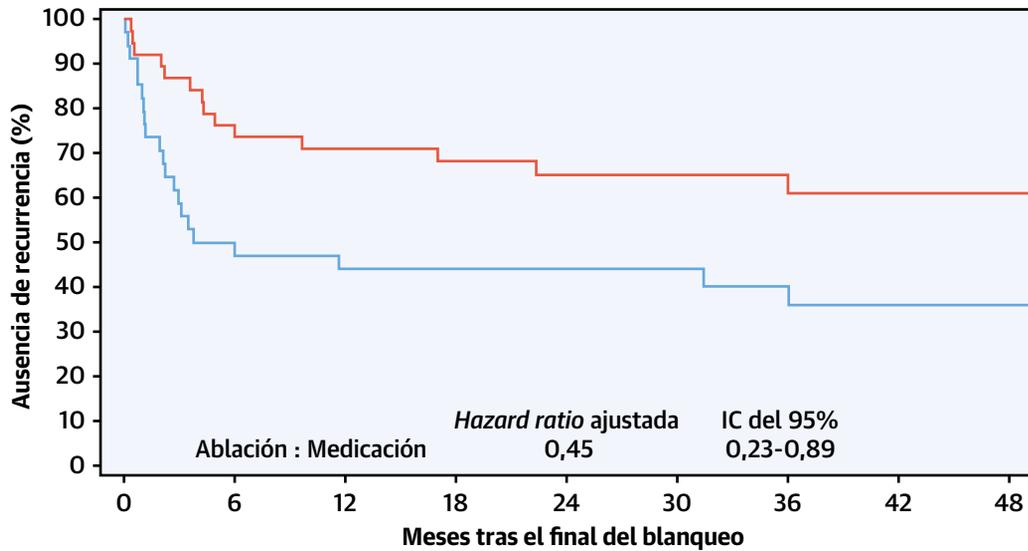
causa, en comparación con el tratamiento farmacológico, fue pequeño y no fue concluyente estadísticamente en el conjunto de los 2204 pacientes de la cohorte del estudio CABANA (HR: 0,85; IC del 95%: 0,60-1,21), la reducción de la mortalidad con la ablación percutánea en los pacientes de las minorías raciales y étnicas de NA fue grande (HR: 0,28; IC del 95%: 0,10-0,79). En cambio, los efectos de la ablación percutánea sobre la mortalidad en los pacientes no pertenecientes a minorías de NA fueron indeterminados, en consonancia con los resultados globales del ensayo (HR: 1,25; IC del 95%: 0,81-1,92) (figura 2 del suplemento). Los análisis *post hoc* realizados para explorar esta aparente ventaja clínica existente en los participantes de minorías raciales y étnicas asignados aleatoriamente a la ablación revelaron que la diferencia respecto a los pacientes no pertenecientes a las minorías se debía fundamentalmente a los resultados sustancialmente peores en el grupo de tratamiento farmacológico en los participantes de minorías raciales y étnicas (ilustración central, figura 2 del suplemento). En los pacientes de minorías raciales y étnicas asignados aleatoriamente a la ablación, la tasa de Kaplan-Meier a 4 años de la variable de valoración principal fue del 12,3%, frente a la del 9,9% en los pacientes no pertenecientes a minorías. Las correspondientes tasas de mortalidad por cualquier causa a los 4 años fueron del 8,1% y 6,7%. Sin embargo,

en los pacientes de minorías raciales y étnicas asignados aleatoriamente al tratamiento farmacológico, en comparación con los pacientes no pertenecientes a minorías, se observó una notable discrepancia en los resultados: unas tasas de Kaplan-Meier a 4 años de la variable de valoración principal del 27,4% frente al 9,4%, respectivamente, y unas tasas de mortalidad a 4 años correspondientes del 20,2% y 4,5%. Los pacientes de minorías raciales y étnicas del grupo de tratamiento con medicación presentaron una aceleración temprana de la mortalidad durante los primeros 12 meses siguientes a la aleatorización (figura 2), que explicaba la mayor parte del exceso de eventos que habían producido la discrepancia respecto a los participantes del grupo de tratamiento con medicación no pertenecientes a minorías.

**EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS.** Dado que nuestros resultados fueron provocativos y sugieren una heterogeneidad que no se había previsto en el efecto del tratamiento según la pertenencia o no a minorías raciales y étnicas en el estudio CABANA, hemos considerado varias posibles explicaciones.

**Cardiopatías asociadas e importancia de la insuficiencia cardíaca.** Aunque la aleatorización hizo que las características iniciales de los pacientes estuvieran relativamente bien equilibradas en los pacientes pertenecientes y no pertenecientes a minorías raciales y

**FIGURA 3.** Primera recurrencia de la fibrilación auricular después del período de blanqueo en los pacientes de minorías raciales y étnicas



**Número en riesgo**

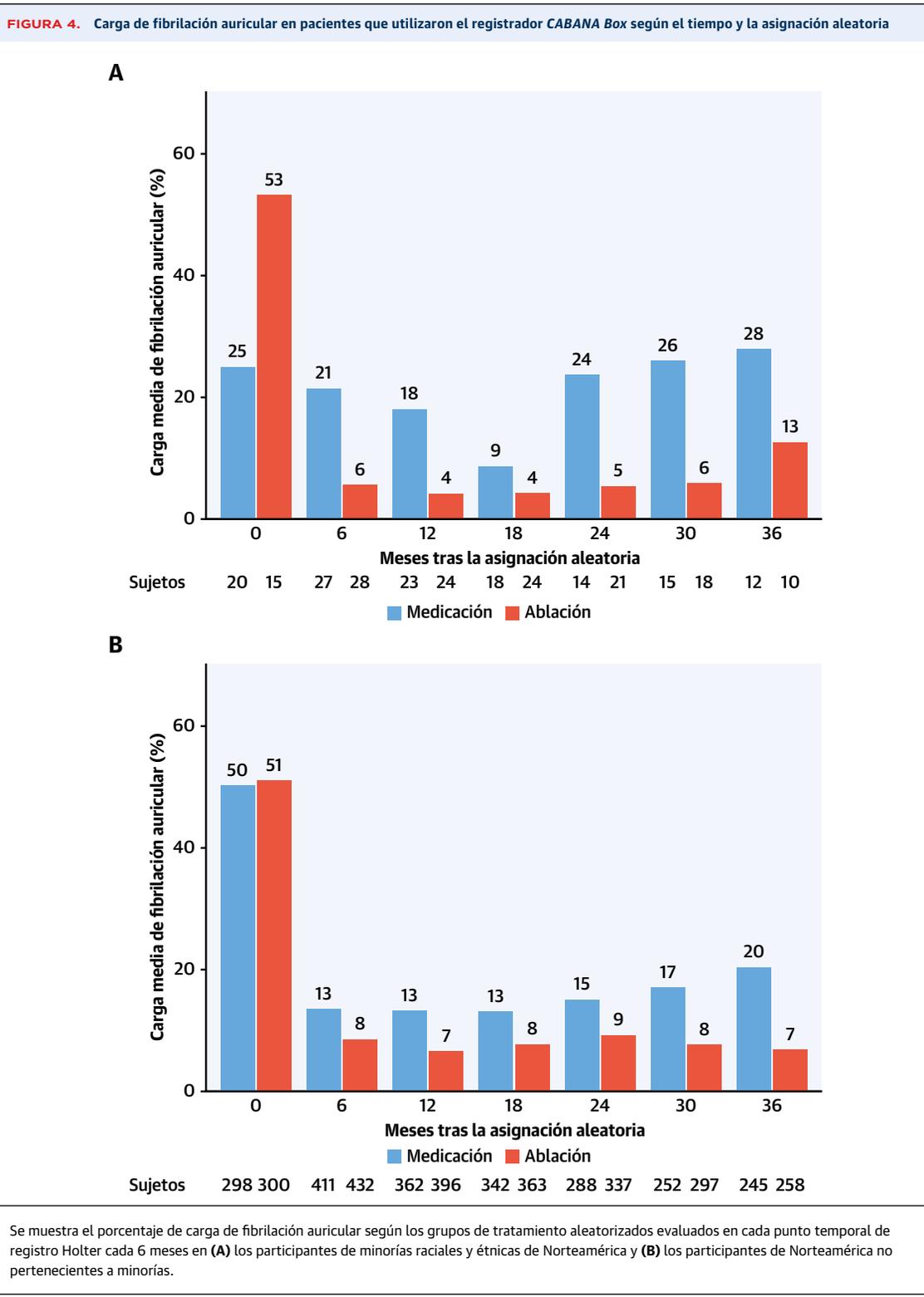
— Medicación	34	17	15	13	13	12	9	8	6
— Ablación	38	30	28	24	22	19	16	11	10

Las estimaciones de la incidencia acumulada utilizando la muerte como riesgo competidor se obtuvieron con el empleo del método de riesgos competidores de Fine-Gray. Se muestra la ausencia acumulada de recurrencia de la fibrilación auricular después de un período de blanqueo de 90 días posterior al tratamiento, según el grupo de asignación aleatoria del tratamiento en los 72 pacientes de minorías raciales y étnicas incluidos en Norteamérica que utilizaron los registradores de eventos electrocardiográficos CABANA Box. Los pacientes asignados aleatoriamente a la ablación mostraron un riesgo inferior de recurrencia de la fibrilación auricular durante un seguimiento de hasta 48 meses. CABANA = Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial; IC = intervalo de confianza.

étnicas, hubo diferencias en unas pocas variables importantes. Los pacientes de minorías raciales y étnicas eran de menor edad y tenían más hipertensión y más IC con síntomas de una clase funcional  $\geq$  II de la NYHA. En los pacientes en los que se realizaron determinaciones de la FE, los pertenecientes a minorías raciales y étnicas mostraron una probabilidad de tener una FE  $\leq$  40% superior a la de los pacientes que no formaban parte de esas minorías. La IC con y sin disfunción ventricular izquierda en los pacientes de minorías raciales y étnicas, en especial los negros, se debe habitualmente a una cardiopatía hipertensiva, a diferencia de lo que ocurre en los blancos no hispanos, en los que la IC se asocia de manera abrumadoramente mayoritaria a la enfermedad coronaria (19-21). Así pues, nuestros resultados en el estudio CABANA plantean la posibilidad de que las diferencias en la prevalencia de las cardiopatías asociadas a la FA puedan explicar las diferencias observadas en los beneficios obtenidos con el tratamiento de ablación. Hay un conjunto creciente de datos de ensayos clínicos y de estudios de observación que ha sugerido que la FA, en el contexto de la IC, tanto con FE reducida como con FE preservada, se asocia a unos resultados clínicos sustancialmente mejores con la ablación en comparación con el trata-

miento farmacológico (22-31). Lamentablemente, la mayor parte de estos estudios o bien no indicaron las características demográficas raciales y étnicas o bien incluyeron a un número excesivamente bajo de pacientes de minorías raciales y étnicas. Así pues, en la actualidad no es posible confirmar con datos de ensayos clínicos publicados la posibilidad de una ventaja relativa importante de la ablación y los peores resultados del tratamiento farmacológico que se observaron en los pacientes de minorías raciales y étnicas de NA en el estudio CABANA estuvieran relacionados con una mayor prevalencia y/o con el tipo de insuficiencia cardíaca.

Los pacientes de minorías raciales y étnicas presentaron también una tasa algo superior de eventos de parada cardíaca/taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (6,3% frente a 2,3% en los pacientes no pertenecientes a esas minorías), y ello podría ser indicativo también de la existencia de diferencias en la cardiopatía subyacente. Los eventos del criterio de valoración de parada cardíaca en las minorías raciales y étnicas fueron inferiores en el grupo de tratamiento con ablación respecto al grupo de tratamiento con medicación, pero el bajo número de eventos ocurridos impide toda posibilidad de demostrar una relación causal.



**Diferencias en el grupo de tratamiento médico.** Después del período de blanqueo, los pacientes de minorías raciales y étnicas, en comparación con los que no pertenecían a esas minorías, mostraron una mayor probabilidad de recibir tratamiento con amiodarona. El análisis del modo de muerte realizado en el estudio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*; NCT00000556) mostró un aumento significativo de los eventos no cardiovasculares mortales en el grupo de control del ritmo, en el que la amiodarona fue el fármaco más comúnmente utilizado (32). Las curvas de supervivencia de los grupos de tratamiento mediante control del ritmo y mediante control de la frecuencia se separaban al llegar a 1 año, y al final del período de 5 años de seguimiento hubo un aumento del 50% en las muertes de causa no cardiovascular en los pacientes del grupo de tratamiento con control del ritmo. Anteriormente se ha descrito una asociación de la amiodarona con un aumento de la tasa de mortalidad de causa no cardíaca. Por ejemplo, en el ensayo EMIAT (*European Myocardial Infarct Amiodarone Trial*) realizado en pacientes después de sufrir un infarto de miocardio, la mortalidad de causa no cardíaca fue un 37% superior, aunque sin alcanzar significación estadística, en los participantes tratados con amiodarona (33). En cambio, en el presente análisis, las tasas de mortalidad de causa no cardiovascular en los pacientes de minorías raciales y étnicas fueron equivalentes en los 2 grupos de tratamiento, y las diferencias de mortalidad se limitaron casi exclusivamente a la debida a muertes de causa cardiovascular (tabla 2 del suplemento).

**Recurrencia de la FA.** En el subgrupo de pacientes en los que se utilizó el registrador CABANA Box después del período de blanqueo, la ablación percutánea, en comparación con el tratamiento farmacológico, redujo el riesgo de una primera recurrencia de la FA en los pacientes de minorías raciales y étnicas (aHR: 0,45; IC del 95%: 0,23-0,89) y en los no pertenecientes a esas minorías (aHR: 0,54; IC del 95%: 0,46-0,64). Bukari et al. (34) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de un solo centro para evaluar la repercusión de la raza y el origen étnico en la recurrencia de la FA después de una única intervención de ablación de la FA. Estos autores no observaron diferencias significativas en las tasas de recurrencias tempranas o tardías entre los individuos blancos y los negros, ni tampoco dentro de cada grupo racial (34).

**Calidad del tratamiento.** Las diferencias existentes entre distintos centros o dentro de un mismo centro en la calidad del tratamiento de la FA entre los participantes de minorías raciales y étnicas podrían haber influido en los resultados. Por ejemplo, si algunos centros fueran más eficaces en la optimización del control de las comorbilidades o los factores de riesgo para la FA, como la hipertensión, la apnea del sueño, la reducción del peso y la

diabetes, esto podría dar lugar a resultados diferentes en los subgrupos raciales y étnicos que podrían quedar enmascarados en el contexto de una aleatorización.

El estudio SMASH-AF (*Systematic Review and Meta-analysis of Ablation Strategy Heterogeneity in AF*) se realizó para describir la distribución geográfica y racial y las tasas de éxito de la ablación en una sola intervención según el país. Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus y Cochrane para el período comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 1 de agosto de 2016, para identificar los ensayos clínicos y estudios de observación que presentaban resultados de la ablación de la FA. La cohorte de análisis incluyó un total de 306 (49.227 participantes) de 28 países. La presentación de datos sobre características demográficas de raza u origen étnico y resultados clínicos fue muy infrecuente (1 estudio, 0,3%) y no hubo ninguna descripción de los resultados (3). Dada la escasez de datos sobre resultados clínicos en las minorías raciales y étnicas tratadas con ablación percutánea, los datos del estudio CABANA vienen a llenar un vacío crítico existente en la bibliografía sobre la FA.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** En primer lugar, dado el bajo número de pacientes de cada uno de los grupos de minorías raciales y étnicas representadas en la población de NA del estudio CABANA, para el análisis combinamos los diversos grupos de minorías raciales y étnicas. Sin embargo, no hay ningún fundamento médico ni fisiológico para esta agrupación. Además, las diferencias culturales que pueden influir en determinantes sociales de la salud, así como los enfoques de la prestación de la asistencia pueden tener diferencias importantes entre los distintos grupos de minorías raciales y étnicas representadas. Es posible que estas diferencias hayan quedado ocultas al combinar grupos raciales y étnicos infrarrepresentados en una sola categoría amplia. A pesar de este inconveniente, esta es la cohorte más grande de participantes de minorías raciales y étnicas de un ensayo aleatorizado en el que se ha examinado la ablación percutánea como estrategia de tratamiento para la FA, y los resultados obtenidos deben interpretarse en este contexto. En segundo lugar, dado el pequeño tamaño de la muestra, el azar puede haber producido resultados espurios en los análisis de subgrupos y las pruebas de interacción. En tercer lugar, como ocurre en muchos ensayos clínicos aleatorizados, los participantes que fueron incluidos en el estudio CABANA corresponden a un grupo seleccionado de pacientes que cumplen unos criterios de inclusión y exclusión específicos. Es posible que los resultados no sean directamente generalizables a pacientes no participantes en ensayos clínicos, en especial los tratados con una ablación percutánea (35). Esto puede tener especial importancia en el caso de los participantes de minorías

raciales y étnicas, que históricamente han estado infrarrepresentados en los ensayos clínicos (36). En cuarto lugar, existe la posibilidad de que la tasa de mortalidad más alta inesperada en los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico pertenecientes a minorías raciales y étnicas pueda corresponder, al menos en parte, a una interacción adversa entre uno o varios de los fármacos de control del ritmo, la miocardiopatía hipertensiva y la IC sintomática. El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para permitir una evaluación de la interacción de estos factores. La adherencia a la medicación de control del ritmo constituye un posible factor de confusión que no se midió en el estudio CABANA. Este factor podría ser diferente también en los pacientes de minorías raciales y étnicas y los no pertenecientes a esas minorías y podría haber afectado a los resultados del estudio. Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, no hay datos publicados que sugieran que, en los ensayos clínicos, las minorías raciales y étnicas tengan una adherencia y cumplimiento del tratamiento médico diferentes de lo observado en los pacientes que no pertenecen a esas minorías. En quinto lugar, la carga inesperadamente baja de la FA en la situación inicial en los pacientes de minorías en el grupo de tratamiento farmacológico que utilizaron el sistema *CABANA Box* (figura 4A) constituye probablemente un artefacto debido al bajo número de participantes representados y a las tasas más altas de falta de datos iniciales. Este patrón no se observó en el grupo más grande de pacientes no pertenecientes a minorías (figura 4B), y ello respalda la conclusión de que el desequilibrio observado es un artefacto. Si no se tienen en cuenta los datos iniciales del subgrupo de pacientes de minorías raciales y étnicas, el patrón de carga de la FA en el seguimiento es coherente con la experiencia global del ensayo CABANA y muestra que las minorías raciales y étnicas pueden prever una reducción de la carga de FA sustancialmente superior con el tratamiento de ablación en comparación con el de medicación.

## CONCLUSIONES

En una población racial y étnicamente diversa de pacientes con FA, la ablación percutánea, en comparación con el tratamiento farmacológico, produjo en los pacientes de minorías raciales y étnicas reducciones clínicamente relevantes de la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el ictus invalidante, la hemorragia grave y la parada cardíaca, así como de la mortalidad por cualquier causa. Estos beneficios clínicos no se observaron en los pacientes que no pertenecían a estas minorías y parecen deberse principalmente a un peor resultado de mortalidad en los pacientes de minorías raciales y étnicas que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento farmacológico.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores están en deuda con los investigadores de los centros del ensayo CABANA y con las personas que participaron en este estudio y lo hicieron posible.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo contó con el apoyo de los National Institutes of Health (U01HL89709, U01HL089786, U01HL089907 y U01HL089645), St. Jude Medical Foundation and Corporation, Biosense Webster, Medtronic y Boston Scientific Corporation. El contenido de este artículo no refleja necesariamente las opiniones del National Heart, Lung, and Blood Institute o el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. El Dr. Thomas ha recibido subvenciones de los National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health), Patient-Centered Outcomes Research Institute y American Heart Association; y ha recibido pagos por consultoría de Sanofi, Boehringer Ingelheim, Janssen, Bristol Myers Squibb y Medtronic durante la realización del estudio. El Dr. Al-Khalidi ha recibido subvenciones de National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health) y la Mayo Clinic durante la realización del estudio. El Dr. Monahan ha recibido subvenciones de National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health), St. Jude Foundation and Corporation, Biosense Webster, Medtronic y Boston Scientific durante la realización del estudio; ha actuado como consultor sin compensación para Biosense Webster; y ha recibido pagos personales de Thermedical sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Bahnson ha recibido subvenciones de los National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health) y la Mayo Clinic para la realización del estudio; ha recibido subvenciones de Boston Scientific, St. Jude Medical Corporation, Biosense Webster y Medtronic; y ha recibido compensaciones por consultoría de Cardiofocus y Ventrix durante la realización del estudio pero sin relación con el trabajo presentado. La Dra. Poole ha recibido subvenciones de ATRiCure sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Mark ha recibido subvenciones de National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health), la Mayo Clinic durante la realización del estudio; y ha recibido subvenciones de Merck y HeartFlow sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Packer en los 12 últimos meses ha prestado servicios de consultoría a Biosense Webster, Inc., Boston Scientific, CyberHeart, Medtronic, Inc., nContact, Sanofi, St. Jude Medical y Toray Industries pero no ha recibido ninguna compensación personal por estas actividades de consultoría; ha recibido subvenciones de Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific, CardioFocus, Medtronic, St. Jude Medical, CardioInsight, National Institutes of Health, Siemens, Thermedical, Endosense, Robertson Foundation y Hansen Medical; ha formado parte de consejos asesores, sin compensación, de Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific, CardioFocus, Medtronic, St. Jude Medical, Spectrum Dynamics, Siemens, Thermedical, Johnson & Johnson y SigNum Preemptive Healthcare; ha recibido pagos por conferencias y honorarios de Biotronik y MediaSphere Medical; ha recibido pagos por derechos de autor de Wiley & Sons, Oxford y St. Jude Medical; y posee acciones compartidas con la Mayo Clinic de una compañía de titularidad privada, External Beam Ablation Medical Devices, sin relación con el trabajo presentado; y ha recibido financiación para investigación de los NIH, Medtronic, Inc., Cryo Cath, Siemens AG, EP Limited, Minnesota Partnership for Biotechnology and Medical Genomics/University of Minnesota, Biosense Webster, Inc. y Boston Scientific. La Mayo Clinic y los Drs. Packer y Robb tienen intereses económicos en la tecnología de mapeo que puede haberse utilizado en algunos de los 10 centros participantes en esta investigación piloto, en aplicación de la Ley Bayh-Dole, esta tecnología se ha licenciado a St. Jude Medical, y la Mayo Clinic y los Drs. Packer y Robb recibieron pagos por derechos de propiedad intelectual de > \$10.000, que es el umbral federal para considerar un interés económico significativo. El Dr. Silverstein ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar de interés respecto al contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr Kevin L. Thomas, Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, 200 Morris St, Durham, North Carolina 27710, Estados Unidos. Correo electrónico: kevin.thomas@duke.edu. Twitter: @DanMarkMD.

## PERSPECTIVAS

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

La ablación percutánea es segura y posiblemente más eficaz que el tratamiento farmacológico antiarrítmico solo en los pacientes con fibrilación auricular pertenecientes a minorías raciales y étnicas.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para confirmar estos resultados, que se han obtenido en un análisis de subgrupo de un ensayo aleatorizado, y para identificar las razones de que los miembros de ciertos grupos raciales y étnicos minoritarios presenten un mal resultado clínico con el tratamiento farmacológico antiarrítmico de la fibrilación auricular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Heart Rhythm* 2017;14:e445-94.
- Sarraju A, Maron DJ, Rodriguez F. Underreporting and under-representation of racial/ethnic minorities in major atrial fibrillation clinical trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:739-41.
- Leef GC, Perino AC, Cluckey A, et al. Geographic and racial representation and reported success rates of studies of catheter ablation for atrial fibrillation: findings from the SMASH-AF metaanalysis study cohort. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2018;29:747-55.
- Hoyt H, Nazarian S, Alhumaid F, et al. Demographic profile of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011;22:994-8.
- Bhave PD, Lu X, Girotra S, Kamel H, Vaughan Sarrazin MS. Race- and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015;12:1406-12.
- Bhatia S, Qazi M, Erande A, et al. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2016;117:1468-73.
- Durrani A, Soma S, Althouse AD, Leef G, Qin D, Saba S. Impact of race on outcome of patients undergoing rhythm control of atrial fibrillation. *J Immigr Minor Health* 2018;14-9.
- Golwala H, Jackson LR 2nd., Simon DN, et al. Racial/ethnic differences in atrial fibrillation symptoms, treatment patterns, and outcomes: insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation Registry. *Am Heart J* 2016;174:29-36.
- Naderi S, Rodriguez F, Wang Y, Foody JM. Racial disparities in hospitalizations, procedural treatments and mortality of patients hospitalized with atrial fibrillation. *Ethn Dis* 2014;24: 144-9.
- Tamariz L, Rodriguez A, Palacio A, Li H, Myerburg R. Racial disparities in the use of catheter ablation for atrial fibrillation and flutter. *Clin Cardiol* 2014;37:733-7.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-74.
- Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1275-85.
- Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3105-18.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J* 2018;199:192-9.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- Cox D. Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Statist Soc B* 1972;34:187-220.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
- Mark DB, Lee KL, Harrell FE Jr. Understanding the role of P values and hypothesis tests in clinical research. *JAMA Cardiol* 2016;1:1048-54.
- Yancy CW. Heart failure in African Americans: pathophysiology and treatment. *J Card Fail* 2003;9:5210-5.
- Thomas KL, East MA, Velazquez EJ, et al. Outcomes by race and etiology of patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;96:956-63.
- Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179-90.
- Alturki A, Proietti R, Dawas A, Alturki H, Huynh T, Essebag V. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:18.
- Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm* 2018;15:651-7.
- Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637-44.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electro-physiol* 2014;7:31-8.
- Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894-903.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
- Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;143:1377-90.
- Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1949-61.

- 30.** Steinberg BA, Li Z, O'Brien E, et al. Atrial fibrillation burden and heart failure: data from 39, 710 individuals with cardiac implanted electronic devices. *Heart Rhythm* 2021;18:709-16.
- 31.** Turagam MK, Garg J, Sartori S, Dukkipati SR, Reddy VY. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2019; 171:76-7.
- 32.** Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109:1973-80.
- 33.** Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
- 34.** Bukari A, Nayak H, Aziz Z, Deshmukh A, Tung R, Ozcan C. Impact of race and gender on clinical outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1073-9.
- 35.** Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J* 2019;40: 1257-64.
- 36.** Chastain DB, Osae SP, Henao-Martinez AF, Franco-Paredes C, Chastain JS, Young HN. Racial disproportionality in Covid clinical trials. *N Engl J Med* 2020;383:e59.

---

**PALABRAS CLAVE** fibrilación auricular, ablación percutánea, raza minoritaria, resultados clínicos, ensayos aleatorizados

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL



Óscar Díaz Castro

## ¿Es realmente diferente el beneficio de la ablación de la fibrilación auricular frente a tratamiento médico en minorías raciales?

Óscar Díaz Castro, MD; Inmaculada González Bermúdez, MD; Emiliano Fernández-Obanza Wincheid, MD

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en las consultas de cardiología estando su incidencia y prevalencia en claro aumento en los países desarrollados sobre todo debido al envejecimiento poblacional así como a la mayor supervivencia de las cardiopatías predisponentes. Lejos de ser una patología banal esta arritmia deteriora la calidad de vida de los pacientes y provoca un aumento el riesgo de embolias, de insuficiencia cardiaca y de mortalidad (1,2). Las estrategias terapéuticas aparte del tratamiento antitrombótico, clásicamente se han enfocado o bien al control de la frecuencia cardiaca o bien a restaurar y tratar de mantener el ritmo sinusal normal. Si bien las guías de práctica clínica sugieren un abordaje inicial mediante fármacos para el control del ritmo cardiaco, su eficacia es más bien modesta y con frecuencia se presentan efectos secundarios (1-3). Es por ello que en las últimas dos décadas han cobrado mayor protagonismo las técnicas intervencionistas de ablación con catéter (con radiofrecuencia o crioablación) para el aislamiento de las venas pulmonares con objetivo de mantener el ritmo sinusal. Estos procedimientos se han ido mejorando siendo cada vez más eficaces, reproducibles y seguros (1-4). Comparada con la medicación antiarrítmica, la ablación de la FA ha demostrado mucha más eficacia evitando recurrencias de la arritmia lo que deriva en mejor control sintomático, menos visitas a urgencias y menos ingresos hospitalarios (1-4). Los estudios más recientemente publicados como el STOP-AF First (5) o el EARLY-AF (6) o el Cryo-FIRST (7) demuestran resultados en esta línea con reducción de eventos sin efectos secundarios significativos en especial cuando se aplican las técnicas de ablación en estadíos precoces de la enfermedad. Esta evidencia ha servido que algunos autores consideren a la ablación como estrategia inicial de control del ritmo cardiaco frente a los fármacos antiarrítmicos (4). En algunos estudios, en especial en los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con función sistólica

del ventrículo izquierdo reducida los beneficios de la ablación se expanden incluso a reducción de mortalidad como se puso de manifiesto en el estudio CASTLE-AF (8).

El estudio CABANA (9) ES uno de los estudios más importantes por el número de pacientes incluido comparando ablación vs. fármacos. En él fueron aleatorizados 2204 pacientes (1108 a ablación y 1096 a fármacos), seguidos durante 5 años con un objetivo primario compuesto por mortalidad, ictus incapacitante, sangrado significativo o parada cardíaca. Si bien el resultado fue negativo para el objetivo primario por intención de tratar (8% vs. 9.2% (HR:0.86, 95% CI 0.65-1.15,  $p = 0.3$ ), si se mostró una reducción en el objetivo secundario de mortalidad o necesidad de hospitalización por causas cardiovasculares (51.7% vs. 58.1% (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93,  $p = 0.002$ )). El objetivo primario también alcanzó significación estadística cuando se analizó por el tratamiento realmente recibido (51.7% vs. 58.1% para ablación vs. fármacos (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93,  $p = 0.002$ ) (9).

En el actual trabajo de Thomas y colaboradores publicado en la revista JACC se presentan los resultados de un subanálisis del estudio CABANA en un grupo seleccionado exclusivamente en la cohorte norteamericana de pacientes por pertenecer a "minorías raciales" (habitualmente infraponderados en los ensayos clínicos occidentales) comparado con los grupos raciales "mayoritarios" (10). Se incluyeron en este subgrupo solo a 127 pacientes (66 de raza negra no hispanos, 36 hispanos de raza blanca, 10 hispanos de raza negra, 6 multirraciales no hispanos, 4 de raza india americana, 2 de raza desconocida y 1 hawaiano) frente a 1153 pacientes de raza blanca o asiáticos no hispanos. Esta clasificación por razas se realizó en función de las categorías aceptadas por el National Institute of Health (NIH). Los autores motivan esta agrupación de razas en cada subgrupo exclusivamente en función de su frecuencia en la población norteamericana (no se considera minoritaria a la raza asiática). En cualquier caso, la realidad es que en el subgrupo de minorías racia-

les los resultados de la ablación fueron mucho mejores que los del tratamiento médico en relación a la reducción del objetivo principal (12,9 vs. 23,1% HR: 0.32; 95% CI: 0.13-0.78). Si bien este es el primer trabajo que analiza el efecto de la ablación de FA vs tratamiento médico en un grupo de minorías raciales, resulta conceptualmente muy difícil entender la base fisiológica o genética presente en esta agrupación tan heterogénea de razas que pudiese justificar un efecto diferente de una u otra terapia. Se hace, por tanto necesario analizar las características específicas y diferenciadoras de este grupo de pacientes más allá del motivo racial de agrupación. En este sentido, el grupo de minorías raciales era más joven (65 vs. 68 años), con mayor tasa de hipertensión (92% vs 77%), con mayor presencia de insuficiencia cardiaca sintomática (Clase funcional >1 en 37% vs. 22%), de hipertrofia ventricular izquierda (42% vs. 39%) y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI<40% en 21% vs 7%). En relación con el tratamiento farmacológico los grupos estaban bien balanceados si bien el grupo de minoría recibió más frecuentemente amiodarona (42% vs. 30%) y menos dronedarona (6% vs. 15%) o flecainida (8% vs. 24%) que el grupo control. Es por tanto, probable que sea la presencia de más cardiopatía de base en el grupo minoritario (hipertrofia, disfunción ventricular, clínica de ICC) la que justifique este mayor beneficio pronóstico con ablación. En los estudios previamente comentados (en especial en el Castle-AF) se observó mayor beneficio de la ablación frente al tratamiento médico en los pacientes con insuficiencia cardiaca (8). De hecho el grupo de minorías raciales presenta peor pronóstico que el grupo mayoritario en el objetivo primario tanto con ablación (8,1% vs 6,7%) como con tratamiento farmacológico (27% vs 9%) lo que traduce ese mayor riesgo basal derivado probablemente de la mayor presencia de cardiopatía. Estas diferencias son especialmente significativas en los pacientes asignados a tratamiento farmacológico. Los pacientes de

minoría racial presentan una especialmente mala evolución con tratamiento médico. La posibilidad de efectos adversos, proarritmia o interacciones de la medicación en presencia de mayor hipertrofia y cardiopatía está bien documentada y es una hipótesis atractiva para explicar los resultados. Sin embargo debido al escaso número de eventos en este grupo tan seleccionado de pacientes (8 vs. 15 eventos en el objetivo primario) resulta muy difícil establecer conclusiones sólidas, pudiendo deberse a la casualidad las diferencias encontradas. Como ocurre en otros subanálisis, el ensayo clínico está dimensionado para la valoración del objetivo primario en la población total del estudio, perdiéndose potencia estadística cuando el análisis se restringe a una subpoblación tan pequeña lo cual constituye una limitación inherente a este tipo de aproximación. En esta línea de pensamiento, de forma no sorprendente, cuando se analizó el objetivo secundario (muerte u hospitalización por causas cardiovasculares) a pesar de presentar un mayor número de eventos se pierde la significación estadística (59% vs 70% HR: 0.73 (0.47-1.13)) que si resultaba estadísticamente significativo en los resultados globales del estudio CABANA.

En todo caso, este tipo de análisis pone el foco en subgrupos de población poco representados en los ensayos clínicos que generan evidencia científica y frecuentemente discriminados en la vida real para determinados tratamientos. Los resultados de este estudio deben actuar como generadores de hipótesis y han de constituir una llamada de atención a que el diseño de los estudios incluya una proporción representativa de las minorías poblacionales.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Óscar Díaz Castro. Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro. Servicio de Cardiología. Dirección: Estrada de Clara Campoamor, 341, 36213 Vigo, Pontevedra Correo electrónico: oscar.diaz.castro@sergas.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373- 498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. 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 in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132.
3. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-345
4. Andrade JG, Wazni OM, Kuniss M, Hawkins NM, Deyell MW, Chierchia GB, Nissen S, Verma A, Wells GA, Turgeon RD. Cryoballoon Ablation as Initial Treatment for Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 31;78(9):914-930. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.038. PMID: 34446164.
5. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-324.
6. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoballoon or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-315.
7. Kuniss M, Pavlović, N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *EP Europace*. 23. 10.1093/europace/euab029.
8. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with HF. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
9. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among participants with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-74.
10. Thomas KL, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, et al. Ablation vs drug therapy for atrial fibrillation in racial and ethnic minorities. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:126-38.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Predictores de un trombo relacionado con el dispositivo tras el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda



Trevor Simard, MD,<sup>a,\*</sup> Richard G. Jung, BSc,<sup>b,\*</sup> Kyle Lehenbauer, MD,<sup>c</sup> Kerstin Piayda, MD,<sup>d,e</sup> Radoslaw Pracon, MD, PhD,<sup>f</sup> Gregory G. Jackson, MD,<sup>g</sup> Eduardo Flores-Umanzor, MD,<sup>h</sup> Laurent Faroux, MD,<sup>i</sup> Kasper Korsholm, MD, PhD,<sup>j</sup> Julian K.R. Chun, MD,<sup>k</sup> Shaojie Chen, MD,<sup>k</sup> Moniek Maarse, MD,<sup>l,m</sup> Kristi Montrella, CRNP,<sup>n</sup> Zakeih Chaker, MD,<sup>o</sup> Jocelyn N. Spoon, MD,<sup>p</sup> Luigi E. Pastormerlo, MD,<sup>q</sup> Felix Meincke, MD,<sup>r</sup> Abhishek C. Sawant, MD,<sup>s</sup> Carmen M. Moldovan, MD, PhD,<sup>t</sup> Mohammed Qintar, MD,<sup>u</sup> Mehmet K. Aktas, MD,<sup>v</sup> Luca Branca, MD,<sup>w</sup> Andrea Radinovic, MD,<sup>x</sup> Pradhun Ram, MD,<sup>y</sup> Rayan S. El-Zein, DO,<sup>z</sup> Thomas Flautt, DO,<sup>aa</sup> Wern Yew Ding, MD,<sup>bb</sup> Bassel Sayegh, MD,<sup>cc,dd</sup> Tomás Benito-González, MD,<sup>ee</sup> Oh-Hyun Lee, MD,<sup>ff</sup> Solomon O. Badejoko, MD, MPH,<sup>gg</sup> Christina Paitazoglou, MD,<sup>hh</sup> Nabeela Karim, MD,<sup>ii</sup> Ahmed M. Zaghloul, MD,<sup>jj</sup> Himanshu Agrawal, MD,<sup>kk</sup> Rachel M. Kaplan, MD,<sup>ll</sup> Oluseun Alli, MD,<sup>mm</sup> Aamir Ahmed, MD,<sup>nn</sup> Hussam S. Suradi, MD,<sup>nn</sup> Bradley P. Knight, MD,<sup>ll</sup> Venkata M. Alla, MD,<sup>kk</sup> Sidakpal S. Panaich, MD,<sup>jj</sup> Tom Wong, MD,<sup>ii</sup> Martin W. Bergmann, MD,<sup>hh</sup> Rashaad Chothia, MD,<sup>gg</sup> Jung-Sun Kim, MD,<sup>ff</sup> Armando Pérez de Prado, MD,<sup>ee</sup> Raveen Bazaz, MD,<sup>cc</sup> Dhiraj Gupta, MD,<sup>bb</sup> Miguel Valderrabano, MD,<sup>aa</sup> Carlos E. Sanchez, MD,<sup>z</sup> Mikhael F. El Chami, MD,<sup>y</sup> Patrizio Mazzone, MD,<sup>x</sup> Marianna Adamo, MD,<sup>w</sup> Fred Ling, MD,<sup>v</sup> Dee Dee Wang, MD,<sup>u</sup> William O'Neill, MD,<sup>u</sup> Wojtek Wojakowski, MD,<sup>t</sup> Ashish Pershad, MD, MS,<sup>s</sup> Sergio Berti, MD,<sup>q</sup> Daniel Spoon, MD,<sup>p</sup> Akram Kawsara, MD,<sup>o</sup> George Jabbour, MD,<sup>n</sup> Lucas V.A. Boersma, MD, PhD,<sup>l,m</sup> Boris Schmidt, MD,<sup>k</sup> Jens Erik Nielsen-Kudsk, MD,<sup>j</sup> Josep Rodés-Cabau, MD, PhD,<sup>i</sup> Xavier Freixa, MD, PhD,<sup>h</sup> Christopher R. Ellis, MD,<sup>g</sup> Laurent Fauchier, MD,<sup>oo</sup> Marcin Demkow, MD, PhD,<sup>f</sup> Horst Sievert, MD,<sup>d</sup> Michael L. Main, MD,<sup>c</sup> Benjamin Hibbert, MD, PhD,<sup>b</sup> David R. Holmes, JR, MD,<sup>a</sup> Mohamad Alkhouli, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La formación de un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) se ha considerado el talón de Aquiles del cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI). Sin embargo, los datos existentes sobre la predicción del TRD continúan siendo limitados.

**OBJETIVOS** En este estudio se elaboró un registro de los TRD mediante una colaboración multicéntrica destinada a evaluar los resultados y los factores predictivos del TRD.

**MÉTODOS** Un total de 37 centros internacionales aportaron casos de COAI con TRD y casos sin TRD (con el mismo dispositivo y correspondientes al período de tiempo adyacente al de los casos de TRD). En este estudio se describen los patrones de tratamiento y los resultados a medio plazo de los TRD y se evalúan los factores predictivos de la formación de un TRD relacionados con el paciente y relacionados con la intervención.



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

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic School of Medicine, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; <sup>b</sup> Capital Research Group, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canadá; <sup>c</sup> Division of Cardiology, Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; <sup>d</sup> CardioVascular Center Frankfurt, Frankfurt, Alemania; <sup>e</sup> Heinrich-Heine-University, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Düsseldorf, Alemania; <sup>f</sup> Coronary and Structural Heart Diseases Department, National Institute of Cardiology, Varsovia, Polonia; <sup>g</sup> Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Nashville, Tennessee, Estados Unidos; <sup>h</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Clinic de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica August Pi I Sunyer, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; <sup>i</sup> Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá; <sup>j</sup> Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; <sup>k</sup> Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Medizinische Klinik III, Markuskrankenhaus, Frankfurt, Alemania; <sup>l</sup> Cardiology, St

**RESULTADOS** Se incluyó en el estudio a un total de 711 pacientes (237 con TRD y 474 sin TRD). La duración del seguimiento fue similar en el grupo con TRD y el grupo sin TRD, con una mediana de 1,8 años (rango intercuartílico: 0,9-3,0 años) frente a 1,6 años (rango intercuartílico: 1,0-2,9 años), respectivamente ( $p = 0,76$ ). Los TRD se detectaron entre los días 0 y 45, 45 y 180, 180 y 365 y  $> 365$  en un 24,9%, 38,8%, 16,0% y 20,3% de los pacientes. La presencia de un TRD se asoció a un mayor riesgo de la variable de valoración combinada formada por la muerte, el ictus isquémico y la embolia sistémica (HR: 2,37; IC95%, 1,58-3,56;  $p < 0,001$ ) y esta asociación se debió al ictus isquémico (HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00;  $p = 0,01$ ). En el último seguimiento del que se tenía información, un 25,3% de los pacientes presentaban un TRD. Las medicaciones prescritas al alta después del COAI no tuvieron repercusión alguna en el TRD. En el análisis multivariable se identificaron 5 factores de riesgo para el TRD: trastorno de hipercoagulabilidad (*odds ratio* [OR]: 17,50; IC del 95%: 3,39-90,45), derrame pericárdico (OR: 13,45; IC del 95%: 1,46-123,52), insuficiencia renal (OR: 4,02; IC del 95%: 1,22-13,25), profundidad del implante  $> 10$  mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar (OR: 2,41; IC del 95%: 1,57-3,69) y fibrilación auricular no paroxística (OR: 1,90; IC del 95%: 1,22-2,97). Aplicando una conversión a puntos de factores de riesgo, los pacientes con  $\geq 2$  puntos de riesgo para el TRD mostraron un aumento de 2,1 veces en el riesgo de TRD, en comparación con los pacientes sin ninguno de los factores de riesgo.

**CONCLUSIONES** El TRD después de un COAI se asocia a la aparición de eventos isquémicos. Hay factores específicos del paciente y específicos de la intervención que se asocian al riesgo de TRD y pueden facilitar la estratificación del riesgo en los pacientes remitidos a un tratamiento con un COAI. (J Am Coll Cardiol 2021;78: 297-313) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

El cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI) proporciona una alternativa a la anticoagulación para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) seleccionados (1,2). La experiencia creciente de los operadores, junto con las

mejoras técnicas, han reducido las complicaciones de la intervención y han acelerado un continuo crecimiento del uso del COAI (3,4). Sin embargo, continúan existiendo ciertos retos para el uso del COAI (5-7). Entre ellos se

#### ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACO = anticoagulación oral  
COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda  
ETE = ecocardiografía transesofágica  
FA = fibrilación auricular  
FPD = fuga peridispositivo  
MACE = evento cardiaco adverso mayor  
OAI = orejuela auricular izquierda  
OR = *odds ratio*  
RIC = rango intercuartílico  
TAC = tomografía computarizada  
TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble  
TAPS = tratamiento antiagregante plaquetario simple  
TRD = trombo relacionado con el dispositivo

Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos; <sup>m</sup>LB Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; <sup>n</sup> University of Pittsburgh Medical Center Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Altoona, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>o</sup> Division of Cardiology, West Virginia School of Medicine, Morgantown, West Virginia, Estados Unidos; <sup>p</sup> International Heart Institute of Montana, Missoula, Montana, Estados Unidos; <sup>q</sup> Fondazione Toscana Gabriele Monasterio Massa, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia; <sup>r</sup> Asklepios Klinik St Georg, Hamburgo, Alemania; <sup>s</sup> Banner University Medical Center, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; <sup>t</sup> Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia; <sup>u</sup> Division of Cardiology, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, Estados Unidos; <sup>v</sup> Division of Cardiology, University of Rochester Medical Center, Rochester, Nueva York, Estados Unidos; <sup>w</sup> Catheterization Laboratory, Cardiothoracic Department, Spedali Civili of Brescia, Brescia, Italia; <sup>x</sup> Arrhythmology Department, San Raffaele University Hospital, Milán, Italia; <sup>y</sup> Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; <sup>z</sup> Division of Cardiology, OhioHealth Doctors Hospital/OhioHealth Riverside Methodist Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos; <sup>aa</sup> Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos; <sup>bb</sup> Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido; <sup>cc</sup> Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>dd</sup> The Heart, Lung and Vascular Institute, Excela Health, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>ee</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España; <sup>ff</sup> Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea; <sup>gg</sup> Division of Internal Medicine, St Joseph's Medical Center (Dignity Health), Stockton, California, Estados Unidos; <sup>hh</sup> Cardiologicum Hamburg, Hamburgo, Alemania; <sup>ii</sup> Royal Brompton and Harefield Hospitals, Guys' and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, Londres, Reino Unido; <sup>jj</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; <sup>kk</sup> Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska, Estados Unidos; <sup>ll</sup> Northwestern University, Bluhm Cardiovascular Institute, Chicago, Illinois, Estados Unidos; <sup>mmm</sup> Division of Cardiology, Novant Health Heart and Vascular Institute, Charlotte, North Carolina, Estados Unidos; <sup>nn</sup> Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; y <sup>oo</sup> Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau Faculté de Médecine, Université François Rabelais, Tours, Francia. \* Los Drs. Simard y Jung contribuyeron por igual en este trabajo.

Mihail G. Chelu, DM, PhD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Christie Ballantyne, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 1 de febrero de 2021; original revisado recibido el 5 de abril de 2021, aceptado el 29 de abril de 2021.

encuentra el trombo relacionado con el dispositivo (TRD), que se considera un problema importante que puede afectar al éxito del uso del COAI en general (2,6,8). Los estudios publicados hasta el momento sugieren que se producen TRD en un 3% a 4% de los pacientes después del COAI, y que el TRD se asocia a una elevación significativa del riesgo de eventos isquémicos (5,6,9). El tratamiento del TRD se ve dificultado por la falta de criterios diagnósticos reproducibles, protocolos de detección óptimos y estrategias adecuadas para el tratamiento, todo lo cual está todavía por establecer (5,7). Además, la identificación de factores de riesgo para la formación del TRD ha resultado difícil, y en varios estudios pequeños se han descrito factores anatómicos del paciente, técnicos y farmacológicos discrepantes (5,6,9,10). El objetivo de este estudio fue identificar factores predictivos del TRD independientes en un registro específico, internacional y multicéntrico, con objeto de facilitar la estratificación del riesgo y la optimización de la práctica clínica para mitigar esta complicación.

## MÉTODOS

**COHORTE DE ESTUDIO.** Los centros participantes aportaron datos de todos los casos de TRD identificados en su centro, y de 2 casos de control correspondientes para cada caso de TRD. Los casos de control se seleccionaron mediante la identificación de 2 casos sin TRD a los que se hubiera implantado el mismo tipo de dispositivo y que hubieran sido tratados en el período de tiempo adyacente al de los respectivos casos de TRD, con objeto de mitigar en lo posible el sesgo de selección. De esta forma, se creó una base de datos a nivel de pacientes, internacional, anonimizada, retrospectiva con los datos aportados por todos los centros: el registro LAAO-DRT (por su sigla en inglés). Se registró también el período de tiempo global de los casos notificados y el número total de intervenciones de COAI realizadas en ese intervalo de tiempo.

**DATOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO.** Se obtuvieron los datos relativos a las características iniciales, las medicaciones y las exploraciones diagnósticas previas al COAI. Se documentó la anatomía de la OAI, así como las características del implante del COAI y el diagnóstico del TRD, según lo detectado en la tomografía computarizada (TAC) o en la ecocardiografía transesofágica (ETE). Se midió la profundidad del implante desde la desembocadura de la vena pulmonar hasta la cara auricular del dispositivo para estandarizar la medición en las diversas anatomías y tipos de dispositivo (10). Se documentó la presencia de cualquier fuga peridispositivo (FPD), que se cuantificó y clasificó según fuera su tamaño de < 3 mm, 3 a 5 mm o > 5 mm. La migración del dispositivo se definió como cualquier cambio de

la posición del dispositivo (rotación o traslación) observado durante alguna de las exploraciones de imagen de seguimiento, en comparación con la posición del implante en la intervención. Se consideró que había un riesgo alto de FA en los casos en que había una miocardiopatía hipertrófica, una estenosis mitral moderada o superior, o una reparación o reemplazo previos de la válvula mitral. Los trastornos de hipercoagulabilidad incluyeron todo diagnóstico formal (previo o posterior a la intervención) de un trastorno tromboembólico arterial o venoso, incluidos los de mutación del gen de la protrombina, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, déficit de proteína C/S, factor V Leiden, trombocitosis, elevación del factor VIII y cáncer activo. Las pautas de medicación tras el COAI se clasificaron en uno de los siguientes grupos: ninguna, tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS), tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD), anticoagulación oral (ACO), TAPS más ACO, ACO más heparina (no fraccionada o heparina de bajo peso molecular). Se documentaron las pautas de medicación al alta, antes e inmediatamente después del diagnóstico de TRD y en el último seguimiento del que se dispuso de información. Se registró el seguimiento clínico hasta el último conocido del que se dispuso. Los criterios de valoración del estudio fueron los siguientes: 1) Patrones del tratamiento del TRD; 2) resultados a medio plazo del TRD registrados como eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (combinación de los eventos de ictus isquémico, embolia sistémica y muerte), cualquier hemorragia (mayor o menor según los criterios TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*]) y hemorragia intracraneal; y 3) factores predictivos del TRD. Otros análisis adicionales fueron los resultados según el volumen del centro y los análisis de sensibilidad de los factores predictivos de los MACE y los TRD tempranos frente a tardíos.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables continuas se presentaron en forma de media  $\pm$  DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) (es decir, la duración del seguimiento) y las variables cualitativas se presentaron mediante proporciones. Las variables continuas se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney según procediera. Se utilizaron pruebas de  $\chi^2$  o pruebas exactas de Fisher para comparar las variables cualitativas. La variable principal de interés para la valoración de la eficacia fueron los MACE. La variable principal de interés para la valoración de la seguridad fue la combinación de las hemorragias definidas según los criterios TIMI y la hemorragia intracerebral. Globalmente, la incidencia de los MACE, de la combinación de eventos hemorrágicos y de cada uno de sus componentes se calculó con el empleo del método de Kaplan-Meier y los correspondientes valores de HR y de

IC bilaterales del 95% generados mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. De forma análoga, se utilizó una regresión logística univariante para las características iniciales y de la intervención que diferían entre el grupo de TRD y el grupo control. Las variables con un valor predeterminado de  $p < 0,20$  en la regresión logística univariante se incluyeron en un análisis posterior de regresión logística multivariable y se presentaron en forma de *odds ratio* (OR) e IC del 95%. Estos valores se transformaron luego en números enteros para permitir la elaboración de una puntuación clínica de riesgo de TRD (11). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Inc). Las figuras se elaboraron con el programa GraphPad Prism versión 8 (GraphPad Software). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Mayo Clinic (número 20-002274) y se obtuvo la aprobación ética local en cada uno de los centros participantes.

## RESULTADOS

Un total de 37 centros aportaron datos de 711, incluidos 474 casos de control con uso del mismo dispositivo y 237 casos de TRD para el análisis (tabla 1). En 24 centros en los que se dispuso de datos sobre el volumen de intervenciones, los TRD se produjeron en un 2,8% de los COAI realizados, sin que se observara ninguna asociación significativa entre el volumen del centro y la tasa de TRD (figura 1 del suplemento). Las cohortes tuvieron una distribución similar de edades y de sexos. Se observó que la cohorte de TRD tenía un mayor porcentaje de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus previo, tromboembolismo venoso previo, trastornos de hipercoagulabilidad y FA de alto riesgo y no paroxística. La cohorte de TRD mostró también un valor ligeramente superior de la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, edad 65-74 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio/tromboembolismo, enfermedad vascular, sexo femenino) ( $4,6 \pm 1,6$  frente a  $4,3 \pm 1,5$ ;  $p = 0,04$ ), sin diferencias en la puntuación HASBLED ( $3,3 \pm 1,2$  frente a  $3,3 \pm 1,1$ ;  $p = 0,86$ ). La morfología de la OAI no mostró diferencias entre las cohortes (figura 1A), mientras que el diámetro de la OAI fue ligeramente mayor en la cohorte de TRD ( $22,3 \pm 5,9$  mm frente a  $21,4 \pm 5,6$ ;  $p = 0,04$ ) aunque con proporciones similares de pacientes con un diámetro de la OAI  $> 24$  mm ( $34,2\%$  frente a  $28,2\%$ ;  $p = 0,19$ ) (tabla 2).

**CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN Y RESULTADOS DEL DISPOSITIVO.** En la cohorte global, el 74,1% de los pacientes fueron tratados con un dispositivo Watchman (de primera generación en el 67,2% o FLX

**TABLA 1. Parámetros demográficos**

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Edad, años	75,6 $\pm$ 8,2	75 $\pm$ 8,1	0,25
Sexo	146 (61,6)	303 (63,9)	0,52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 $\pm$ 5,5	28,6 $\pm$ 6,1	0,37
Hipertensión	212 (89,5)	396 (83,5)	0,03
Dislipidemia	136 (57,4)	277 (58,4)	0,79
Diabetes mellitus	60 (25,3)	150 (31,6)	0,08
Tabaquismo	13 (5,5)	32 (6,8)	0,51
ICC	100 (42,2)	162 (34,2)	0,04
Clase funcional de la NYHA	(n = 194)	(n = 377)	0,21
I	92 (38,8)	194 (40,9)	
II	56 (23,6)	91 (19,2)	
III	23 (9,7)	32 (6,8)	
EC	83 (35,0)	195 (41,1)	0,11
IM previo	39 (16,5)	89 (18,8)	0,45
ICP previa	46 (19,4)	107 (22,6)	0,35
CABG previa	24 (10,1)	58 (12,2)	0,42
ACV previo	89 (37,6)	145 (30,6)	0,06
HIC previa	42 (17,7)	72 (15,2)	0,37
TEV previo	18 (7,6)	24 (5,1)	0,18
Estenosis carotídea	18 (7,6)	33 (7,0)	0,76
Enfermedad arterial periférica	38 (16,0)	62 (13,1)	0,29
Trastornos autoinmunitarios	8 (3,4)	11 (2,3)	0,41
Trastorno de hipercoagulabilidad	11 (4,6)	4 (0,8)	0,0009
Hemorragia previa	148 (62,4)	303 (63,9)	0,78
TIMI mayor	48 (20,3)	109 (23,0)	0,41
TIMI menor	82 (34,6)	168 (35,4)	0,82
Transfusión previa	45 (19,0)	95 (20,0)	0,74
Fibrilación/flúter (aleteo) auricular			
No paroxística	164 (69,2)	252 (53,2)	0,0001
FA de alto riesgo	9 (3,8)	5 (1,1)	0,01
Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,6 $\pm$ 1,6	4,3 $\pm$ 1,5	0,04
> 3	172 (72,6)	322 (67,9)	0,21
Puntuación HASBLED	3,3 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 1,1	0,86
Medicaciones previas al COAI			
AAS	77 (32,5)	169 (35,7)	0,33
P2Y <sub>12</sub>	21 (8,9)	51 (10,8)	0,43
Clopidogrel	21 (8,9)	46 (9,7)	
Ticagrelor	0 (0,0)	4 (0,8)	
Prasugrel	0 (0,0)	1 (0,2)	
ACOD	64 (27,0)	150 (31,6)	0,2
Dabigatrán	8 (3,4)	11 (2,3)	
Rivaroxabán	18 (7,6)	46 (9,7)	
Apixabán	37 (15,6)	90 (19,0)	
Edoxabán	1 (0,4)	3 (0,6)	
Warfarina	59 (24,9)	91 (19,2)	0,08
Heparina i.v.	1 (0,4)	2 (0,4)	0,99
Heparina de bajo peso molecular i.v.	23 (9,7)	22 (4,6)	0,01

Continúa en la página siguiente

en el 6,9%), y en el 79,9% se utilizó una guía mediante ETE (figura 1B, tabla 2). No hubo diferencias entre las cohortes de TRD y de control por lo que respecta al tipo o tamaño de dispositivo implantado (tabla 1 del suplemento). La compresión del dispositivo fue similar en las cohortes de TRD y de control, tanto en el subgrupo del dispositivo Watchman ( $21,0 \pm 0,2\%$  frente a  $19,8 \pm 0,2\%$ ;  $p = 0,36$ ) como en el del Amplatzer (Abbott) ( $2,1 \pm$

TABLA 1. Continuación

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Exploraciones previas al COAI			
FG, ml/min (n = 642)	(n = 213)	(n = 429)	0,01
> 60	105 (49,3)	259 (60,4)	
30-60	95 (44,6)	139 (32,4)	
< 30	13 (6,1)	31 (7,2)	
Hb, g/dl	13,1 ± 2,2	12,9 ± 2,0	0,16
Creatinina, mg/dl	1,3 ± 0,7	1,3 ± 1,1	0,14
FEVI, % (n = 622)	(n = 209)	(n = 413)	0,26
> 50	156 (74,6)	328 (79,4)	
35-50	40 (19,1)	58 (14,0)	
< 35	13 (6,2)	27 (6,5)	
Estenosis mitral (≥ moderada)	2 (0,8)	1 (0,2)	0,22
Insuficiencia mitral (≥ moderada)	49 (20,7)	90 (19,0)	0,59
Estenosis aórtica (≥ moderada)	5 (2,1)	17 (3,6)	0,28
Insuficiencia aórtica (≥ moderada)	14 (5,9)	24 (3,6)	0,63

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

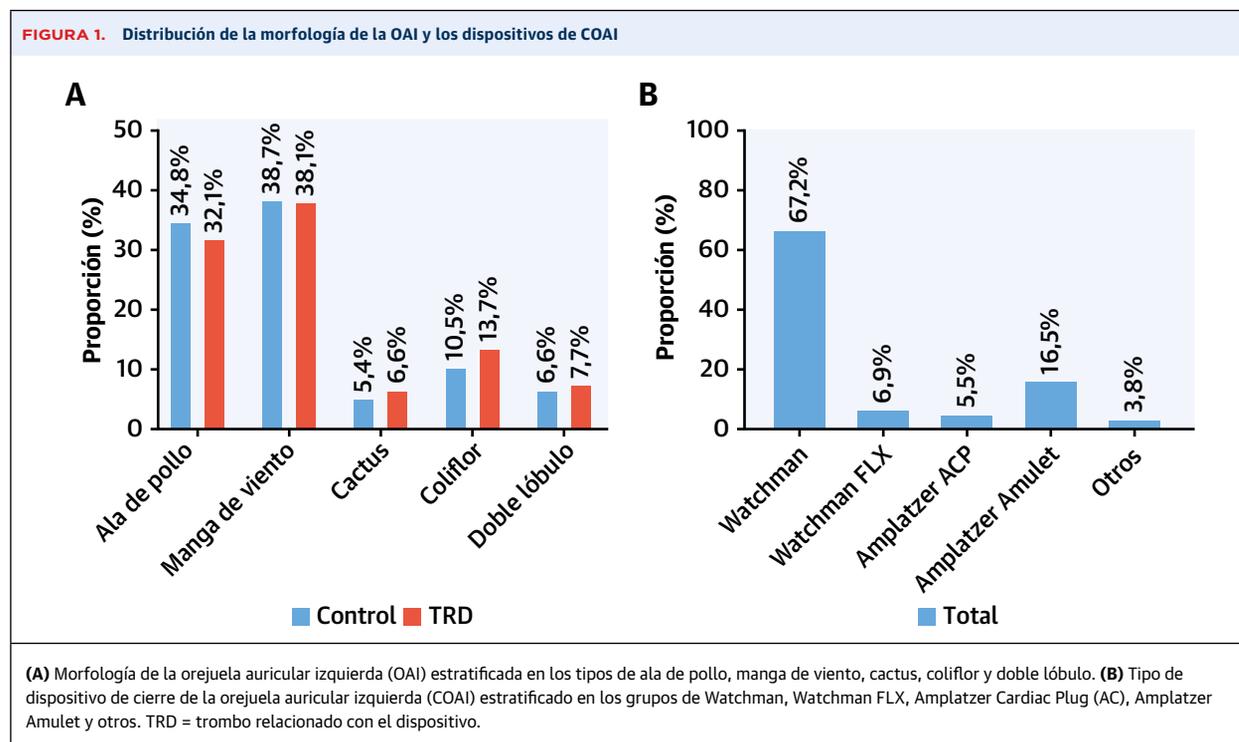
≥ moderada = como mínimo moderada; AAS = ácido acetilsalicílico; ACOD = anticoagulante oral directo; ACV = accidente cerebrovascular; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; puntuación CHADS-VASc = Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión, Edad ≤ 75 años, Edad 65-74 años, Diabetes mellitus, Ictus/accidente isquémico transitorio/tromboembolismo, Enfermedad vascular, Sexo mujeres; COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda; EC = enfermedad coronaria; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; FG = tasa de filtración glomerular; Hb = hemoglobina; HIC = hemorragia intracerebral; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; IMC = índice de masa corporal; i.v. = intravenoso; NYHA = New York Heart Association; s.c. = subcutánea; TEV = tromboembolismo venoso; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

0,2% frente a 7,5 ± 0,2%; p = 0,29). El volumen de contraste empleado y el número de recapturas fueron similares. En los casos de TRD se observó una mayor profundidad del implante del dispositivo (12,0 ± 8,4 mm frente a 8,2 ± 6,5 mm; p < 0,001) y hubo una mayor pro-

porción de casos de TRD (44,3% frente a 29,1%; p < 0,001) en los que se consideró que el implante era profundo (> 10 mm por debajo del borde de la pulmonar) (10) (tabla 2). Las complicaciones de la intervención se evaluaron de forma jerarquizada y se dieron con más frecuencia en la cohorte de TRD (6,3% frente a 2,1%; p = 0,004), como consecuencia de la mayor tasa de derrames pericárdicos yatrogénicos (3,4% frente a 0,6%; p = 0,01) (tabla 2). Las pautas de medicación al alta fueron similares, excepto por una mayor frecuencia de altas sin medicación antiagregante plaquetaria ni antitrombótica en los pacientes que presentaron derrames pericárdicos (0,9% frente a 9,1%; p = 0,007). La función renal no afectó a las pautas de medicación al alta. En el seguimiento se produjo una migración del dispositivo con más frecuencia en la cohorte de TRD (2,7% frente a 0,0%; p = 0,002). La FPD se diagnosticó con más frecuencia en el seguimiento (28,0%) que en el momento del implante (6,7%), y se dio más a menudo en la cohorte de TRD (34,6% frente a 26,1%; p = 0,005). Además, se observó que en los pacientes con TRD el tamaño de la FPD era marginalmente superior (1,8 frente a 1,2 mm; p = 0,003) y se identificó en ellos una mayor proporción de pacientes con ≥ 1 fugas diferentes (34,2% frente a 24,9%; p = 0,01) (tabla 3).

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TRD.** El diagnóstico del TRD se realizó mediante ETE (200 casos, 84,4%) y TAC (33 casos, 13,9%) y el número de casos en los que se utilizó la ETE más el TAC (4 casos, 1,7%) fue relativa-

FIGURA 1. Distribución de la morfología de la OAI y los dispositivos de COAI



mente bajo. De los 237 casos de TRD, 131 (55,3%) se dieron en el disco, 30 (12,7%) en el tornillo, 20 (8,4%) fueron adyacentes al dispositivo de COAI, 11 (4,6%) se encontraban en otros lugares, 2 (0,8%) estaban tanto en el tornillo como en el disco, 2 (0,8%) se encontraban en el disco y adyacentes al COAI y en 41 casos (17,3%) no se especificó la ubicación (tabla 2 del suplemento). El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del TRD mostró diferencias considerables, de tal manera que en un 24,9% de los casos fue de < 45 días, en un 38,8% de 45 a 180 días, en un 16,0% de 180 a 365 días y en un 20,3% fue de > 365 días (figura 2A). Dentro de estos períodos de tiempo, en los pacientes con TRD se realizaron más exploraciones de diagnóstico por la imagen y se observaron tasas de MACE superiores en los respectivos intervalos de seguimiento, en especial en los períodos de tiempo más prolongados (> 180 días) (figura 2B y 2C). Las pautas de tratamiento médico al alta después del COAI no mostraron diferencias entre la cohorte de control y la de TRD. En el momento del diagnóstico del TRD, la mayor parte de los pacientes estaban siendo tratados con un TAPS (36,3%) o un TAPD (26,2%). Inmediatamente después del diagnóstico del TRD hubo un aumento del uso de anticoagulantes con una disminución simultánea del uso de TAPS/TAPD. En el último seguimiento del que se dispuso de información, un 25,3% de los pacientes continuaba presentando el TRD, y la resolución del TRD no comportó una mejora de las tasas de MACE, si bien el número de eventos fue limitado. Además, los pacientes con un diagnóstico de TRD continuaron con una medicación antitrombótica en un mayor porcentaje de casos, con más pacientes tratados con ACO (19,0% frente a 4,2%;  $p < 0,001$ ) o con TAPS más ACO (15,6% frente a 2,7%;  $p < 0,001$ ) (figura 3B, figura 2 del suplemento, tabla 3 del suplemento).

**RESULTADOS CLÍNICOS A MEDIO PLAZO.** El seguimiento clínico hasta el último contacto médico conocido puso de manifiesto un seguimiento similar en la cohorte de control y la de TRD (mediana: 1,6 años; [RIC: 1,0-2,9 años] frente a 1,8 años [RIC: 0,9-3,0 años];  $p = 0,76$ ). Los MACE se dieron con una frecuencia superior en la cohorte de TRD (29,5% frente a 14,4%, HR: 2,37; IC del 95%: 1,58-3,56;  $p < 0,001$ ), como consecuencia del aumento de la tasa de ictus isquémicos (16,9% frente a 3,6%; HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00;  $p = 0,01$ ), y sin que hubiera diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la embolia sistémica (figura 4). De igual modo, las dos cohortes presentaron unas tasas comparables de hemorragia y de hemorragia intracraneal durante el seguimiento (figura 5). En los pacientes que presentaron un TRD y sufrieron un ictus fue más frecuente el diagnóstico del TRD antes de la aparición del ictus (59,0% frente a 41,0%) (figura 6). El análisis multivariable para evaluar los factores predictivos de los MACE después del COAI

**TABLA 2. Características de la intervención**

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Parámetros de la OAI (n=168) (n=333)			
Morfología			
Ala de pollo	54 (32,1)	116 (34,8)	0,55
Manga de viento	64 (38,1)	129 (38,7)	0,89
Cactus	11 (6,6)	18 (5,4)	0,61
Coliflor	23 (13,7)	35 (10,5)	0,29
Doble lóbulo	13 (7,7)	22 (6,6)	0,64
Brócoli	1 (0,4)	6 (1,3)	
Otros	2 (0,8)	7 (1,4)	
Dimensiones			
ETE			
Diámetro, mm	21,4 ± 5,6	20,4 ± 4,9	0,02
Longitud, mm	29,5 ± 7,0	28,1 ± 6,2	0,06
TAC			
Diámetro, mm	25,2 ± 9,5	23,8 ± 9,6	0,36
Longitud, mm	31,8 ± 15,0	31,9 ± 14,4	0,80
ETE o TAC			
Diámetro, mm	22,3 ± 5,9	21,4 ± 5,6	0,04
Diámetro > 24 mm	52 ± 34,2	83 ± 28,2	0,19
Longitud, mm	30,7 ± 8,4	29,2 ± 7,8	0,06
Tamaño del dispositivo, mm	26,7 ± 3,7	26,1 ± 3,7	0,07
Volumen de contraste, ml	74,1 ± 59,4	73,5 ± 55,9	0,80
Número de recapturas	0,4 (0,9)	0,4 (1,0)	0,26
Recapturas, ≥ 1	56 (23,6)	96 (20,3)	0,30
Profundidad de implante del COAI, mm	12 ± 8,4	8,2 ± 6,5	0,0001
Profundidad del COAI, ≥ 10 mm	105 (44,3)	138 (29,1)	0,0001
Imágenes en la intervención			0,72
ETE	188 (79,3)	380 (80,2)	
EIC	21 (8,9)	46 (9,7)	
ETE + EIC	8 (3,4)	10 (2,1)	
Complicaciones de la intervención (n = 644)	15 (6,3)	10 (2,1)	0,004
Derrame pericárdico (n = 589)	8 (3,4)	3 (0,6)	0,01
Embolización del dispositivo (n = 588)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,33
Lugar de acceso (n = 590)	6 (2,5)	7 (1,5)	0,38
Evento embólico (n = 585)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,11

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE.  
EIC = ecocardiografía intracardiaca; ETE = ecocardiografía transesofágica; OAI = orejuela auricular izquierda; TAC = tomografía computerizada; otras abreviaturas como en la tabla 1.

respaldaron la existencia de una asociación de la insuficiencia renal, las transfusiones previas y la presencia de un TRD con un aumento del riesgo de MACE (figura 3 del suplemento).

**FACTORES PREDICTIVOS DEL TRD Y PUNTUACIÓN DE RIESGO.** El análisis univariante identificó los siguientes factores como de posible riesgo para la formación de un TRD: antecedentes de hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, ictus, tromboembolismo venoso, trastornos de hipercoagulabilidad, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal, diámetro de la OAI > 24 mm, profundidad del implante > 10 mm, FA no paroxística, FA de alto riesgo, derrame pericárdico y presencia de una FPD (tabla 4 del suplemento). La introducción de estas variables en un

TABLA 3. Resultados

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
<b>Resultados clínicos</b>			
Tiempo hasta el seguimiento, años	1,6 (1,0-2,9)	1,8 (0,9-3,0)	0,76
MACE (n = 709)	70 (29,5)	68 (14,4)	0,0001
Muerte (n = 672)	36 (15,2)	55 (11,6)	0,19
Ictus isquémico (n = 597)	40 (16,9)	17 (3,6)	0,0001
Embolia sistémica (n = 611)	7 (3,0)	3 (0,6)	0,02
Ictus o embolia sistémica (n = 653)	46 (20,9)	19 (4,4)	0,0001
Hemorragia - cualquiera (n = 654)	29 (13,3)	43 (9,9)	0,19
TIMI mayor	16 (6,8)	23 (4,9)	
TIMI menor	10 (4,2)	17 (3,6)	
Otras	3 (1,3)	3 (0,7)	
HIC (n = 610)	1 (0,5)	3 (0,7)	1,00
Hemorragia recurrente (n = 587)	14 (7,3)	18 (4,6)	0,18
<b>Resultados del dispositivo</b>			
Migración del dispositivo (n = 623)	6 (2,7)	0 (0,0)	0,002
FPD - Total	82 (34,6)	118 (26,1)	0,005
Diagnóstico al realizar el implante	20 (8,4)	23 (4,9)	0,05
Diagnóstico en el seguimiento	79 (33,3)	107 (22,6)	0,003
Tamaño de la FPD, mm			0,51
< 3	42 ± 17,7	74 ± 15,6	
3-5	29 ± 12,2	38 ± 8,0	
> 5	8 ± 3,4	9 ± 1,9	
Tamaño máximo de la FPD, mm	1,8 ± 2,0	1,2 ± 1,6	0,003
Proporción con múltiples FPD, ≥ 1	81 (34,2)	118 (24,9)	0,01

Todos los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. FPD = fuga peridispositivo; MACE = evento adverso cardíaco mayor; RIC = rango intercuartílico; otras abreviaturas como en la tabla 1.

modelo multivariable dio lugar a los 5 factores predictivos siguientes que aumentaban el riesgo de TRD: trastorno de hipercoagulabilidad (OR: 17,50; IC del 95%: 3,39-90,45), derrame pericárdico (OR: 13,45; IC del 95%: 1,46-123,52), insuficiencia renal (OR: 4,02; IC del 95%: 1,22-13,25), profundidad del implante > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar (OR: 2,41; IC del 95%: 1,57-3,69) y FA no paroxística (OR: 1,90; IC del 95%: 1,22-2,97) (figura 7). Se observó que la diabetes era un factor protector frente a la formación de un TRD, aunque es probable que esto sea un resultado espurio. Dada la elevada proporción de TRD tardíos observada, realizamos un análisis de sensibilidad para esclarecer los factores de riesgo que diferían para el TRD temprano frente al tardío. En consecuencia, dicotomizamos los TRD como tempranos (< 180 días) o tardíos (> 180 días), y los resultados respaldaron la existencia de un efecto persistente tanto de la hipercoagulabilidad como del implante profundo tanto para el TRD temprano como para el tardío. En cambio, el TRD tardío era predicho también por la hipertensión y la FPD, mientras que el TRD temprano lo era por la FA no paroxística y por el derrame pericárdico (tabla 5 del suplemento).

Para generar una puntuación de riesgo de TRD, se normalizaron estos 5 factores de riesgo de TRD a valores enteros y se incorporaron a una puntuación de riesgo del TRD (4 puntos para el trastorno de hipercoagulabilidad,

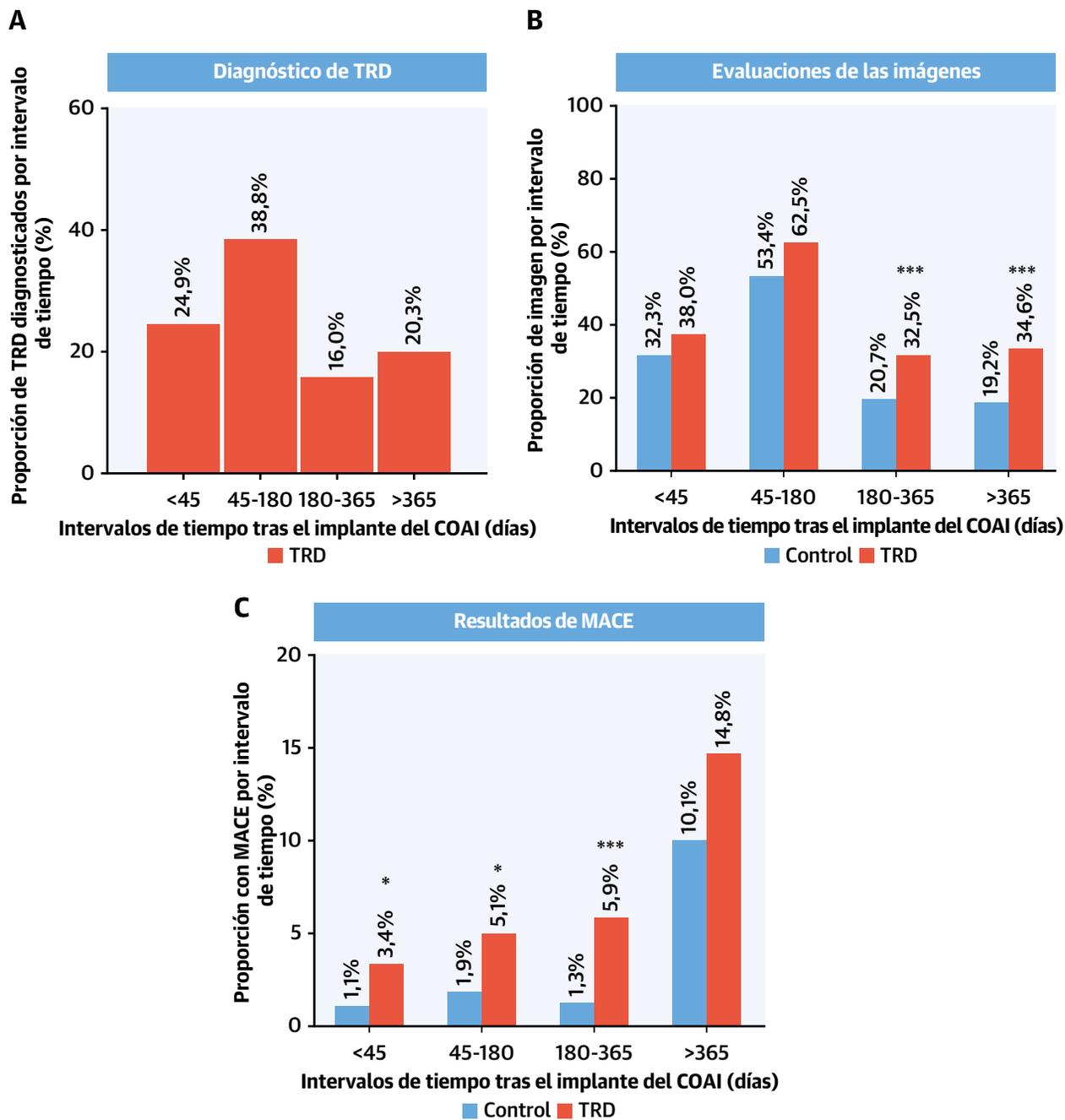
4 puntos para el derrame pericárdico y 1 punto para la insuficiencia renal, la profundidad de implante del COAI de > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar y FA no paroxística). A continuación se calcularon las puntuaciones de resumen para cada paciente y se dicotomizaron en una puntuación de riesgo de TRD baja (1) o una puntuación de riesgo de TRD alta ( $\geq 2$ ) lo cual producía un riesgo 2,1 veces superior en los pacientes de riesgo alto en comparación con los que no tenían ningún punto de factores de riesgo (figura 8). Como método alternativo, se consideró que los factores de riesgo con 4 puntos eran factores de riesgo mayores, y los factores con 1 punto eran factores de riesgo menores. De este modo, la presencia de o bien 1 factor de riesgo mayor o bien 2 factores de riesgo menores producía un aumento de 2,1 veces en el riesgo de formación de un TRD (ilustración central).

## DISCUSIÓN

Este registro LAAO-DRT, con un diseño específico, multicéntrico, y siendo el más amplio realizado hasta la fecha, documenta algunos resultados confirmatorios y otros novedosos. Confirma la existencia de una asociación entre el TRD y los eventos isquémicos mayores, y la resolución del TRD con un tratamiento de ACO en la mayoría de los pacientes. También identifica nuevos factores específicos del paciente y de la intervención que se asocian a la formación del TRD, al tiempo que los sintetiza en una puntuación de riesgo clínica para mejorar la estratificación del riesgo (ilustración central).

Las secuelas clínicas del TRD después de un COAI continúan siendo objeto de controversia. Nuestro estudio pone de manifiesto un aumento de 2 veces en la frecuencia de los MACE como consecuencia de los ictus isquémicos. Un reciente registro de la práctica clínica real (EWOLUTION [Registry on Watchman Outcomes in Real-life Utilization]) con 34 casos de TRD no mostró diferencias en la tasa de ictus isquémicos/accidentes isquémicos transitorios entre los pacientes con un COAI con TRD y los que no lo presentaron (1,7% frente a 2,2%, respectivamente;  $p = 0,80$ ) (12). En cambio, otros estudios han documentado un aumento de 3 veces (5), 4 veces (9) y hasta 5 veces en la tasa de eventos isquémicos en los pacientes con un TRD en comparación con los pacientes sin TRD (6). Aunque la determinación de la repercusión exacta del TRD en los resultados isquémicos continúa teniendo un sesgo inherente debido a las diferencias existentes en las prácticas de uso de técnicas de imagen para el seguimiento, la observación persistente de un aumento de los eventos isquémicos justifica que se le preste atención. Cuando se realiza el diagnóstico, es habitual que se aplique a los pacientes un tratamiento más intensivo con medicación antitrombótica, con objeto de eliminar el trombo y mitigar el riesgo de eventos embólicos,

**FIGURA 2.** Análisis de la cronología del diagnóstico del TRD, las exploraciones de imagen y los MACE

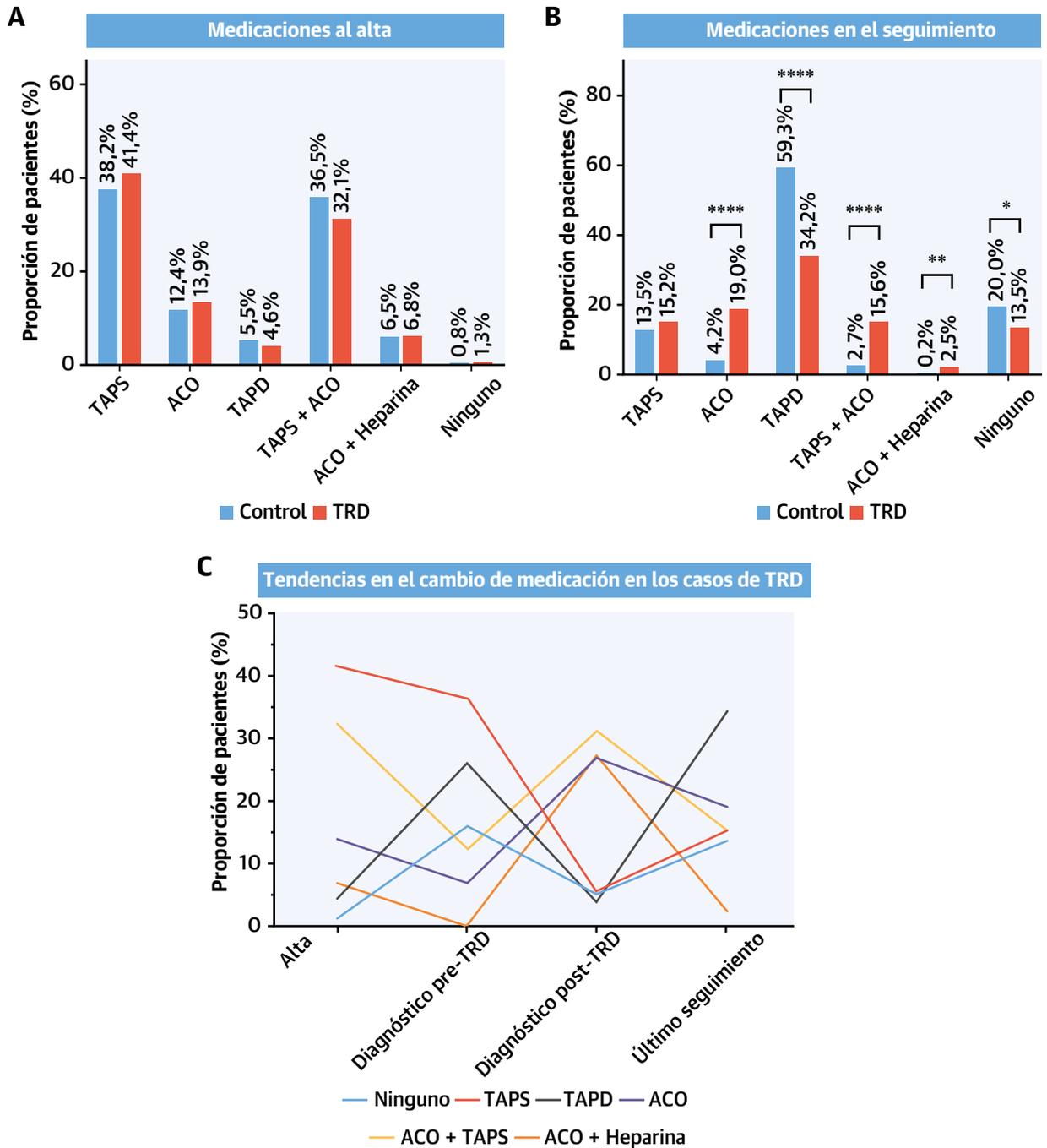


(A) De los 237 casos de TRD notificados, 59 (24,9%), 92 (38,8%), 38 (16,0%) y 48 (20,3%) lo fueron en los intervalos de tiempo de 0 a 45, 45 a 180, 180 a 365 y > 365 días, respectivamente. (B) Proporción relativa de sujetos de control y pacientes con TRD en los que se realizaron exploraciones de imagen (tomografía computarizada o ecocardiografía transesofágica) durante los intervalos de seguimiento predefinidos. (C) Proporción de sujetos de control y pacientes con TRD que presentaron eventos adversos cardíacos mayores (MACE) durante los intervalos de seguimiento predefinidos \*\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Abreviaturas como en la figura 1.

como se aprecia en nuestro análisis. Este enfoque permite eliminar con éxito el trombo en muchos casos, de tal manera que tan solo en una cuarta parte de los casos se observó la presencia persistente del TRD en el segui-

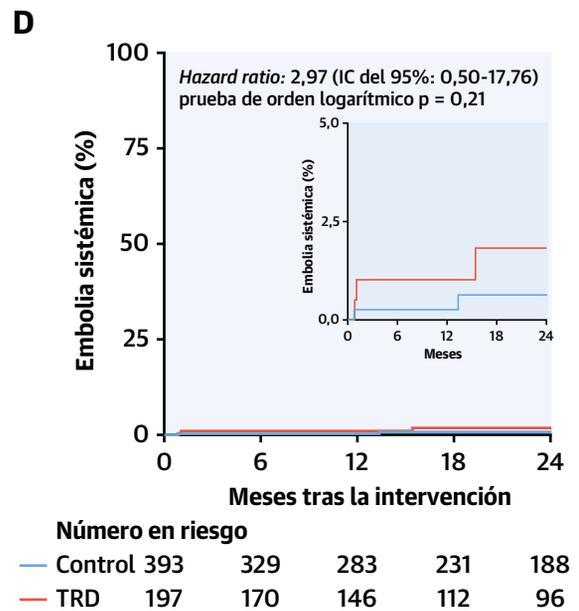
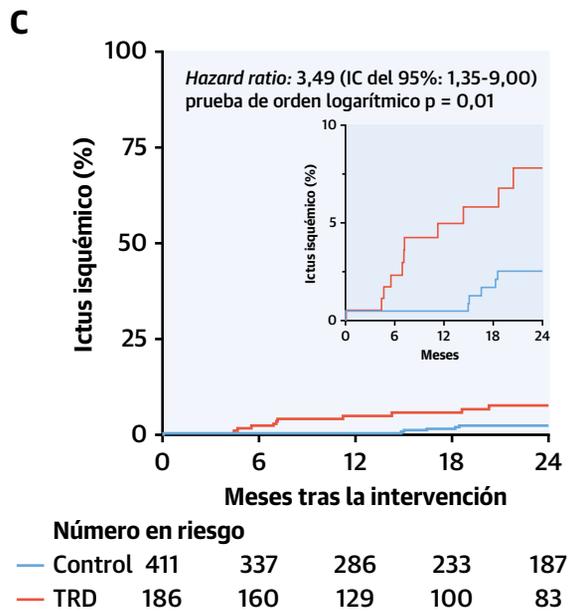
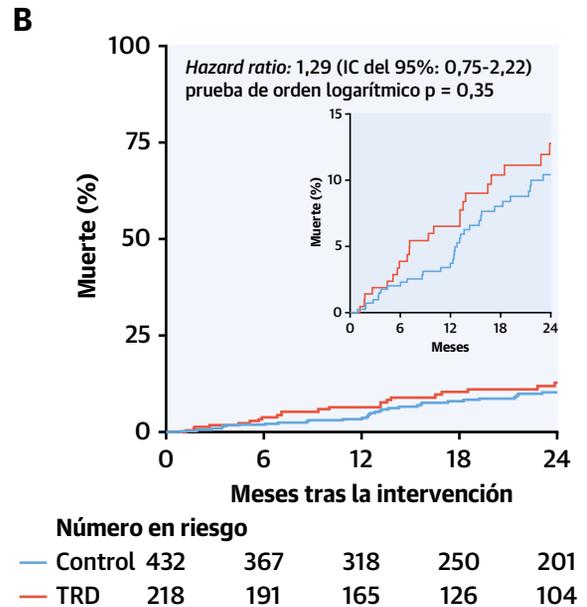
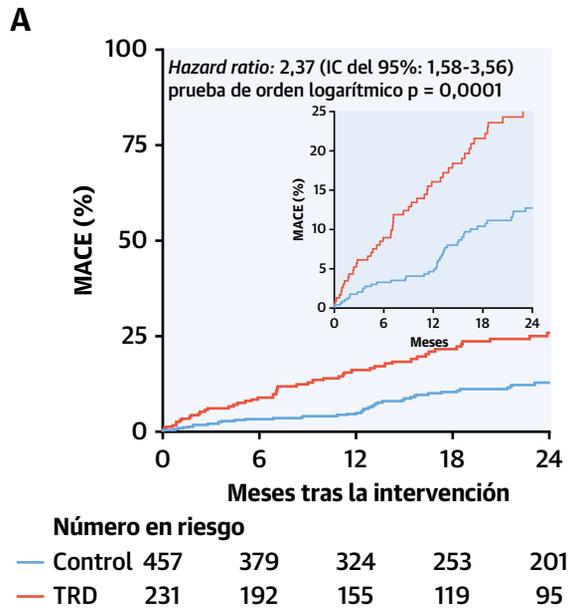
miento. Resulta tranquilizador que, a pesar del riesgo de hemorragia en esos pacientes, la cohorte que estudiamos no sugirió un aumento de las tasas de hemorragia con el tratamiento del TRD.

**FIGURA 3. Medicación después del COAI**



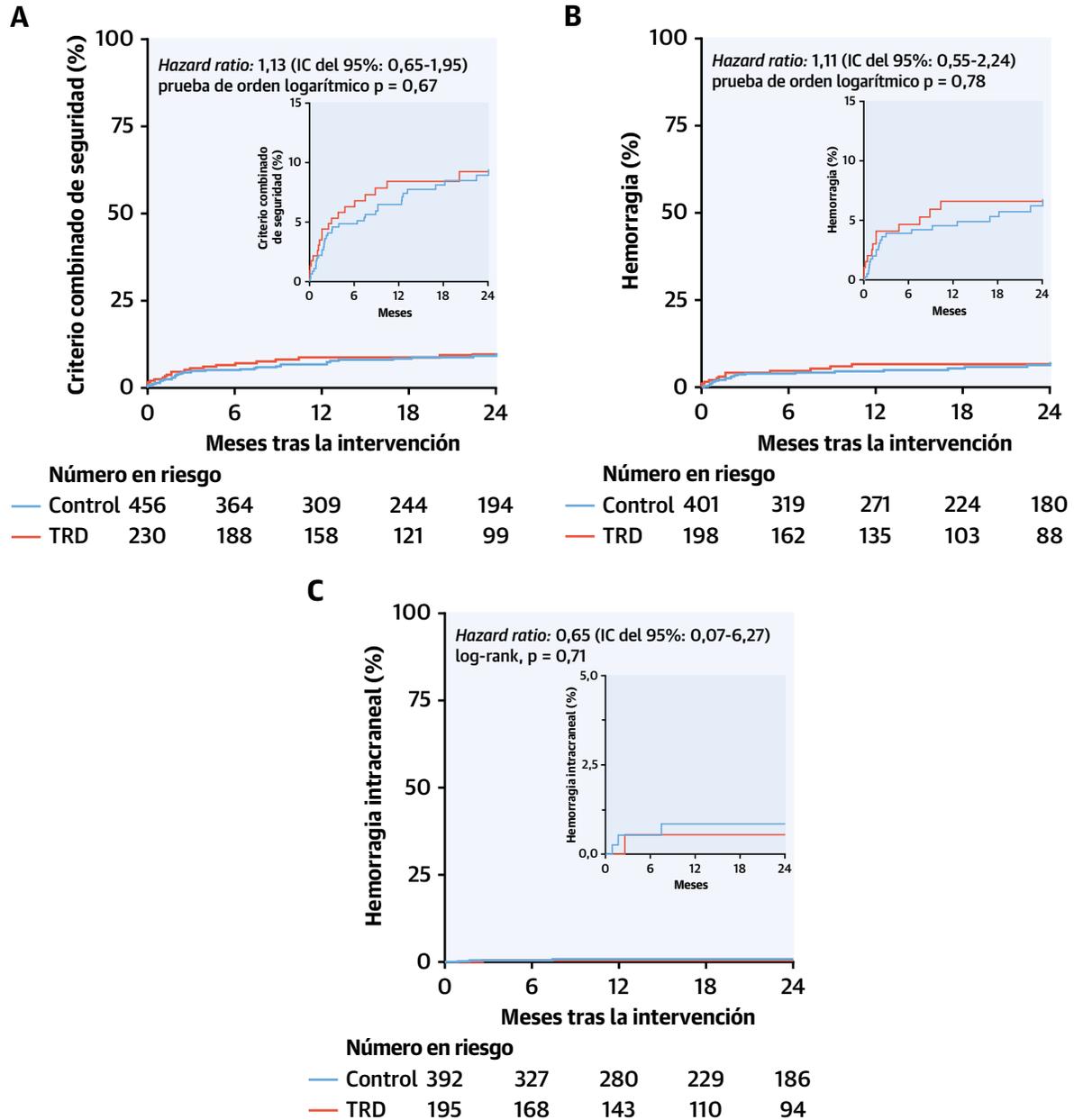
**(A)** Medicación al alta estratificada según el grupo de control y el grupo de TRD. **(B)** Medicación en el último seguimiento del que se dispuso de información, estratificada según el grupo de control y el grupo de TRD. Las diferencias entre los sujetos de control y los casos de TRD al alta y en el seguimiento se analizaron con pruebas de  $\chi^2$ . **(C)** Tendencias en el cambio de medicación en los casos de TRD respecto al alta, antes del diagnóstico del TRD, inmediatamente después del diagnóstico de TRD y en el último seguimiento en el que se dispuso de información. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,0001$ . ACO = anticoagulación oral; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetarario combinado doble; TAPS = tratamiento antiagregante plaquetarario simple; otras abreviaturas como en la figura 1.

**FIGURA 4.** Resultados clínicos después del COAI



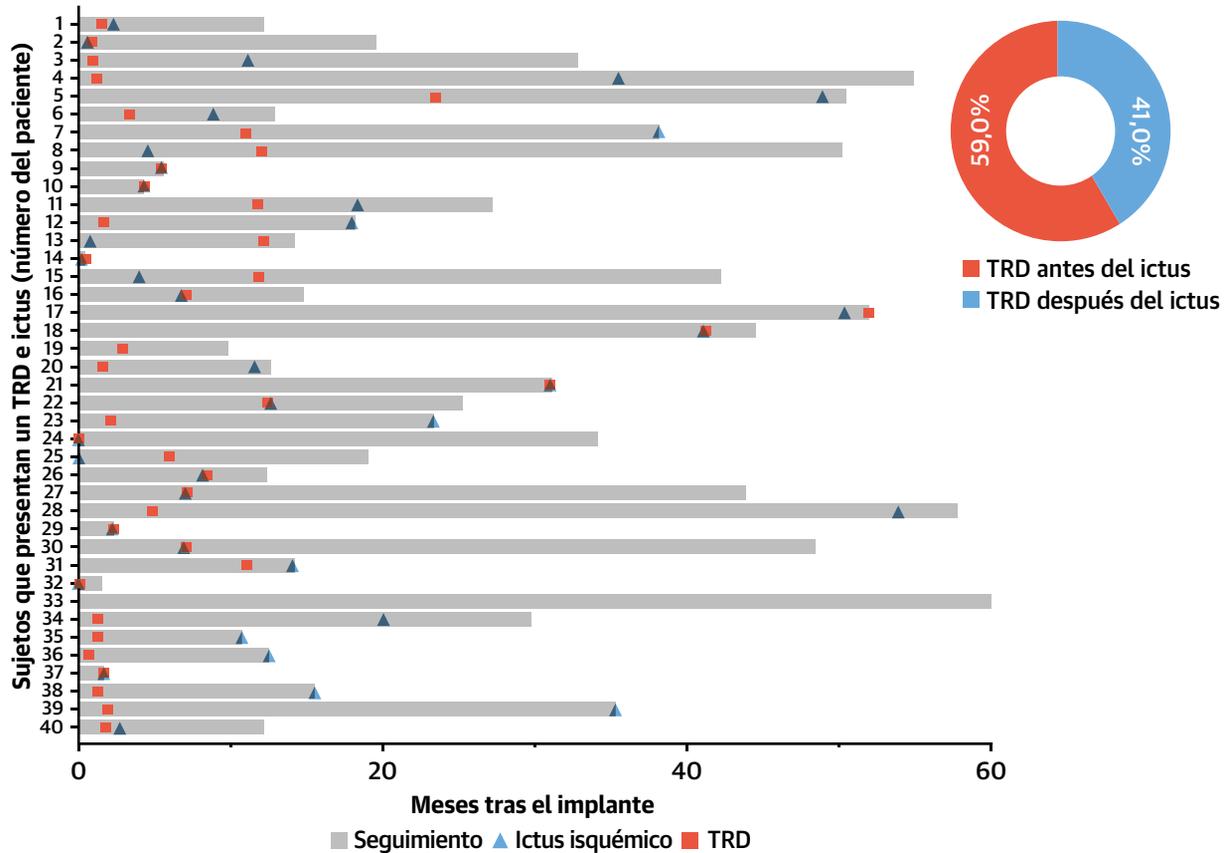
Resultados estratificados según se trate de casos de TRD (rojo) y controles sin TRD (azul). **(A)** Pacientes con una incidencia acumulada de MACE en los tratados con un COAI. El TRD se asoció a un aumento de las tasas de MACE (HR: 2,37; IC del 95%: 1,58-3,56; p = 0,0001). **(B)** Incidencia acumulada de mortalidad en los pacientes tratados con un COAI. No se observaron diferencias de mortalidad entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,29; IC del 95%: 0,75-2,22; p = 0,35). **(C)** El TRD se asoció a un aumento de la tasa de ictus isquémicos (HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00; p = 0,01). **(D)** No se observaron diferencias en las tasas de embolia sistémica entre los pacientes con un TRD y los sujetos de control (HR: 2,97; IC del 95%: 0,50-17,76; p = 0,21). Se generaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

**FIGURA 5. Resultados de hemorragia después del COAI**



Resultados estratificados según se trate de pacientes con TRD (rojo) o sujetos de control (azul) después del COAI. **(A)** Pacientes con una incidencia acumulada de la variable combinada de valoración de la seguridad (hemorragia y hemorragia intracerebral) en los pacientes tratados con un COAI. No se observaron diferencias en la variable de valoración combinada de seguridad entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,13; IC del 95%: 0,65-1,95; p = 0,67). **(B)** No se observaron diferencias en las hemorragias entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,11; IC del 95%: 0,55-2,24; p = 0,78). **(C)** No se observaron diferencias en las hemorragias intracerebrales entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 0,65; IC del 95%: 0,07-6,27; p = 0,71). Se generaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Abreviaturas como en la [figura 1](#).

**FIGURA 6.** Análisis de la cronología del TRD y los ictus isquémicos

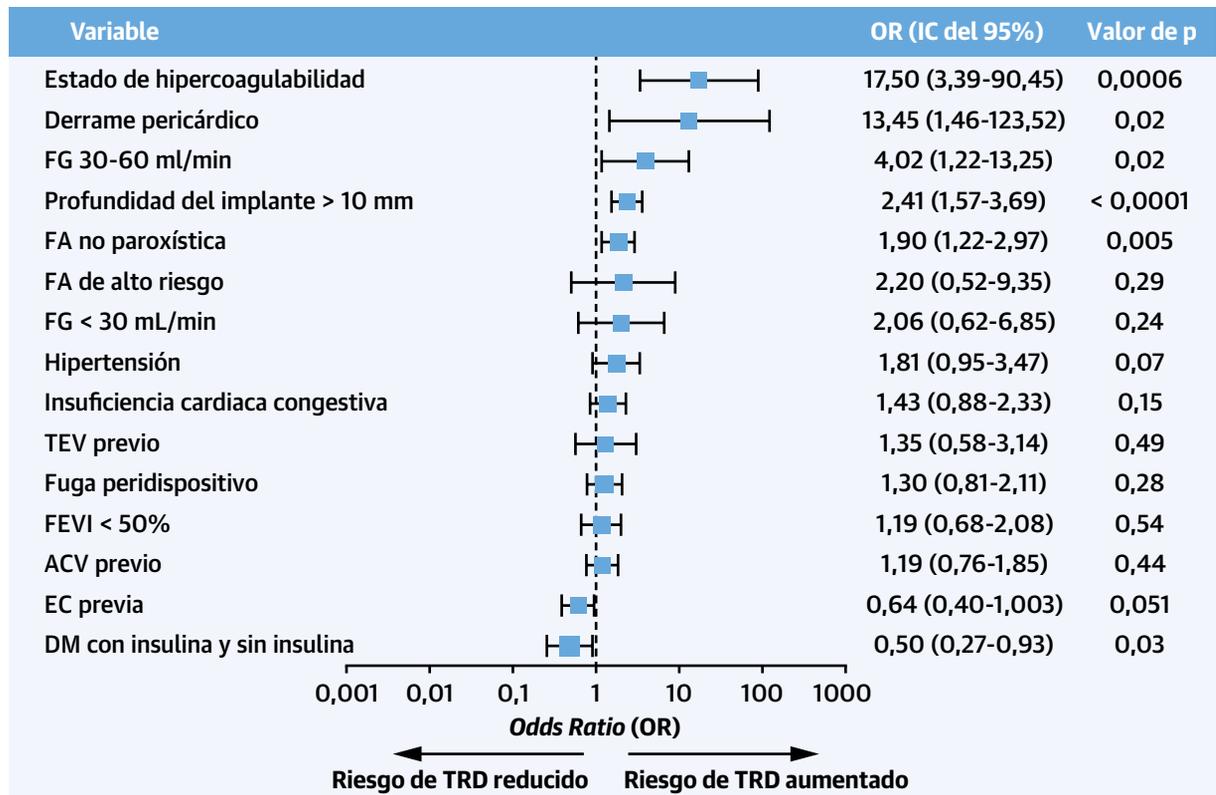


Subgrupo de los pacientes que presentaron un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) y un ictus en la cohorte incluida. Las **líneas grises** indican la duración del seguimiento en cada paciente. Se indica el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del TRD (**cuadrados rojos**) y hasta el ictus isquémico (**triángulos azules**) a lo largo del seguimiento. El recuadro resume la relación cronológica entre los diagnósticos de TRD y de ictus. Nota: En el paciente 33 hubo un seguimiento prolongado, y el gráfico se ha interrumpido, en aras de una mayor claridad, ya que presentó un ictus a los 93,7 meses, un TRD a los 129,6 meses y el último seguimiento a los 154,1 meses.

La predicción del TRD continúa siendo una prioridad en el campo del COAI, en especial si se tiene en cuenta el volumen creciente de intervenciones y su expansión a pacientes de menor edad y riesgo más bajo. Dukkipati *et al.* (5) examinaron los grupos de tratamiento con COAI de los ensayos aleatorizados de referencia de comparación del COAI con la warfarina y sus registros vinculados, en los que la incidencia de TRD fue de 65 en un total de 1735 casos (3,74%). En estos registros se utilizaron pautas de tratamiento estandarizadas con ácido acetilsalicílico y warfarina hasta 6 semanas, un TAPD a partir de las 6 semanas y hasta los 6 meses, y un TAPS a partir de entonces. En este contexto, los antecedentes previos de accidente isquémico transitorio/ictus, la FA permanente, la función del ventrículo izquierdo, la enfermedad vascular y el diámetro de la OAI fueron factores predictivos independientes para el TRD (5). En otro estudio multicéntrico publicado por Fauchier *et al.* (9), en el que 26 de 469 pacientes (5,5%) presentaron un TRD, la edad avan-

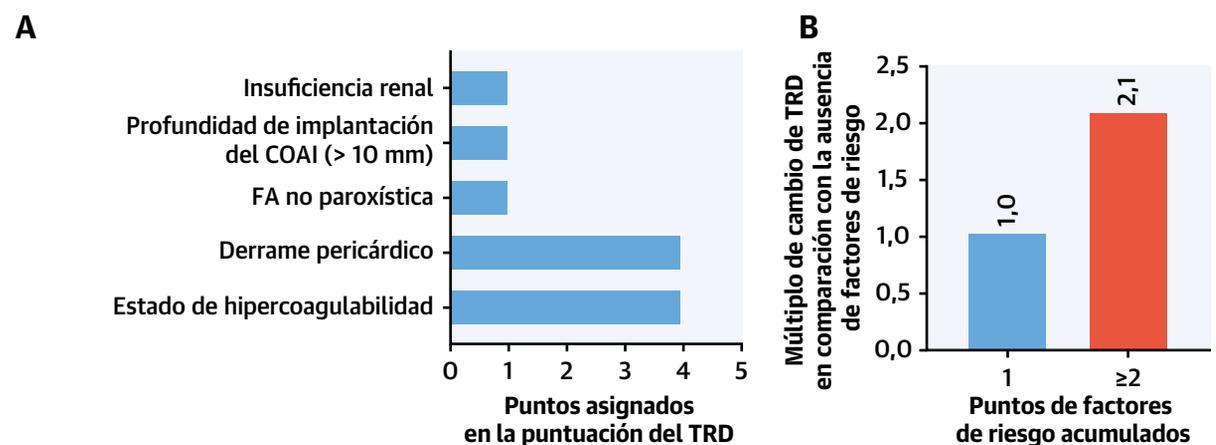
zada y los antecedentes de ictus se asociaron de manera independiente al TRD, mientras que el TAPD o la ACO al alta tuvieron un efecto protector respecto al TRD. En un estudio de Pracon *et al.* (10) (n = 99, de los que 7 tuvieron un TRD) se sugirió que el implante profundo del dispositivo podría asociarse a un mayor riesgo de formación de TRD. Además, Korsholm *et al.* (13) (n = 301, de los cuales 5 tuvieron un TRD) confirmaron estos resultados y señalaron la utilidad tanto de la ETE como del TAC para su detección. El bajo número de casos de TRD de estos estudios limitó notablemente estos modelos predictivos, y esto fue lo que inspiró, en parte, el diseño de nuestro actual registro. Nuestro estudio obtuvo información de 237 casos de TRD registrados en 37 centros de todo el mundo, junto con los de los casos de control (en una relación 1:2) de los mismos centros, con objeto de llevar a cabo un análisis multivariable para identificar factores predictivos del TRD. En nuestro registro LAAO-DRT, se identificaron 5 factores de riesgo independientes para el

**FIGURA 7. Factores predictivos del TRD después de un COAI**



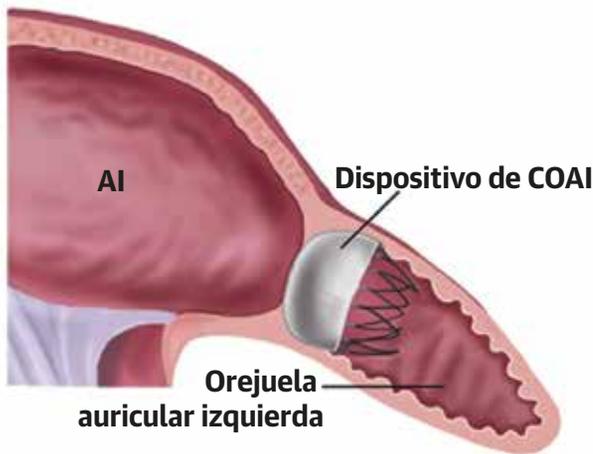
Las variables identificadas en la regresión logística univariable con un valor de  $p < 0,20$  se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariable final. Los datos del análisis multivariable se presentan en forma de *odds ratio* (OR) con los correspondientes IC del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . ACV = accidente cerebrovascular; DM = diabetes mellitus; EC = enfermedad coronaria; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; FG = tasa de filtración glomerular; TEV = tromboembolismo venoso; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

**FIGURA 8. Puntuación de riesgo de TRD**



**(A)** Para generar una puntuación de riesgo de TRD, se asignó 1 punto a la insuficiencia renal, la profundidad del implante de > 10 mm desde la desembocadura de la vena pulmonar y la fibrilación auricular no paroxística, y se asignaron 4 puntos al derrame pericárdico y al estado de hipercoagulabilidad. **(B)** La puntuación de riesgo de TRD se clasificó en las categorías de ningún riesgo (0 puntos), riesgo bajo (1 punto) y riesgo alto (> 2 puntos), que correspondían a un aumento de 1,0 (riesgo bajo) y 2,1 veces (riesgo alto) en el riesgo de formación de un TRD en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo para el TRD. Abreviaturas como en las **figuras 1 y 7**.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** TRD después del COAI



**Factores de riesgo mayores**

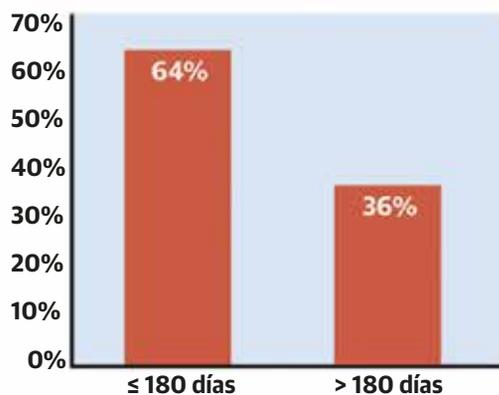
- Derrame pericárdico yatrogénico
- Estado de hipercoagulabilidad

**Factores de riesgo menores**

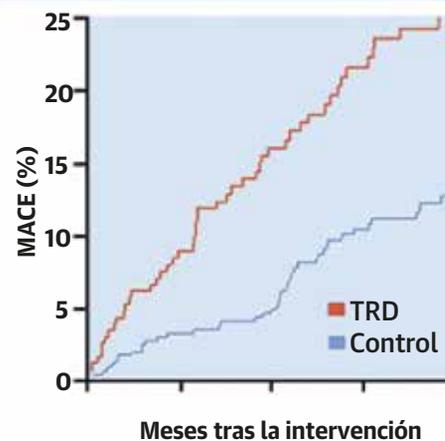
- Implante de COAI profundo (a > 10 mm del borde de la pulmonar)
- Insuficiencia renal
- FA no paroxística



**Tiempo del diagnóstico del TRD después del COAI**

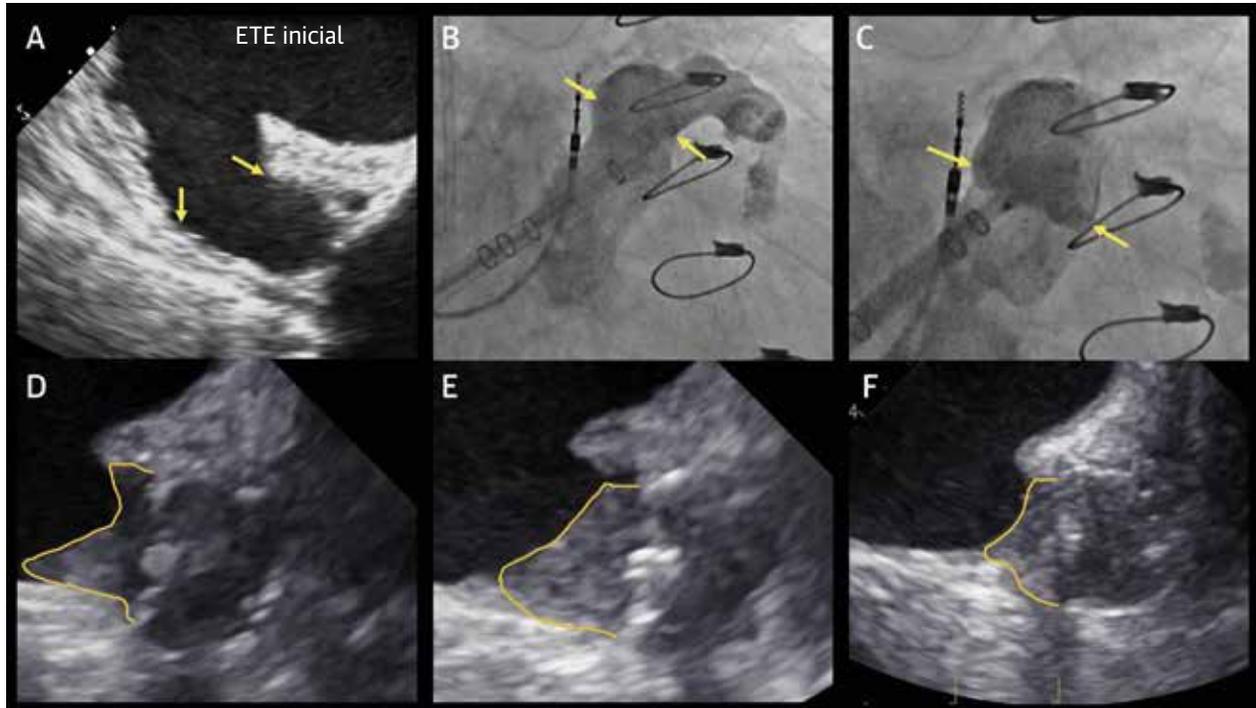


**Resultados del COAI**



Simard, T. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(4):297-313.

Tras el cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI), la presencia de 1 factor de riesgo mayor o de 2 factores de riesgo menores comporta un aumento de 2,1 veces en el riesgo de formación de un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) en comparación con los pacientes sin factores de riesgo para el TRD. La mayoría de los TRD (64%) se diagnostican ≤ 180 días después de la intervención de implante y se asocian a un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). FA = fibrilación auricular; AI = aurícula izquierda.

**FIGURA 9.** Profundidad del implante del dispositivo de COAI y posterior TRD persistente

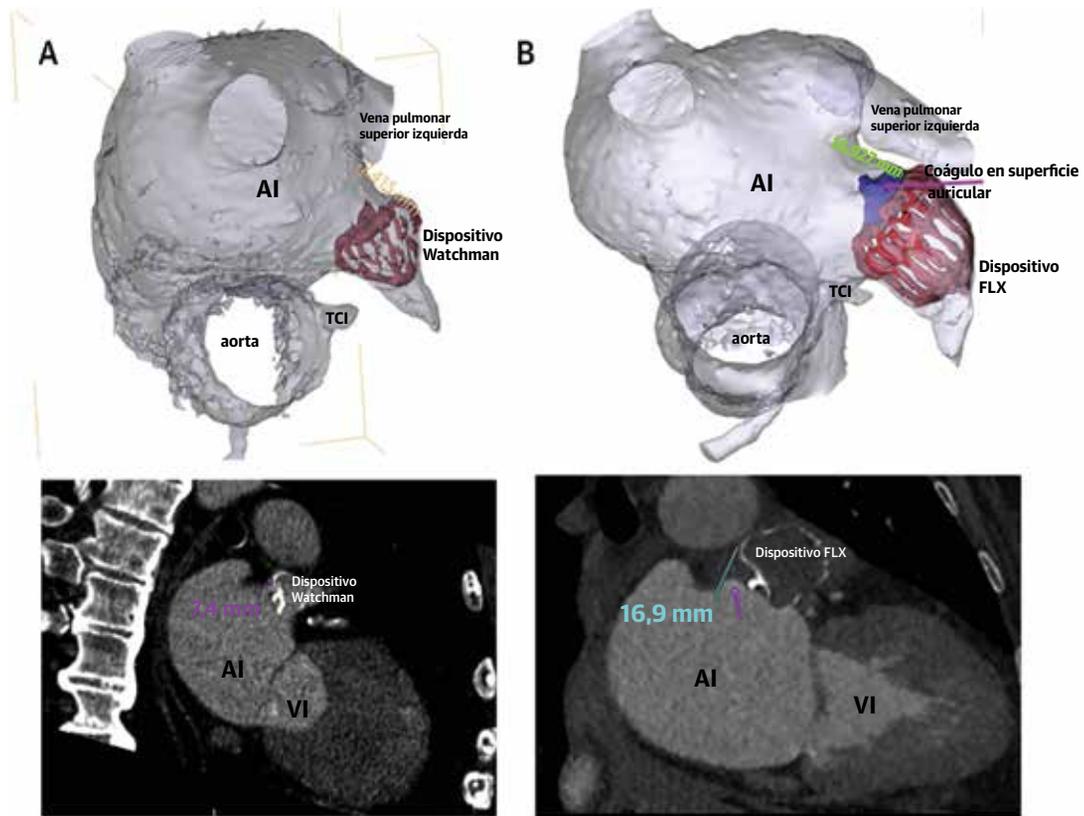
(A) Ecocardiografía transesofágica (ETE) inicial. (B) Angiografía inicial. (C) Posición del implante del COAI. Las flechas amarillas indican la posición frontal final del dispositivo de COAI con un implante profundo (profundidad de ~ 20 mm en la cara de la válvula mitral y de ~ 10 mm en la cara del borde de la pulmonar del dispositivo). Formación de un TRD después del implante evidenciada en la ETE (D) 45 días después del implante; (E) 6 meses después del implante durante el tratamiento con TAPD; (F) 1 año con un trombo organizado. Las líneas amarillas indican el borde auricular del TRD en el dispositivo de COAI. Abreviaturas como en las figuras 1 y 3.

TRD: trastorno de hipercoagulabilidad, derrame pericárdico yatrogénico, insuficiencia renal, profundidad del implante > 10 mm desde el borde de la pulmonar y FA no paroxística. La insuficiencia cardiaca congestiva, la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, el ictus previo, la FPD y la pauta de tratamiento antitrombótico al alta no fueron predictores independientes para el TRD. Estos resultados requieren un examen más detenido.

El único factor modificable independiente desde la perspectiva técnica fue la profundidad del implante. La profundidad del implante se ha descrito anteriormente considerando que las zonas de la OAI con exposición residual pueden continuar produciendo una estasis que fomenta la formación de un trombo (10) (figura 9). Las determinaciones de la profundidad se ven dificultadas por las diferencias existentes en la anatomía, los puntos de referencia anatómicos, las convenciones de medición y los tipos de dispositivos (tipo tapón frente a tipo de discolóbulo). Estos datos sugieren que una medición de la profundidad desde la desembocadura de la vena pulmonar podría ser útil para estandarizar la evaluación del implante en lo relativo a la predicción del TRD mientras se avanza en las técnicas de imagen para mejorar esta evaluación, en especial en presencia de un TRD (figura 10). De hecho,

se ha demostrado que la cobertura de la desembocadura de la pulmonar con los dispositivos de lóbulo y disco reduce las tasas de TRD tras el COAI (14). La asociación de ciertos factores de riesgo clínicos con el TRD es intuitiva. Por ejemplo, una FA permanente de larga evolución presagia una miopatía auricular progresiva, que se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos embólicos en estudios previos de la FA (15-17). De igual modo, la hipercoagulabilidad es un factor de riesgo conocido para las complicaciones trombóticas tanto venosas como arteriales. Además, es probable que los derrames pericárdicos periintervención yatrogénicos lleven a aceptar resultados técnicos subóptimos y a una reducción del uso de fármacos antitrombóticos periintervención. Aunque será necesario estudiar la repercusión de los factores de riesgo no modificables para el TRD en la práctica clínica, parece razonable suponer que su identificación podría resultar útil para orientar las decisiones específicas para cada paciente, y tal vez la selección e implante del dispositivo y su manejo tras la intervención. La asociación de la insuficiencia renal con el TRD deberá ser explorada con mayor detalle. Esta cohorte podría mostrar una disfunción vascular global que predispusiera al TRD y a otras complicaciones trombóticas (18).

**FIGURA 10.** Evaluación mediante TAC y diseño asistido por ordenador del TAC tras el COAI



Se presentan dos pacientes. **(A)** Paciente 1: sin presencia de coágulo en la superficie auricular del dispositivo Watchman, con una distancia de 7,4 mm entre el borde de la pulmonar y la superficie auricular. **(B)** Paciente 2: con un coágulo en el surco auricular tras el implante más profundo de un dispositivo Watchman FLX, con una distancia entre el borde de la pulmonar y la superficie auricular de 16,9 mm. Las **flechas rosadas** indican la localización del TRD. AI = aurícula izquierda; TAC = tomografía computarizada; TCI = tronco coronario izquierdo; VI = ventrículo izquierdo.

Es de destacar que hay otros factores de riesgo que cabría pensar lógicamente que pudieran contribuir a la formación del TRD y que no estuvieron correlacionados con el TRD en este estudio. Por ejemplo, la FPD puede contribuir a producir el TRD a través de la extensión directa del trombo por detrás del dispositivo, la estasis del flujo, respuestas de cicatrización anormales e incluso la migración del dispositivo con la consiguiente mala colocación posterior (19). Aunque la FPD se observó con una frecuencia superior en la cohorte de TRD, el análisis multivariable no respaldó su consideración de factor predictivo independiente para la TRD. Es probable que esto se deba al factor de confusión del aumento de la ACO y de la frecuencia de las exploraciones de imagen al detectar un TRD, lo cual podría motivar inadvertidamente la detección de FPD. Otra observación clave fue la de que la pauta de tratamiento médico al alta tras el COAI no afectó a la presencia de TRD. Aunque esto va en contra de lo que resulta intuitivo, concuerda con los resultados de varios estudios previos y de un gran metanálisis con la inclusión

de > 12.000 pacientes (6). Ciertamente, al evaluar el riesgo de formación de TRD deben tenerse en cuenta tanto factores propios del paciente como factores propios de la intervención. Serán necesarios otros estudios para comprender mejor la contribución que puedan tener el perfil de riesgo del paciente, el material del dispositivo, las técnicas de implante y el TRD, dada la rápida evolución del panorama de los dispositivos de COAI y los métodos de intervención.

El futuro del COAI depende de que pueda asegurarse su seguridad a largo plazo teniendo en cuenta el carácter preventivo de la intervención. El TRD continúa siendo un importante problema no resuelto del COAI y ha sido objeto de una atención creciente en los últimos años. Los trabajos de ingeniería han propuesto que el TRD es una cuestión relacionada principalmente con el diseño y los materiales del dispositivo, y se ha intentado aportar varias soluciones específicas de los dispositivos para atenuar el riesgo de TRD. Entre estos enfoques se encuentra el intento de reducir al mínimo el metal expuesto en la

OAI (por ejemplo, el dispositivo Watchman FLX) o el de introducir materiales antitrombóticos en los dispositivos de nueva generación. El éxito de estas estrategias para reducir la incidencia del TRD continúa sin haberse esclarecido, aunque los datos preliminares obtenidos con el dispositivo Watchman FLX son prometedores (20). Nuestro estudio sugiere que con la actual tecnología del COAI, puede haber factores del paciente y de la intervención que contribuyan de manera importante a la formación de los TRD. Está por ver si estos factores continuarán pudiendo tener una influencia independiente con los futuros diseños de los dispositivos. No obstante, cabe plantear la hipótesis de que la atenuación del riesgo de TRD pueda requerir una mejora en la estratificación del riesgo, el diseño de los dispositivos y las técnicas de implante.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** El diagnóstico del TRD, los factores de riesgo del paciente y los eventos posteriores fueron notificados por los propios pacientes y no se estandarizaron ni fueron validados de manera independiente por un laboratorio central. Los centros incluidos en este informe fueron los que notificaron como mínimo 1 caso de TRD durante su experiencia acumulada, y ello conduce a una posible sobrevaloración de la incidencia del TRD y un sesgo de selección respecto a los centros que aportaron datos. Hubo una considerable variabilidad en las pautas de exploraciones de imagen tras el implante utilizadas por los diversos centros, lo cual contribuyó a producir la variabilidad en los tiempos transcurridos hasta la detección del TRD. Además, la menor incidencia de eventos isquémicos en la cohorte de control puede reducir la probabilidad de detectar un TRD asintomático. La cohorte está formada principalmente por dispositivos Watchman, lo cual limita la aplicabilidad amplia de estos resultados a todos los dispositivos de COAI. El intervalo de tiempo relativamente amplio observado en los múltiples centros según la experiencia del operador introduce un sesgo adicional respecto al dispositivo, los aspectos técnicos y la experiencia del centro, que hace que no se refleje necesariamente la práctica contemporánea de dispositivos y operadores.

## CONCLUSIONES

El TRD después de un COAI se asocia a un aumento de la tasa de eventos isquémicos. Hay factores de riesgo del paciente y de la intervención que pueden predecir la formación de un TRD, facilitando con ello la estratificación del riesgo y la optimización de las técnicas de la intervención y del tratamiento posterior a ella.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores agradecen las aportaciones de Perry S. Nemecheck, NP. (University of Rochester Medical Center) por su gran dedicación a este estudio.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Maarse ha recibido una subvención no condicionada de Boston Scientific. El Dr. Pérez de Prado ha sido mentor de Boston Scientific. El Dr. Gupta ha sido mentor de Abbott. El Dr. Sanchez ha dictado conferencias y ha sido mentor de Boston Scientific. El Dr. Demkow ha sido mentor de Abbott y Boston Scientific. El Dr. Alkhouli ha sido consultor de Boston Scientific. El Dr. Wang ha sido consultor de Edwards LifeSciences, Boston Scientific y Neochord; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Boston Scientific asignadas al empleador, el sistema de salud Henry Ford. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr Mohamad Alkhouli, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic School of Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: Alkhouli.Mohamad@mayo.edu. Twitter: @adnanalkhouli, @tjsimard.

## PERSPECTIVAS

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

El TRD se produce en ~ 5% de los casos tras un COAI, y se asocia a un aumento del riesgo de eventos isquémicos y MACE. Los trastornos de hipercoagulabilidad, la insuficiencia renal, la FA no paroxística y la profundidad del implante del dispositivo de > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar fueron factores predictivos del TRD más importantes que la pauta de medicación antitrombótica empleada para la profilaxis.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarias más investigaciones para perfeccionar la estratificación de riesgo de TRD en los pacientes a los que se practica un COAI y evaluar la repercusión de diversos aspectos del tratamiento periintervención en los resultados clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al., PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2964-75.
2. 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.
3. Grygier M, Olasińska-Wiśniewska A, Araszkiwicz A, Trojnarowska O, Babicz-Sadowska A, Lesiak M. The Watchman FLX—a new device for left atrial appendage occlusion—design, potential benefits and first clinical experience. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2017;13:62-6.
4. Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:253-61.
5. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure. *Circulation* 2018;138:874-85.
6. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4: 1629-37.
7. Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C. Predictors of thrombus formation after percutaneous left atrial appendage closure using the WATCHMAN device. *Heart Vessels* 2017;32:1137-43.
8. Alkhouli M, Holmes DR. Remaining challenges with transcatheter left atrial appendage closure. *Mayo Clin Proc* 2020;95:2244-8.
9. 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.
10. Pracon R, Bangalore S, Dzielniska 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.
11. Hong W, Lillemo KD, Pan S, et al. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J Transl Med* 2019;17: 146.
12. Sedaghat A, Nickenig G, Schrickel JW, et al. EWOLUTION Study Group. Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device—Insights from the EWOLUTION real world registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7): E1019-E1024.
13. Korsholm K, Jensen JM, Nørgaard BL, Nielsen-Kudsk JE. Detection of device-related thrombosis following left atrial appendage occlusion. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008112.
14. Freixa X, Cepas-Guillen P, Flores-Umanzor E, et al. Pulmonary ridge coverage and device-related thrombosis after left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2021;16:e1288-94.
15. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial failure as a clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:222-32.
16. Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The atrium and embolic stroke: Myopathy not atrial fibrillation as the requisite determinant? *J Am Coll Cardiol EP* 2020;6:251-61.
17. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2019;4: 640-54.
18. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res* 2021;117:1046-59.
19. Fender EA, El Sabbagh A, Al-Hijji M, Holmes DR Jr. Left atrial appendage peridevice leak presenting with stroke. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:e123-5.
20. Cruz-González I, Korsholm K, Trejo-Velasco B, et al. Procedural and short-term results with the New Watchman FLX left atrial appendage occlusion device. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13: 2732-41.

---

**PALABRAS CLAVE** ACP, Amplatzer Cardiac Plug, Amulet, trombo relacionado con el dispositivo, TRD, COAI, cierre de la orejuela auricular izquierda, Watchman, Watchman FLX

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL



Franco M. Merschón

## Cierre de orejuela de aurícula izquierda: trombosis relacionada al dispositivo ocluser

Franco M. Merschón MD, Armando Perez Silva, MD, PhD

**E**l cierre percutáneo de orejuela izquierda ha emergido como alternativa a la anticoagulación oral en algunos subgrupos de pacientes. Específicamente, en aquellos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con alto riesgo de embolias y con algún grado de contraindicación para recibir anticoagulación oral por largo tiempo (1). Simard y cols (2) publicaron recientemente un interesante estudio retrospectivo en el cual reportan resultados de una serie multicéntrica relativamente amplia, donde evaluaron 711 pacientes (237 con trombosis relacionada al dispositivo (TRD) y 474 sin TRD) que fueron sometidos a cierre percutáneo de orejuela con más de un tipo de dispositivo disponible en el mercado. Los grupos eran similares en edad y sexo, sin embargo en el grupo con TRD había una mayor proporción de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral y tromboembolismo. En el análisis multivariable se identificaron 5 factores de riesgo para predecir la probabilidad de tener TRD posterior al implante, a saber: estado de hipercoagulabilidad (OR: 17.50; 95% IC: 3.39-90.45), presencia de derrame pericárdico durante el procedimiento (OR: 13.45; 95% IC: 1.46-123.52), insuficiencia renal (OR: 4.02; 95% IC: 1.22-13.25), profundidad de implante del dispositivo mayor de 10 mm con respecto a la desembocadura de la vena pulmonar superior izquierda (OR: 2.41; 95% IC: 1.57- 3.69), y la presencia de fibrilación auricular no-paroxística (OR: 1.90; 95% IC: 1.22-2.97). De éstos, se consideraron como factores de riesgo mayores la presencia de derrame pericárdico y el estado de hipercoagulabilidad, mientras que los otros tres fueron considerados factores de riesgo menores. La mayoría de trombos se detectaron durante el seguimiento en el período entre 45 y 180 días (38,8% de los TRD).

Dukkipati y cols (3) habrían descrito en una serie más amplia de pacientes, y únicamente con dispositivo Watchman, una incidencia de 3,7% de TRD con un riesgo 3 veces mayor de posibilidad de embolismo sistémico o

accidente cerebrovascular isquémico, sin embargo el 75% de estos pacientes en quienes se detectó TRD no desarrollaron ningún evento. En el mismo estudio, la presencia de FA permanente, antecedentes de accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, aumento del diámetro de la aurícula izquierda y función sistólica del ventrículo izquierdo reducida, fueron factores de riesgo independientes para desarrollar TRD.

Según lo publicado por Simard y cols (2) es importante hacer un análisis cuidadoso de los datos debido a que la profundidad del dispositivo y la presencia de derrame pericárdico pueden ser adjudicados a la técnica de implante, pero el resto de factores son inherentes al paciente y no modificables.

Simard y cols (2) describen que los desórdenes de hipercoagulabilidad son un elemento de riesgo, sin embargo, no se especifica cuál o cuáles estados de hipercoagulabilidad, así como tampoco las pruebas que se hicieron para detectar las mismas.

Se ha demostrado la relación existente entre estasis sanguínea y formación de trombos en pacientes con FA no sometidos a cierre percutáneo de orejuela. Así mismo es probable que esto contribuya a TRD. Las mayores tasas de ictus observadas en pacientes con FA y estenosis mitral (4) y las tasas más bajas de lo esperado en aquellos pacientes con FA e insuficiencia mitral (5) apoyan ésta moción. El contraste espontáneo en el ecocardiograma Doppler, es un indicador de estasis, y un predictor independiente de accidentes cerebrovasculares en la FA (6).

Si bien la trombogenicidad es difícil de medir, existen parámetros que pueden estar asociados con la formación de trombos y están elevados con frecuencia en pacientes con FA, tales como fibrinógeno, fragmentos 1 y 2 protrombínicos, Dímero-D, complejos antitrombínicos, micropartículas plaquetarias, tromboglobulina beta y factor de Von Willebrand (7,8,9,10).

En otras palabras, la FA está relacionada con estados "protrombóticos". Por otro lado, algunos parámetros

tales como dímero D y factor de von Willebrand pueden predecir la presencia de trombo en la orejuela de aurícula izquierda o eventos clínicos independientemente del tratamiento con anticoagulación (11,12,13,14).

Igualmente la presencia de derrame o efusión pericárdica es obvio que no se relaciona directamente con la aparición de trombos. Se debe dejar claro que es la ausencia de antiagregación-anticoagulación la que se suele tomar como conducta cuando aparece un derrame pericárdico durante el procedimiento. Nótese que hubo una diferencia en las complicaciones peri-procedimiento entre los dos grupos, dada justamente por la mayor incidencia de derrame pericárdico iatrogénico en el grupo de TRD. De cualquier forma, el hecho de tener un factor de riesgo mayor o dos menores, incrementa el riesgo 2,1 veces de tener TRD. (2)

En un estudio previo (3), habrían descrito en una serie más amplia de pacientes, y únicamente con dispositivo Watchman, una incidencia de 3,7% de TRD con un riesgo de 3 veces mayor de posibilidad de embolismo sistémico o accidente cerebrovascular isquémico, sin embargo el 75% de estos pacientes en quienes se detectó TRD no desarrollaron ningún evento. En el mismo estudio, la presencia de FA permanente, antecedentes de accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, aumento del diámetro de la aurícula izquierda y función sistólica del ventrículo izquierdo reducida, fueron factores de riesgo independientes para desarrollar TRD. Por otra parte este estudio analiza los resultados del manejo y eventos a corto y mediano plazo en ambos grupos com-

parativos, a 1.8 años de media (rango intercuartil: 0.9-3.0 años) versus 1.6 años (rango intercuartil: 1.0-2.9 años), respectivamente (P= 0.76).

Finalmente el trabajo de Simard y cols es muy importante porque contribuye un gran aporte a la comunidad científica en la búsqueda y/o determinación de posibles predictores de embolias en éste grupo selecto de pacientes. Sin dudas que quedan aspectos por resolver. ¿Cómo podemos evitar la TRD? ¿Cuánto tiempo conlleva la endotelización completa? ¿Qué podría pasar con estos pacientes a largo plazo? ¿Tendrán recurrencia de trombos? ¿Tendrán más incidencia de embolias sistémicas a largo plazo? ¿Qué método de imágenes serán los más adecuados para evaluarlos? Existe algún método de antiagregación-anticoagulación que sea realmente efectivo para prevenir la aparición de TRD?

En el estudio, al final del seguimiento, solo un tercio de los pacientes permanecían con TRD y el resto de trombos fue resuelto con terapia anticoagulante sin incremento en los episodios de sangrado. Otro punto importante de este estudio, es que muestra resultados que pueden ser extrapolados a "la vida real" y no de resultados de los estudios aleatorizados publicados hasta la fecha. El proceso biológico de total epitelización del dispositivo aún permanece incierto y la incapacidad de detectarlo a través de pruebas no invasivas sigue siendo una limitante, sobretodo porque en realidad su uso se ha visto ampliado incluso en pacientes de bajo riesgo y jóvenes. Por lo que es importante aclarar estos puntos no resueltos para la seguridad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78
2. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78 (4):297-313.
3. Dukkupati and colleagues (Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, Maini B, Gordon NT, Main ML, Reddy VY. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation.* 2018;138:874-885.
4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:457S-82S
5. Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U, et al. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;136:528-32
6. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47
7. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:227-32.
8. Turgut N, Akdemir O, Turgut B, et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:15-20.
9. Choudhury A, Chung I, Blann AD, et al. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest* 2007;131:809-15.
10. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:413-7.
11. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006;109:59-65. 33.
12. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, et al. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2003;90:1163-72. 34.
13. Habara S, Dote K, Kato M, et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *EurHeart J* 2007;28:2217-22.
14. Ancedy Y, Berthelot E, Lang S, et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:357-69.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica según los antecedentes de síndrome coronario agudo



Tjerk S.J. Opstal, MD,<sup>a,b</sup> Aernoud T.L. Fiolet, MD,<sup>c,d</sup> Amber van Broekhoven, MD,<sup>a</sup> Arend Mosterd, MD, PhD,<sup>d,e</sup> John W. Eikelboom, MD, PhD,<sup>f</sup> Stefan M. Nidorf, MD, PhD,<sup>g,h</sup> Peter L. Thompson, MD, PhD,<sup>g,i,j</sup> Michiel Duyvendak, PHARM D, PhD,<sup>k,l</sup> J.W. Martijn van Eck, MD, PhD,<sup>m</sup> Eugène A. van Beek, MD, PhD,<sup>n</sup> Frank den Hartog, MD, PhD,<sup>o</sup> Charley A. Budgeon, PhD,<sup>j</sup> Willem A. Bax, MD, PhD,<sup>p</sup> Jan G.P. Tijssen, PhD,<sup>q,r</sup> Saloua El Messaoudi, MD, PhD,<sup>a</sup> Jan H. Cornel, MD, PhD,<sup>a,b,d</sup> en nombre de los investigadores del ensayo LoDoCo2

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La colchicina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y en los pacientes con enfermedad coronaria crónica. Continúa sin estar claro si este efecto está relacionado o no con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento después de un síndrome coronario agudo (SCA).

**OBJETIVOS** Este estudio investiga el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en relación con los antecedentes y la cronología de los SCA previos, con objeto de determinar si los beneficios de la colchicina son uniformes de manera independiente de los antecedentes de SCA previos.

**MÉTODOS** El ensayo LoDoCo2 (*Low-Dose Colchicine 2*) se realizó en pacientes con enfermedad coronaria crónica, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento una vez al día con 0,5 mg de colchicina o un placebo. Se comparó la tasa de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia en los pacientes sin antecedentes previos de SCA o con antecedentes de un SCA reciente (6-24 meses), antiguo (2-7 años) o muy antiguo (> 7 años); se evaluó la interacción entre los antecedentes de SCA y el efecto del tratamiento con colchicina.

**RESULTADOS** En 5522 pacientes aleatorizados, el riesgo de la variable de valoración principal fue independiente de los antecedentes previos de SCA. La colchicina redujo de manera uniforme la variable de valoración principal en los pacientes sin ningún SCA previo (incidencia: 2,8 frente a 3,4 eventos por 100 años-persona; *hazard ratio* [HR]: 0,81, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,52-1,27), con antecedentes de un SCA reciente (incidencia: 2,4 frente a 3,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10), SCA antiguo (incidencia: 1,8 frente a 3,2 eventos por 100 años-persona; HR: 0,55, IC del 95%: 0,37-0,82) o SCA muy antiguo (incidencia: 3,0 frente a 4,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96) (*p* para la interacción = 0,59).

**CONCLUSIONES** Los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de los antecedentes y la cronología de los SCA previos. (*The LoDoCo2 Trial: Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [LoDoCo2] ACTRN12614000093684*) (J Am Coll Cardiol 2021;78:859-866) © 2021 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

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nimega, Países Bajos; <sup>b</sup> Department of Cardiology, Northwest Clinics, Alkmaar, Países Bajos; <sup>c</sup> Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos; <sup>d</sup> Dutch Network for Cardiovascular Research, Utrecht, Países Bajos; <sup>e</sup> Department of Cardiology, Meander Medical Center, Amersfoort, Países Bajos; <sup>f</sup> Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; <sup>g</sup> Heart and Vascular Research

La inflamación impulsa todas las fases de la aterosclerosis (1), y proporciona una vía de tratamiento para reducir las complicaciones cardiovasculares (2). El primer fármaco antiinflamatorio que redujo los eventos cardiovasculares en un ensayo clínico controlado con placebo (el ensayo CANTOS [*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study*]) fue el canakinumab, un anticuerpo terapéutico dirigido contra la interleucina-1 $\beta$  producida por la activación del inflammasoma NLRP3 (proteína 3 con contenido de dominio de oligomerización de unión de nucleótidos, repetición rica en leucina y dominio de pirina) (3). Aunque este ensayo aportó una prueba de concepto de la hipótesis de la inflamación, el registro cardiovascular del canakinumab se ha detenido (4). La colchicina es un fármaco antiinflamatorio barato que se emplea ampliamente para tratar la gota, la pericarditis y la fiebre mediterránea familiar (5). De manera similar al canakinumab, la colchicina atenúa la activación del inflammasoma NLRP3 (6), aunque estudios experimentales han sugerido que inhibe también la fagocitosis, el reclutamiento de neutrófilos y su función (7). El potencial de producir un efecto beneficioso que sugirieron los estudios preclínicos y retrospectivos condujo a la realización de 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados (8).

El ensayo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), en el que se incluyó a 4765 pacientes con antecedentes muy recientes (< 30 días) de un infarto de miocardio, mostró que la colchicina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 23% en comparación con un placebo (9). Sin embargo, los efectos beneficiosos parecieron ser máximos en los pacientes en los que la administración de colchicina se inició en un plazo de 3 días tras el evento agudo (10). El ensayo LoDoCo2 (*Low-Dose Colchicine 2*), en el que se incluyó a 5522 pacientes con enfermedad coronaria crónica, mostró que, en comparación con el placebo, la colchicina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 31%, y que ello se debió a las reducciones tanto del infarto de miocardio como de la revascularización coronaria motivada por isquemia. No obstante, a diferencia del estudio COLCOT, en el ensayo

LoDoCo2 se excluyó a los pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) en los 6 meses previos a la aleatorización (11).

Los resultados de los ensayos COLCOT y LoDoCo2 plantean dudas acerca del beneficio aportado por la colchicina en relación con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento después de un episodio previo de SCA. El objetivo del presente estudio fue investigar, con el empleo de la base de datos del ensayo LoDoCo2, el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en función de los antecedentes previos de SCA, con objeto de determinar si los efectos de la colchicina en comparación con el placebo son uniformes en los pacientes sin ningún SCA previo o con un SCA reciente, antiguo o muy antiguo.

## MÉTODOS

**POBLACIÓN DE ESTUDIO.** El estudio LoDoCo2 fue un ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego, en el que se evaluó el tratamiento con 0,5 mg de colchicina por vía oral una vez al día con un placebo indistinguible, en la prevención de los eventos cardiovasculares. El ensayo se inició en 2014 y se completó en 2020 y se incluyó en él a un total de 5522 pacientes con enfermedad coronaria crónica de 43 centros clínicos de Australia y Países Bajos, con una mediana de seguimiento de 28,6 meses. Los pacientes debían haber estado clínicamente estables durante como mínimo 6 meses antes de su inclusión en el ensayo. Se excluyó del estudio a los pacientes con una disfunción renal moderada a grave (creatinina sérica < 150 mmol/l o FGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), una insuficiencia cardíaca grave o una intolerancia conocida a la colchicina. La lista completa de los criterios de inclusión y exclusión se publicó en el artículo en el que se presentó el diseño del ensayo (12). Se han publicado ya los resultados principales del estudio (11). Se definieron los SCA previos como un infarto de miocardio, compatible con la definición en vigor en ese momento, o una angina progresiva que motivara una revascularización urgente, y fueron notificados por el investigador tras un examen de la

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

HR = *hazard ratio*

IC = intervalo de confianza

SCA = síndrome coronario agudo

Institute of Western Australia, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Western Australia, Australia; <sup>h</sup> GenesisCare Western Australia, Perth, Western Australia, Australia; <sup>i</sup> Harry Perkins Institute of Medical Research, Perth, Western Australia, Australia; <sup>j</sup> University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia; <sup>k</sup> Department of Clinical Pharmacy, Antonius Hospital Sneek, Sneek, Países Bajos; <sup>l</sup> Pharmacy D&A Research, Sneek, Países Bajos; <sup>m</sup> Department of Cardiology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, Países Bajos; <sup>n</sup> Department of Cardiology, St Jansdal Hospital, Harderwijk, Países Bajos; <sup>o</sup> Department of Cardiology, Gelderse Vallei Hospital, Ede, Países Bajos; <sup>p</sup> Department of Internal Medicine, Northwest Clinics, Alkmaar, Países Bajos; <sup>q</sup> Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; y <sup>r</sup> Cardialysis BV, Rotterdam, Países Bajos.

Jean-Claude Tardif, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefa Invitada para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

historia clínica. El protocolo del ensayo fue aprobado por un comité de ética de investigación centralizado en cada país participante (MEC-U, Nieuwegein, Países Bajos; y Sir Charles Gairdner Group HREC, Perth, Australia Occidental, Australia), y el ensayo fue supervisado por un comité de vigilancia de la seguridad y los datos independiente. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

**VARIABLES DE VALORACIÓN.** La variable principal de valoración de la eficacia fue la combinación de los eventos de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio espontáneo, ictus isquémico y revascularización motivada por isquemia. Todos los posibles eventos fueron validados (“adjudicados”) por un comité de eventos clínicos, que no conocía la asignación de los tratamientos.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las características iniciales de la población aleatorizada, según los subgrupos definidos por la ausencia de SCA previos, un SCA reciente (6-24 meses en el momento de la aleatorización), un SCA antiguo (2-7 años en el momento de la aleatorización) o un SCA muy antiguo (> 7 años en el momento de la aleatorización), se resumieron con los valores de media y DE para los datos cuantitativos y las proporciones para los datos cualitativos. Las características de los pacientes se compararon según los antecedentes de SCA con la prueba de  $X^2$  o un análisis de la varianza unidireccional, según procediera.

**TASAS DE EVENTOS EN SUBGRUPOS DEFINIDOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA.** Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar las relaciones univariadas entre los SCA previos y la variable de valoración principal combinada en los pacientes asignados al grupo de placebo. Estos análisis se realizaron de 2 formas distintas: ausencia de SCA previos frente a SCA previo y SCA reciente frente a SCA antiguo o muy antiguo. Con objeto de introducir un ajuste respecto a las diferencias iniciales entre estos grupos, se llevó a cabo un análisis multivariante con la inclusión de todas las covariables iniciales indicadas en la tabla de características iniciales, la ausencia de SCA previo y el uso del método de Wald anterógrado, con entrada para un valor de  $p < 0,10$  y salida para un valor de  $p > 0,15$ . Los factores predictivos de la variable de valoración principal se incorporaron a un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado que incluía los antecedentes de SCA, con objeto de determinar si estos antecedentes afectaban de manera independiente al riesgo de presentar eventos de la variable de valoración principal combinada.

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON COLCHICINA SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA.** Se representaron gráficamente las tasas acumuladas de eventos tras la aleatori-

zación por grupos de tratamiento, con el empleo del método de Kaplan-Meier y en función de los antecedentes de SCA. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar el efecto del tratamiento con colchicina en cada subgrupo para la variable de valoración principal combinada. La interacción entre el efecto del tratamiento con colchicina y los antecedentes de SCA se evaluó con la adición de la asignación de tratamiento y de la interacción entre tratamiento y antecedentes de SCA a los modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Se generaron los valores de *hazard ratios* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% y todos los valores de  $p$  presentados son bilaterales. Los análisis de la eficacia se realizaron en la población de análisis por intención de tratar. Se utilizó para los análisis el programa SPSS versión 26.0 (IBM).

## RESULTADOS

Un total de 5522 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de placebo ( $n = 2760$ ) o 0,5 mg de colchicina ( $n = 2762$ ) una vez al día y se realizó un seguimiento durante una mediana de 28,6 meses (rango intercuartílico: 20,5-44,4 meses). Un total de 864 (16%) pacientes no habían sufrido un SCA previo, mientras que 1479 (27%) habían tenido un SCA reciente en los 6-24 meses anteriores, 1582 (29%) habían tenido un SCA antiguo en los 2 a 7 años previos y 1597 (29%) habían tenido un SCA muy antiguo > 7 años antes de la aleatorización. En los pacientes con algún SCA previo, la mediana de tiempo entre el evento agudo más reciente y la aleatorización fue de 4 años (rango intercuartílico: 2-10 años), y un 68% de las asignaciones en la aleatorización se produjeron > 2 años después del último evento agudo. En la **tabla 1** se muestran las características iniciales de los pacientes según los antecedentes de SCA. Los pacientes del subgrupo de SCA muy antiguo eran de mayor edad, tenían más comorbilidades y habían sido tratados con más frecuencia con cirugía de revascularización arterial coronaria. Se estaban utilizando los tratamientos de prevención secundaria recomendados en las guías, en la mayoría de los pacientes, incluidos los del subgrupo con un SCA muy antiguo, de tal manera que más del 90% recibían tratamiento con fármacos hipolipemiantes y < 1% no estaban siendo tratados con ningún fármaco antiagregante plaquetario ni anticoagulante.

**ANTECEDENTES DE SCA Y EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES MAYORES.** Tanto en los análisis sin ajustar como en los ajustados, no observamos diferencias de incidencia de eventos de la variable combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia,

**TABLA 1. Características iniciales de los pacientes en la población del ensayo LoDoCo2 según los antecedentes previos de SCA**

	Sin SCA previos (n = 864)	SCA previo reciente (6-24 meses) (n = 1479)	SCA previo antiguo (2-7 años) (n = 1582)	SCA previo muy antiguo (> 7 años) (n = 1597)	Valor de p <sup>a</sup>
<b>Parámetros demográficos</b>					
Edad, años	67,3 ± 7,7	63,7 ± 9,1	64,3 ± 8,7	68,4 ± 7,54	< 0,001
Mujeres	16,7 (144)	17,6 (260)	15,7 (248)	12,1 (194)	0,003
<b>Características clínicas</b>					
Hipertensión	57,3 (495)	47,1 (696)	49,2 (779)	52,5 (838)	< 0,001
Fumadores actuales	8,2 (71)	11,6 (172)	14,1 (223)	11,4 (182)	< 0,001
Diabetes mellitus	19,0 (164)	13,8 (204)	17,5 (277)	22,7 (362)	< 0,001
Insulinodependiente	7,2 (62)	4,2 (62)	3,3 (52)	7,0 (111)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	5,4 (47)	5,7 (85)	5,7 (90)	5,3 (83)	0,93
Revascularización coronaria previa	48,1 (416)	90,9 (1344)	91,6 (1449)	88,4 (1412)	< 0,001
Cirugía de revascularización arterial coronaria	10,1 (87)	5,4 (80)	6,1 (96)	28,0 (447)	< 0,001
Intervención coronaria percutánea	41,0 (354)	89,9 (1330)	90,3 (1428)	66,7 (1065)	< 0,001
Antecedentes de fibrilación auricular	13,0 (112)	8,5 (126)	9,1 (144)	16,7 (267)	< 0,001
<b>Medicación en el momento de la inclusión</b>					
Tratamiento antiagregante plaquetario simple	77,1 (666)	40,0 (592)	77,4 (1225)	76,3 (1218)	< 0,001
Tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble	12,4 (107)	54,5 (806)	14,0 (221)	9,1 (146)	< 0,001
Anticoagulante	11,3 (98)	9,1 (134)	10,1 (160)	17,5 (280)	< 0,001
Sin antiagregantes plaquetarios ni anticoagulantes	1,0 (9)	0,1 (1)	0,2 (3)	0,1 (2)	< 0,001
Estatina	93,4 (807)	94,7 (1400)	93,4 (1478)	94,1 (1503)	0,46
Inhibidor de renina-angiotensina	60,5 (523)	77,1 (1140)	74,6 (1180)	69,9 (1117)	< 0,001
Betabloqueante	51,9 (448)	66,0 (976)	62,2 (984)	63,8 (1019)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o % (n). <sup>a</sup> Valor de p de la diferencia entre todos los subgrupos según la prueba de  $\chi^2$  o el análisis de la varianza unidireccional.  
LoDoCo2 = Low-Dose Colchicine 2; SCA = síndrome coronario agudo.

entre los pacientes sin ningún SCA previo y los que habían tenido un SCA previo. En los pacientes con un SCA antiguo hubo un riesgo de eventos de la variable de valoración principal similar al observado en los pacientes con un SCA reciente, y los pacientes con un SCA muy antiguo presentaron una incidencia de eventos de la variable de valoración principal ligeramente superior a la de los pacientes con un SCA reciente, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística (tabla 2, tablas 1 y 2 del Suplemento).

#### EFICACIA DE LA COLCHICINA EN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA.

Los efectos de la colchicina, en comparación con el placebo, sobre el riesgo de eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia fueron uniformes en los pacientes sin ningún SCA previo (incidencia: 2,8 frente a 3,4 eventos por 100 años-persona; HR: 0,81; IC del 95%: 0,52-1,27) y con algún SCA previo (incidencia: 2,4 frente a 3,6 eventos por 100 años-persona; HR: 0,67; IC del 95%: 0,54-0,82) (p para la interacción = 0,43). La reducción de los eventos de la variable de valoración principal producida por la colchicina en comparación con el placebo fue también

uniforme en los diversos subgrupos de pacientes con un SCA previo: SCA reciente (incidencia: 2,4 frente a 3,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10), SCA antiguo (incidencia: 1,8 frente a 3,2 eventos por 100 años-persona; HR: 0,55; IC del 95%: 0,37-0,82) o SCA muy antiguo (incidencia: 3,0 frente a 4,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96; p para la interacción = 0,59) (ilustración central, figura 1).

#### DISCUSIÓN

Nuestros análisis del ensayo LoDoCo2 ponen de manifiesto que los pacientes con antecedentes de un SCA muy antiguo continúan teniendo un riesgo elevado de eventos adversos cardiovasculares mayores recurrentes, y que la eficacia de la colchicina en los pacientes con una enfermedad coronaria crónica es independiente de los antecedentes de SCA, puesto que produce un beneficio uniforme con independencia del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente.

En la era actual de uso de una revascularización coronaria agresiva y a menudo completa después de un SCA, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores se estabiliza después de los primeros 6 meses (13,14).

**TABLA 2. Efecto de un SCA previo sobre el criterio de valoración principal en el grupo de placebo**

	Eventos		Sin ajustar			Con ajuste para múltiples variables <sup>a</sup>		
	%	n/n	HR	IC del 95%	Valor de p	HR	IC del 95%	Valor de p
Combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémico o revascularización coronaria motivada por isquemia								
SCA previo (variable binaria)								
Sin SCA previos	9,9	42/425	—			—		
SCA previo	9,5	222/2335	1,07	0,77-1,48	0,71	1,00	0,72-1,40	0,98
SCA previo con intervalos de tiempo								
SCA reciente (6-24 meses)	8,1	59/726	—			—		
SCA antiguo (2-7 años)	8,5	68/797	1,00	0,71-1,42	0,99	0,99	0,69-1,41	0,95
SCA muy antiguo (> 7 años)	11,7	95/812	1,33	0,96-1,85	0,08	1,26	0,90-1,76	0,18

Se realizaron dos análisis distintos. En primer lugar, con la inclusión de todos los pacientes asignados al placebo, para comparar los antecedentes previos de SCA con la ausencia de SCA previos. En segundo lugar, con la inclusión de tan solo los pacientes con antecedentes de SCA asignados al placebo, dividiéndolos en función de los distintos intervalos de tiempo. <sup>a</sup> Se introdujo un ajuste respecto a los siguientes factores determinantes de la variable de valoración principal del ensayo LoDoCo2 según lo establecido en un análisis multivariante previo (tabla 1 del Suplemento): edad > 70 años, fumador actual, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes insulino dependiente, antecedentes de cirugía de *bypass* arterial coronario y de intervención coronaria percutánea, combinación de anticoagulantes orales con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, ausencia de uso de estatinas y tratamiento con colchicina.

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la tabla 1.

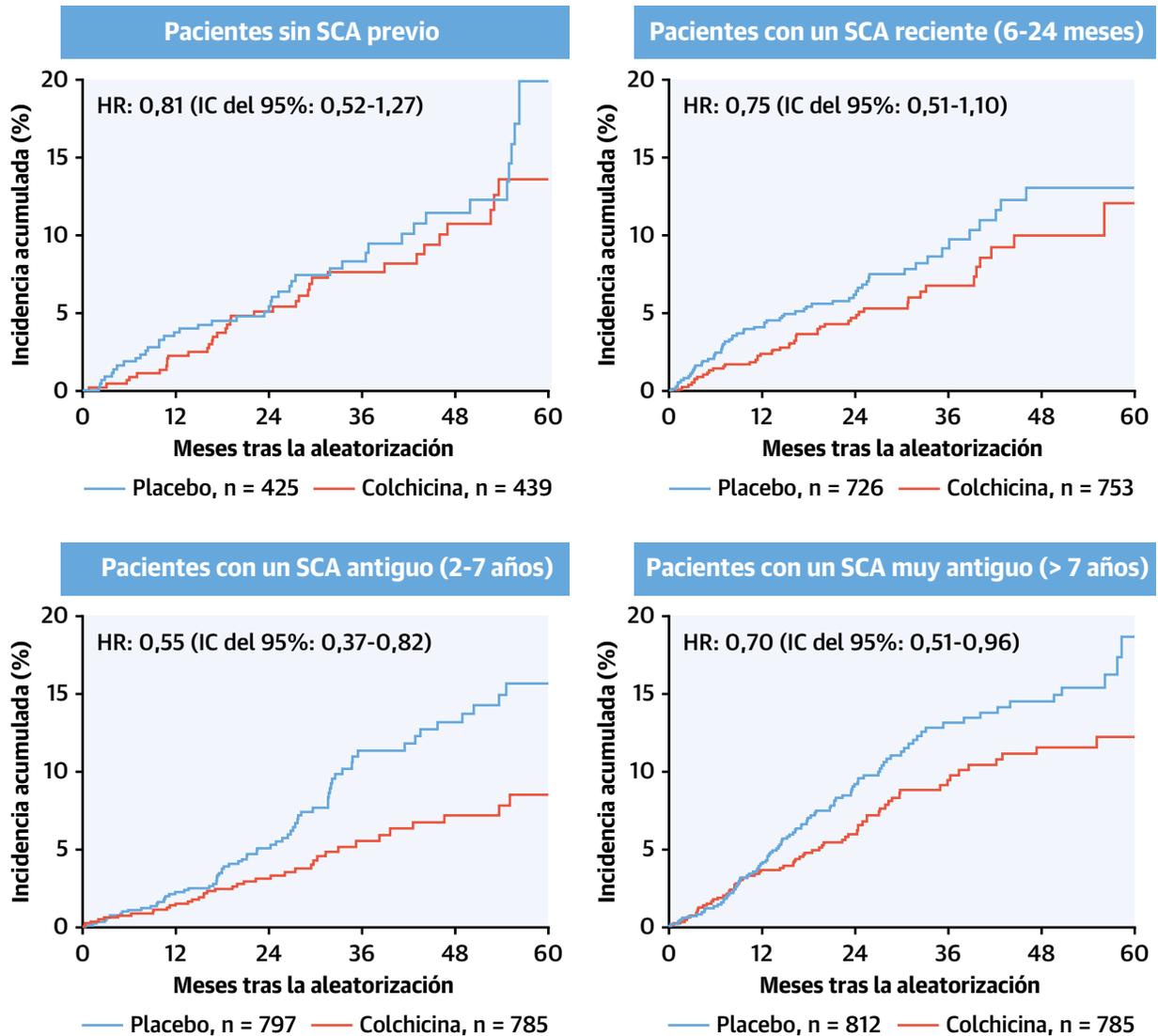
Los pilares de la prevención secundaria incluyen la modificación del estilo de vida y los tratamientos médicos, como los destinados a reducir los lípidos, la presión arterial y la glucosa, así como el tratamiento antitrombótico (15,16). Sin embargo, a pesar del empleo sistemático de estos tratamientos, los pacientes con antecedentes de SCA continúan presentando eventos adversos cardiovasculares mayores causados por la ruptura de placas y la formación de un trombo sobreañadido. El riesgo residual se explica al menos en parte por una inflamación persistente que, en gran parte, no se ve afectada por los tratamientos de prevención secundaria actualmente recomendados (17).

Nuestros resultados, que indican que el riesgo residual es independiente del tiempo transcurrido tras un posible SCA previo, parecen contradecir los del ensayo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk*), en el que se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes incluidos en un plazo de 2 años tras un infarto de miocardio previo, en comparación con los pacientes con un infarto de miocardio más antiguo en el momento de la inclusión (18). Esta aparente discrepancia se explica probablemente por la inclusión de pacientes inmediatamente después de haber sufrido un infarto de miocardio en el ensayo FOURIER. Estos pacientes fueron excluidos del ensayo LoDoCo2 y tienen un riesgo superior de presentar eventos recurrentes en comparación con los pacientes en lo que han transcurrido como mínimo 6 meses tras el episodio de SCA más reciente. Los datos de ensayos de larga duración de tratamientos hipolipemiantes y antitrombóticos confirman nuestros resultados y resaltan nuevamente la necesidad de cumplimiento de un tratamiento médico óptimo en los pacientes con una enfermedad coronaria crónica, incluso cuando se presume que están “estables” (19,20).

El análisis de subgrupos del ensayo COLCOT ha sugerido que el inicio de un tratamiento con colchicina en dosis bajas en un plazo de 3 días tras un infarto de miocardio índice produce beneficios superiores (48% de reducción del riesgo de la variable de valoración principal) que los que se obtienen cuando el tratamiento se inicia entre 4 y 7 días o entre 8 y 30 días después del evento (reducción del riesgo relativo del 4% y el 23%, respectivamente) (10). Estos beneficios adicionales podrían deberse al potencial de la colchicina de reducir la lesión de reperfusión en el contexto de un infarto de miocardio (21,22). Sin embargo, el número de pacientes incluidos entre los días 4 y 7 en el ensayo COLCOT fue modesto y los efectos sobre cada uno de los componentes de la variable de valoración principal fueron poco coherentes. A diferencia del ensayo COLCOT, el estudio LoDoCo2 no incluyó a pacientes en una fase temprana tras un infarto agudo de miocardio, sino a pacientes que habían estado clínicamente estables durante un mínimo de 6 meses. Nuestros resultados del ensayo LoDoCo2 respaldan la conclusión de que los beneficios de la colchicina son uniformes si se inician meses o años después de un SCA.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Nuestros análisis tienen ciertas limitaciones. Los resultados presentados en este artículo se basan en un análisis de subgrupos del ensayo LoDoCo2. El menor tamaño de los grupos en cada categoría de SCA aumenta la influencia de las variaciones aleatorias debidas al azar, y ello comporta unos IC más amplios. En el ensayo LoDoCo2 se exigió que los pacientes hubieran estado clínicamente estables durante un mínimo de 6 meses, lo cual impide realizar una comparación directa con pacientes que han sufrido un SCA muy reciente. El porcentaje de la población de pacientes que no tenía antecedentes de ningún SCA previo fue bajo, y ello limita el poder estadístico para la detección de una diferencia entre los pacientes sin un SCA y con un SCA previo.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Incidencia acumulada de la variable de valoración principal según los antecedentes previos de SCA



Opstal, T.S.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):859-866.

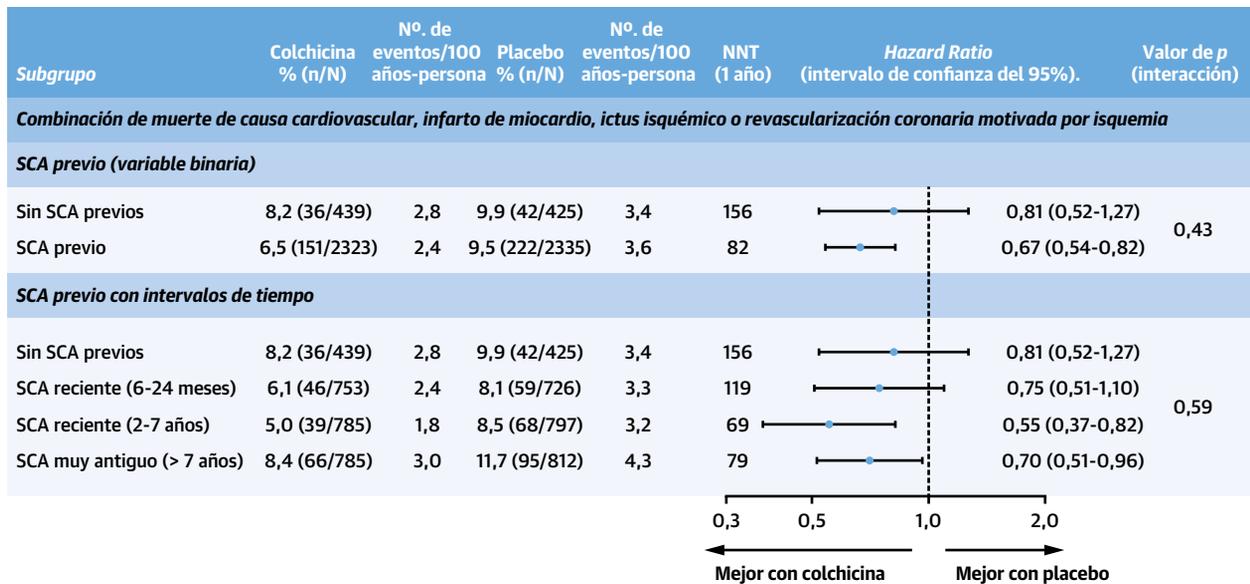
Efecto del tratamiento con 0,5 mg de colchicina una vez al día en comparación con un placebo sobre la incidencia acumulada de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia. Los subgrupos se definieron según el tiempo transcurrido tras el síndrome coronario agudo (SCA) más reciente en el momento de la aleatorización. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar el efecto del tratamiento con colchicina en cada subgrupo. No hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa en el efecto del tratamiento (*hazard ratio*) con colchicina en comparación con el placebo entre los 4 grupos de SCA ( $p = 0,59$ ). La reducción de la variable de valoración combinada con el tratamiento de colchicina fue uniforme en todos los subgrupos y no se observó ninguna interacción, lo cual sugiere que los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente. HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza.

**CONCLUSIONES**

Los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de los antecedentes y la cronología de los SCA previos, y ello resalta la importancia del cumplimiento de los tratamientos de prevención secundaria a largo plazo, incluido el uso de tratamiento antiinflamatorio.

**AGRADECIMIENTOS**

Los autores dan las gracias a todos los pacientes por su participación en el ensayo; a los investigadores y coordinadores de todos los centros; a los monitores del ensayo y al personal de GenesisCare (incluidos Penny Buczec, Denny Craig, Karen Doherty, Louise Ferguson, Louise Nidorf y Karen Youl), el Heart and Vascular Research Institute del Sir Charles Gairdner Hos-

**FIGURA 1.** Eficacia de la colchicina según los antecedentes de SCA

Efecto del tratamiento con 0,5 mg de colchicina una vez al día en comparación con un placebo sobre la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia. Los subgrupos se definieron según los antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) en el momento de la aleatorización, tanto de forma binaria como por intervalos de tiempo, y se evaluó la interacción en esos 2 grupos. Se calcularon los valores de *hazard ratio* y los intervalos de confianza del 95% mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, y se representaron gráficamente en un diagrama de bosque. La reducción de la variable de valoración combinada con el tratamiento de colchicina fue uniforme en todos los subgrupos y no se observó ninguna interacción, lo cual sugiere que los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de la existencia de antecedentes de SCA y del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente. NNT = número necesario a tratar durante 1 año.

pital (incluida Louise Ferguson) y la Red de Investigación Cardiovascular de los Países Bajos (incluidos Marjelle van Leeuwen [gestora del proyecto]; Ingrid Groenberg y Glentino Rodríguez por la gestión de los datos; Erik Stroes, Max Silvis y Tim de Vries por la revisión médica; y Petra Bunschoten y Wendy Tousain por la monitorización de los centros).

#### APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este ensayo contó con el apoyo del National Health Medical Research Council of Australia; una subvención del Sir Charles Gairdner Research Advisory Committee; la Withering Foundation (Países Bajos); la Netherlands Heart Foundation; la Netherlands Organization for Health Research and Development; y un consorcio de Teva, Disphar y Tiofarma en los Países Bajos. Los financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño o la realización del estudio; la obtención, análisis o interpretación de los datos; ni la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. El Dr. Mosterd ha recibido subvenciones de Novartis; y ha recibido pagos personales de Amarin, Amgen, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp and Dohme, y Pfizer. El Dr. Eikelboom ha recibido pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, Sanofi y Servier; y ha recibido subvenciones y/o apoyo no económico de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb,

GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen y Sanofi. El Dr. Thompson ha recibido subvenciones, ayuda para viajes y honorarios de Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Merck y Pfizer. El Dr. Cornel ha formado parte del consejo asesor de Amgen y AstraZeneca. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr Tjerk S.J. Opstal, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525GA Nijmegen, Países Bajos  
Correo electrónico: tjerk.opstal@radboudumc.nl. Twitter: @radboudumc\_weet.

#### PERSPECTIVAS

**COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:** La colchicina reduce el riesgo de eventos isquémicos recurrentes, con independencia del intervalo de tiempo transcurrido desde un SCA.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Las investigaciones futuras deberán abordar la posibilidad de que los pacientes con enfermedad coronaria crónica y sin antecedentes de un SCA previo puedan obtener un beneficio con el tratamiento de colchicina.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *N Engl J Med.* 2020;383:846-857.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin Chem.* 2021;67:131-142.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
4. European Medicines Agency. Canakinumab Novartis: withdrawal of the marketing authorisation application. Accessed July 13, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/canakinumab-novartis>
5. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:i4-i11.
6. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-241.
7. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45: 341-350.
8. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in stable coronary artery disease. *Clin Ther.* 2019;41:30-40.
9. Tardif J-CC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381: 2497-2505.
10. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J.* 2020;41: 4092-4099.
11. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-1847.
12. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2019;218:46-56.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
14. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a pre-specified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5: 952-957.
15. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42: 1289-1367.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119- 177.
17. Everett BM. Residual inflammatory risk: a common and important risk factor for recurrent cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 2410-2412.
18. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease analysis from Fourier. *Circulation.* 2018;138:756- 766.
19. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1368-1375.
20. Baine KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone in patients with prior percutaneous coronary intervention (COMPASS-PCI). *Circulation.* 2020: 1141- 1151
21. Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation.* 2015;132:1395-1403.
22. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Devereux SG. Colchicine administered early in acute myocardial infarction: ready, set...go? *Eur Heart J.* 2021;42: 2802.

**PALABRAS CLAVE** fármacos antiinflamatorios, aterosclerosis, inflamación cardiovascular, riesgo isquémico, infarto de miocardio, prevención secundaria

**APÉNDICE** Pueden consultarse los centros de estudio y los investigadores, así como las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

## Inflamación: ¿nueva o antigua diana en el tratamiento de la aterosclerosis?



Almudena  
Castro Conde

Almudena Castro Conde, MD<sup>a</sup>; Raquel Campuzano Ruiz, MD<sup>b</sup>; Rosa Fernández Olmo, MD<sup>c</sup>

La evidencia de que la inflamación participa de manera fundamental en la patogenia de la aterosclerosis y sus complicaciones está ganando mucho peso en los últimos años. Cada vez se conocen mejor las vías moleculares y celulares de la inflamación que promueven la aterosclerosis<sup>1</sup>. El reconocimiento de la aterogénesis como un proceso activo en lugar de una enfermedad estática secundaria a un aumento del almacenamiento de colesterol o un depósito de calcio ha puesto de relieve algunos mecanismos inflamatorios clave. Desde una perspectiva clínica, aprovechar los conocimientos en esta área, puede ayudar al nacimiento de nuevas terapias para la enfermedad aterosclerótica.

Conocemos sobradamente el papel causal del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la aterosclerosis y contamos con herramientas altamente efectivas para reducir el LDL y, en consecuencia, reducir los eventos cardiovasculares (CV). Esto mismo ocurre con el conocimiento sobre la fisiopatología de la plaqueta y la evidencia sobre el beneficio de la terapia antiagregante plaquetaria en la reducción de estos eventos.

Sin embargo, incluso con una intensa reducción de LDL y una correcta antiagregación plaquetaria, los eventos CV siguen ocurriendo.

La inflamación puede explicar parte de este riesgo residual. La evaluación y el tratamiento del riesgo inflamatorio residual proporcionará nuevos avances en la prevención cardiovascular.

La inhibición específica de la interleucina (IL) -1b por el anticuerpo monoclonal canakinumab en el ensayo CANTOS (Estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab), resultó en una reducción del 15% en el riesgo de eventos CV<sup>2</sup>.

Posteriormente a la publicación de este estudio, se diseñaron nuevos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la colchicina en la reducción de los eventos CV.

La colchicina se usa ampliamente para el tratamiento de la gota, la pericarditis y la fiebre mediterránea fami-

liar, y ha demostrado ser bien tolerada en estas patologías. Su principal mecanismo de acción antiinflamatorio es la unión a tubulina, afectando posteriormente la actividad del inflammasoma NLRP3, reduciendo así la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1b e IL-18, y de múltiples procesos celulares, incluida la fagocitosis y el reclutamiento y función de leucocitos.

En este sentido el trabajo de Opstal et al<sup>3</sup> plantea la hipótesis de si la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACEs) obtenido con la colchicina en el estudio LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2)<sup>4</sup>, es consistente e independiente de haber padecido o no un SCA o del tiempo transcurrido desde el síndrome coronario agudo (SCA).

En el LoDoCo2 fueron aleatorizados 5.522 pacientes con enfermedad coronaria crónica a recibir colchicina en dosis bajas o placebo. Con una duración media de seguimiento de 28,6 meses, el riesgo de aparición de la variable principal compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o revascularización coronaria inducida por isquemia se redujo en un 31% con la colchicina. En comparación con el placebo, la colchicina también redujo el riesgo de una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal, en un 28% y el de infarto de miocardio en un 30%.

Hay que destacar que al contrario del estudio COLCOT<sup>4</sup> que incluyó pacientes precozmente tras un SCA, en el LoDoCo2, los pacientes debían estar estables durante al menos 6 meses.

Opstal et al<sup>3</sup> analizaron el intervalo de tiempo entre este SCA y la aleatorización y además el grupo que no había sufrido un SCA, con el fin de demostrar si había relación entre el beneficio mostrado por la colchicina y el tiempo transcurrido desde el SCA o la presencia o no de SCA. Se encontraron los siguientes resultados: el 84% había sufrido un SCA.

En el grupo de 6-24 meses desde el SCA a la aleatorización, se encontraron 1.479 pacientes que correspon-

<sup>a</sup> Servicio Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>b</sup> Servicio Cardiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

<sup>c</sup> Servicio Cardiología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

dieron al 27% del total de la población del estudio. En el grupo de 2-7 años se incluyeron 1.582 pacientes (29%) y en el grupo de > 7 años tras el SCA, se encontraron 1.597 pacientes (29%).

Muy interesantes los hallazgos encontrados: La presencia y el momento de un SCA previo no afectó a los beneficios de la colchicina en los criterios de valoración cardiovasculares. De hecho, la incidencia del criterio de valoración principal en los grupos de colchicina y placebo fue de 2,8 y 3,4 eventos por 100 personas-año en pacientes sin SCA previo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,52-1,27), respectivamente, y 2,4 y 3,6 eventos por 100 personas-año en aquellos con un SCA previo (HR: 0,67; IC del 95%: 0,54-0,82), sin interacción significativa ( $P = 0,43$ ) entre el tratamiento y los antecedentes de síndrome coronario agudo. De manera similar, esta incidencia en los 2 grupos de tratamiento fue de 2,4 y 3,3 eventos por 100 personas-año en pacientes con un SCA previo 6 a 24 meses antes de la aleatorización (HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10); 1,8 y 3,2 eventos por 100 personas-año en aquellos con un SCA 2 a 7 años antes de la aleatorización (HR: 0,55; IC del 95%: 0,37-0,82); y 3,0 y 4,3 eventos por 100 personas-año en pacientes con un SCA > 7 años antes de la aleatorización (HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96), nuevamente sin interacción significativa ( $P = 0,59$ ).

Contrariamente a lo que a priori se podía pensar sobre que el beneficio de la colchicina únicamente se demostraría en el SCA (estudio COLCOT<sup>5</sup>) por ser un momento con elevada carga inflamatoria, tras el análisis de Opstal y colaboradores, se demuestra que la inflamación va más allá del evento agudo y que actuar sobre la misma en cualquier momento de la enfermedad coronaria produce un beneficio en la evolución de estos pacientes al disminuir los MACEs.

De este análisis y en conjunto con los resultados del estudio COLCOT<sup>6</sup>, podemos inferir dos cosas: la primera es que se demuestra que la inflamación juega un papel predominante en todas las fases de la aterosclerosis, tanto en la fase temprana como tardía y tanto en el momento del evento agudo como a lo largo de la evolución de esta enfermedad, y la segunda es que la colchicina se posiciona como un fármaco anti-inflamatorio que aporta beneficio pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria tanto con SCA como SCC.

Ahora que se ha iniciado el camino de la investigación de la inflamación como factor etiopatogénico de la aterosclerosis y en particular en el riesgo residual, se abre un campo formidable en las posibles terapias a desarrollar para mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, Tang D, Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018 Aug 23;8(3):80.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
3. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:859-866.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1838-1847.
5. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41: 4092-4099.
6. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, et al. Costeffectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021; 7: 486-495